

# Desenvolvimento e validação de método cromatográfico para determinação de N,N-Dietil-3-metilbenzamida (DEET) e verificação da qualidade de repelentes tópicos

## Development and Validation of a Chromatographic Method for Determining N,N-Diethyl-3-methylbenzamide (DEET) and Verifying the Quality of Topical Repellents

Fernanda Fernandes Farias<sup>I,II,III</sup> 

Maria Cristina Santa Bárbara<sup>III</sup> 

Mariana Sbaraglini Garcia Silva<sup>III</sup> 

Vanessa Cristina Martins Silva<sup>III</sup> 

Newton Andreo-Filho<sup>I</sup> 

Patricia Santos Lopes<sup>I</sup> 

Vânia Rodrigues Leite-Silva<sup>I,II,IV,\*</sup> 

<sup>I</sup> Programa de Pós-graduação em Medicina Translacional, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

<sup>II</sup> Departamento de Ciências Farmacêuticas, Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas, Universidade Federal de São Paulo, Diadema, SP, Brasil

<sup>III</sup> Centro de Medicamentos, Cosméticos e Saneantes, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, SP, Brasil

<sup>IV</sup> Frazer Institute, Faculty of Medicine, University of Queensland, Brisbane, QLD 4102, Australia

\* E-mail: [vania.leite@unifesp.br](mailto:vania.leite@unifesp.br)

Recebido: 27 abr 2025

Aprovado: 29 set 2025

**Como citar:** Farias FF, Bárbara MCS, Silva MSG, Silva VCM, Andreo-Filho N, Lopes PS, Silva VCM. Desenvolvimento e validação de método cromatográfico para determinação de N,N-Dietil-3-metilbenzamida (DEET) e verificação da qualidade de repelentes tópicos. *Vigil Sanit Debate*, Rio de Janeiro, 2025, v.13: e02488.  
<https://doi.org/10.22239/2317-269X.02488>

### RESUMO

**Introdução:** Os repelentes de insetos são fundamentais na proteção contra picadas e na prevenção de doenças zoonóticas, como a dengue. O N,N-Dietil-3-metilbenzamida (DEET) é o ativo sintético mais amplamente utilizado nessas formulações. Dada a importância do uso de repelentes no contexto epidemiológico brasileiro, torna-se essencial garantir sua qualidade e conformidade regulatória. No entanto, atualmente, os laboratórios da Rede Nacional de Laboratórios de Vigilância Sanitária (RNLVISA) não oferecem ensaio para quantificação de ativos em repelentes tópicos. **Objetivo:** Este estudo, conduzido pelo Núcleo de Ensaios Físicos e Químicos em Cosméticos e Saneantes (NFQC), teve como objetivo desenvolver e validar um método por cromatografia líquida de alta eficiência com detecção de arranjo de diodos (HPLC-DAD) para a quantificação de DEET e verificação da qualidade de formulações comerciais. **Método:** As análises foram realizadas utilizando coluna C8 (125 × 4,6 mm, 5 µm), fase móvel acetoneitrila:água (40:60 v/v), fluxo de 1 mL/min, injeção de 20 µL e detecção a 210 nm. O método foi validado seguindo as diretrizes do ICH e da AOAC e aplicado a seis amostras comerciais, incluindo uma formulação importada da Austrália. Foram avaliados o teor de ativo, o pH e a conformidade de rotulagem. **Resultados:** O método demonstrou adequação aos parâmetros de validação. Duas amostras apresentaram não conformidades na rotulagem; uma amostra apresentou pH abaixo do estabelecido pelo fabricante e outra, teor acima da faixa permitida. **Conclusões:** O método desenvolvido demonstrou ser adequado para a quantificação de DEET, atendendo aos critérios de validação. A aplicação em amostras comerciais evidenciou não conformidades relacionadas ao teor de ativo, pH e rotulagem, reforçando a necessidade de ações sistemáticas de controle de qualidade.

**PALAVRAS-CHAVE:** DEET; HPLC-DAD; Repelentes de Insetos; Especificações Sanitárias

### ABSTRACT

**Introduction:** Insect repellents are essential for protecting against bites and preventing vector-borne diseases such as dengue. N,N-Diethyl-3-methylbenzamide (DEET) is the most widely used synthetic active ingredient in these formulations. Given the importance of repellent use in the Brazilian epidemiological context, ensuring product quality and regulatory compliance is crucial. However, laboratories within the National Network of Health Surveillance Laboratories (RNLVISA) currently do not offer assays for the quantification of the active ingredients in topical repellents. **Objectives:** This study, conducted by the Center for Physical and Chemical Testing of Cosmetics and Disinfectants (NFQC), aimed to develop and validate a high-performance liquid chromatography method with diode array detection (HPLC-DAD) for the quantification of DEET and quality verification of commercial formulations. **Method:** Analyses were performed using a C8 column (125 × 4.6 mm, 5 µm), a mobile phase of acetonitrile:water (40:60 v/v), a flow rate of 1 mL/min, an injection volume of 20 µL, and detection at 210 nm. The method



was validated following the ICH and AOAC guidelines and applied to six commercial samples, including one formulation imported from Australia. The active ingredient content, pH, and labeling compliance were evaluated. **Results:** The method demonstrated compliance with the validation parameters. Two samples showed labeling nonconformities; one sample had a pH below the manufacturer's specification, and the other had an active ingredient content above the permitted range. **Conclusions:** The developed method proved suitable for the quantification of DEET, meeting the validation criteria. Its application to commercial samples revealed nonconformities related to the active content, pH, and labeling, reinforcing the need for systematic quality control measures.

**KEYWORDS:** DEET; HPLC-DAD; Insect Repellents; Sanitary Specifications

## INTRODUÇÃO

Os repelentes de insetos são utilizados para proteger humanos e animais de picadas e contribuem para controlar a transmissão de doenças. Podem ser produtos químicos de origem natural, como os óleos essenciais de plantas, ou então derivados de síntese química como N,N-Dietil-3-metilbenzamida (DEET), IR3535 e icaridina<sup>1</sup>. No Brasil, os repelentes de insetos para aplicação tópica são classificados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) como produtos cosméticos, grau 2, sujeitos a registro e estão na lista de produtos sob controle da vigilância sanitária<sup>2</sup>.

A segurança e a eficácia de produtos repelentes disponíveis no mercado são de extraordinária importância para a saúde pública. Repelentes de insetos são tratamentos adjuvantes para prevenir doenças transmitidas por artrópodes, incluindo malária e arboviroses como dengue, zika e Chikungunya<sup>3</sup>. A ocorrência dessas doenças vem atingindo proporções difíceis de estimar no Brasil. Em março de 2024, o Governo de São Paulo decretou emergência em saúde pública para a dengue após recomendação do Centro de Operações de Emergências (COE), uma vez que o estado havia atingido 300 casos confirmados da doença por 100 mil habitantes<sup>4</sup>.

A prevenção e o controle do vetor ainda são formas eficientes de se evitar a transmissão dessas doenças. Desta forma, sugere-se contenção física/mecânica/ambiental; controle biológico/genético; e controle químico, onde se incluem os repelentes<sup>3</sup>. O tempo de ação dos repelentes, entre outros fatores, está relacionado com a concentração dos ativos sintéticos. Assim, as concentrações inferiores às declaradas no rótulo podem comprometer a eficácia do produto, enquanto as maiores podem levar a riscos toxicológicos<sup>5</sup>.

O principal ativo repelente sintético amplamente conhecido e utilizado é o DEET, também denominado N,N-Diethyl-m-toluamide. Desenvolvido pelo exército americano em 1946, durante a Segunda Guerra Mundial, foi disponibilizado e registrado para uso pelo público geral em 1957<sup>5,6</sup>. O DEET destaca-se pelo amplo espectro, proteção duradoura e baixo custo, porém, em comparação com outros ativos, como IR3535 e icaridina, apresenta um maior potencial toxicológico<sup>1</sup>.

As preocupações com o DEET surgiram pela primeira vez em 1980 com casos de relatos de intoxicação, particularmente em crianças, levando a encefalopatias<sup>7</sup>. Apesar das preocupações com a exposição excessiva, se administrado em concentrações adequadas, dosagens corretas, pelas vias de administração recomendadas o seu uso torna-se seguro. Ainda não estão totalmente elucidados os mecanismos de ação pelos quais o DEET é capaz de repelir insetos, o que se sabe é que em vez de matá-los, o DEET dificulta que os insetos se aproximem<sup>7,8</sup>. Alguns estudos relatam uma redução na eficácia do DEET

após a primeira exposição de mosquitos e outros insetos<sup>9,10</sup>. Além disso, em experimentos de aprendizagem olfativa, a pré-exposição ao DEET e sua associação a um estímulo condicional diminuíram seus efeitos aversivos, sugerindo que os mosquitos poderiam desenvolver uma tolerância e até aprender a não evitar o repelente<sup>11</sup>.

Em termos físico-químicos o DEET, de fórmula molecular  $C_{12}H_{17}NO$ , massa molecular 191,27 g/mol, pressão de vapor de 0,002 mmHg a 25 °C é um líquido oleoso, volátil, ligeiramente amarelado à temperatura ambiente, moderadamente solúvel em éter de petróleo, insolúvel em água e muito solúvel em álcool<sup>12</sup>.

Considerando a relevância do uso de repelentes de insetos na prevenção e controle da epidemia de dengue enfrentada no Brasil, torna-se fundamental garantir a qualidade e a eficácia desses produtos. No entanto, atualmente, não há oferta do ensaio de teor de ativos em repelentes de insetos pelos laboratórios da Rede Nacional de Laboratórios de Vigilância Sanitária (RNLVISA), conforme indicado no perfil analítico disponível no site da Anvisa<sup>13</sup>. Essa lacuna compromete a capacidade de monitoramento e fiscalização da conformidade dos produtos disponíveis no mercado. Diante desse cenário, o Núcleo de Ensaios Físicos e Químicos em Cosméticos e Saneantes (NFQC) do Instituto Adolfo Lutz - São Paulo desenvolveu e validou um método analítico por HPLC-DAD para a determinação do teor de DEET em repelentes de insetos de uso tópico. Além disso, foi realizada a análise dos rótulos dos produtos quanto à adequação à legislação vigente e análise de pH, conforme especificação do fabricante. A partir dessa avaliação, possíveis irregularidades podem ser identificadas, contribuindo, assim, para a proteção da saúde dos consumidores.

## MÉTODO

### Instrumentos

O método foi desenvolvido no laboratório do NFQC do Instituto Adolfo Lutz. O equipamento utilizado foi um HPLC-DAD (Agilent Technology, 1260 Infinity, USA) composto por bomba binária (G1312B), equipado com degaseificador, amostrador automático (G1329B), compartimento de coluna com forno (G1316A) e um sistema detector de diodos (DAD) (G1315D), *software* OpenLab®. Entre outros equipamentos: Ultrassom *Unique Ultrasonic Cleaner*, bomba a vácuo *GoldSun* modelo 0411, balança analítica Mettler Toledo modelo AL204, potenciômetro Metrohm® 780 pH Meter/781 pH/Ion Meter, com slope de 100,55% (faixa de aceitação do slope 95-105%) e água purificada pelo sistema *Purilab Classic* (Elga®).



## Reagentes

Todos os reagentes químicos utilizados eram de grau de pureza analítica. O solvente acetonitrila (ACN) foi obtido da Merck®-Sigma-Aldrich (Darmstadt, Alemanha) e o isopropanol da Halogen®, ambos de grau HPLC. A água destilada foi tratada até alcançar condição ultrapura utilizando o sistema Purilab Classic (resistividade de 18,2 MΩ/cm, Elga®). O material de referência químico DEET, foi adquirido da

Merck®-Sigma-Aldrich com 98,5% de pureza. Foram avaliadas seis amostras de repelentes de insetos, distribuídas em duas loções, um gel e três *sprays*, de diferentes marcas, adquiridos em estabelecimentos comerciais e em *sites* de varejo *online*, cuja composição qualitativa está apresentada na Tabela 1. O *Spray* 3 (S3) foi importado da Austrália. Para a fase de validação, utilizou-se a apresentação em Loção (L2), devido à complexidade da formulação e teor de DEET.

Tabela 1. Composição das formulações analisadas de repelentes de insetos com ativo DEET.

Função	Composição das formulações					
	Loção (L1)	Loção (L2)	Gel (G1)	Spray (S1)	Spray (S2)	Spray (S3)*
Ingrediente ativo	DEET (7,125%)	DEET (15,0%)	DEET (7,5%)	DEET (10,0%)	DEET (8,0%)	DEET (191 g/L ou 19,1%); Triclosan 1 g/L; MGK264 40 g/L
Veículo	Água	Água	Água	Água	Água	-
Surfactante	Éter de macrogol monoestearílico	Polisorbato 80	-	-	-	-
Emulsificante	Trietanolamina	Trietanolamina	Trietanolamina	-	-	-
	Estearato de Macrogol 100					
Solventes		-	Álcool	Álcool	Álcool etílico	-
Agente de viscosidade/espessante	Ácido poliacrílico	Acrilato/C10-30	Polímero cruzado de acrilato vinil isodecanoato	Ácido poliacrílico	Ácido poliacrílico	-
Conservante	Metilparabeno	Metilparabeno	Fenoxietanol	Metilparabeno	Metilparabeno	-
		Etilparabeno	Metilisotiazolinona	Etilparabeno	Etilparabeno	
		Propilparabeno		Propilparabeno	Propilparabeno	
		Butilparabeno		Butilparabeno	Butilparabeno	
		Fenoxietanol		Fenoxietanol	Fenoxietanol	
Emoliente	Álcool estearílico	Miristato de isopropila	Propilenoglicol	-	Glicerol	-
	Extrato de Aloe barbadensis (extrato de babosa)	Dimeticona	Extrato de folha de Aloe vera (extrato da folha de babosa)		Extrato de folha de Aloe vera (extrato da folha de babosa)	
	Monoestearato de glicerila	Sorbitol			Extrato da flor de camomila	
Fragrância	Perfume	Perfume	Perfume	Alfa-isometil ionona	Alfa-isometil ionona	-
	Limoneno	Hidroxycitronelal	Linalol	Hidroxycitronelal	Amil cinamal	
	Benzoato de Benzila	Hidroxiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldeído	Geraniol	Hidroxiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldeído	Álcool cinâmico	
	Linalol		Citronelol	Linalol	Álcool benzílico	
	Eugenol		Cumarina		Benzoato de benzila	
	Hexil cinamalaldeído		Hexil cinamalaldeído		Salicilato de benzila	
	Butifenil Metilpropional		Butifenil Metilpropional		Citronelol	
					Cumarina	
					Geraniol	
					Hexil cinamalaldeído	
					Limoneno	
					Linalol	
Agente Quelante	-	EDTA	EDTA	-	EDTA	-

Fonte: Sheskey et al.<sup>14</sup>.

DEET: N,N-Dietil-3-metilbenzamida; EDTA: ácido etilenodiaminotetracético.

\*Spray (S3): Formulação importada da Austrália. A legislação do país desobriga a citação dos excipientes no rótulo do produto.



### Preparo da amostra

Com auxílio de pipeta pasteur, pesou-se 200 mg de amostra da loção L2, contendo 15% de DEET, diretamente em balão volumétrico de 100 mL. Adicionou-se 50 mL do diluente Isopropanol:água (50:50) e a extração foi realizada em banho ultrassônico por 5 min. Completou-se o balão volumétrico com Isopropanol:água (50:50). Transferiu-se alíquota de 1 mL com pipeta volumétrica para balão volumétrico de 10 mL para atingir concentração de trabalho de 0,03 mg/mL. Completou-se o balão com a fase móvel, acetonitrila:água (40:60). Filtraram-se as amostras para vial com filtros de seringa PVDF 0,20 µm.

Para a loção L1, contendo 7,125% de DEET, pesaram-se 210 mg de amostra em balão volumétrico de 50 mL. Após adição de 25 mL do diluente isopropanol:água (50:50, v/v), realizou-se a extração ultrassônica por 5 min, completando-se em seguida o volume do balão. Uma alíquota de 1 mL foi transferida para balão de 10 mL e completada com a fase móvel. As demais formulações seguiram o mesmo procedimento adotado para L1, com variação apenas na massa pesada conforme a concentração de DEET declarada:

- Gel G1, 7,5% de DEET: 200 mg
- Spray S1, 10%: 150 mg
- Spray S2, 8%: 187,5 mg
- Spray S3, 19,1%: 80 mg

Todas as soluções foram submetidas à extração em banho ultrassônico, diluídas até o volume final com o diluente, seguidas de diluição em fase móvel e filtração para vial.

### Preparo do padrão

Utilizou-se padrão de DEET para o preparo da solução padrão. Pesou-se 15 mg de padrão diretamente em balão volumétrico de 100 mL, registrou-se a massa. Adicionou-se 20 mL do diluente Isopropanol:água (50:50). Deixou-se em banho ultrassônico por 5 min. Completou-se balão volumétrico com Isopropanol:água (50:50). Transferiu-se alíquota de 2 mL com pipeta volumétrica para outro balão volumétrico de 10 mL para atingir concentração de trabalho de 0,03 mg/mL. Completou-se balão com a fase móvel, acetonitrila:água (40:60). Filtraram-se as soluções padrão para vial com filtros de seringa PVDF 0,20 µm.

### Condições cromatográficas

Após uma série de testes, as condições cromatográficas para a análise do ativo DEET foram estabelecidas, conforme descrito na Tabela 2.

### Validação analítica

A validação seguiu as especificações dos guias do *International Council for Harmonisation (ICH) Q2 (R2) Validation of analytical procedures - Scientific guideline*, da *Association of Official Analytical Collaboration (AOAC) Appendix F: Guidelines for Standard Method Performance Requirements*<sup>15,16,17</sup>. Foram avaliados

os parâmetros: linearidade, precisão (repetibilidade, precisão intermediária) limite de quantificação e limite de detecção (LD), exatidão, seletividade e robustez.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Otimização do método

Inicialmente, foi selecionada uma coluna cromatográfica com empacotamento C18 Poroshell, caracterizada por um núcleo sólido, o que, em geral, melhora a eficiência dos picos cromatográficos. No entanto, essa coluna não proporcionou estabilização adequada da linha de base. Outra coluna com empacotamento C18 foi testada, porém, os picos de DEET não apresentaram boa intensidade. Diante desse resultado, optou-se pela substituição por uma coluna com empacotamento C8, que apresentou um aumento no número de pratos teóricos dos picos, resultando em maior eficiência cromatográfica. Assim, essa coluna foi escolhida para a validação do método.

Diferentes proporções da fase móvel composta por acetonitrila e água (40:60 e 50:50, v/v) foram testadas em distintas temperaturas (25°C e 30°C). Para a solubilização das amostras e do padrão de DEET, foram avaliadas diversas combinações de solventes, sendo definida a melhor proporção como isopropanol:água (50:50, v/v).

A leitura com detector de arranjo de diodos (DAD) foi realizada na faixa de 190 a 440 nm, e o comprimento de onda escolhido para a quantificação do DEET foi 210 nm, por apresentar a maior intensidade de absorção nas varreduras espectrais. Embora o DEET contenha um anel aromático, que costuma apresentar absorção em torno de 254 nm, no desenvolvimento do presente método foram comparados diferentes comprimentos de onda fixos. A escolha por 210 nm foi baseada na maior sensibilidade e melhor relação sinal/ruído observadas, tornando esse comprimento o mais adequado para a metodologia proposta. Na Figura 1, é possível observar o pico de DEET no primeiro ponto da curva de calibração a 0,00375 mg/mL, com tempo de retenção de 5,59 min.

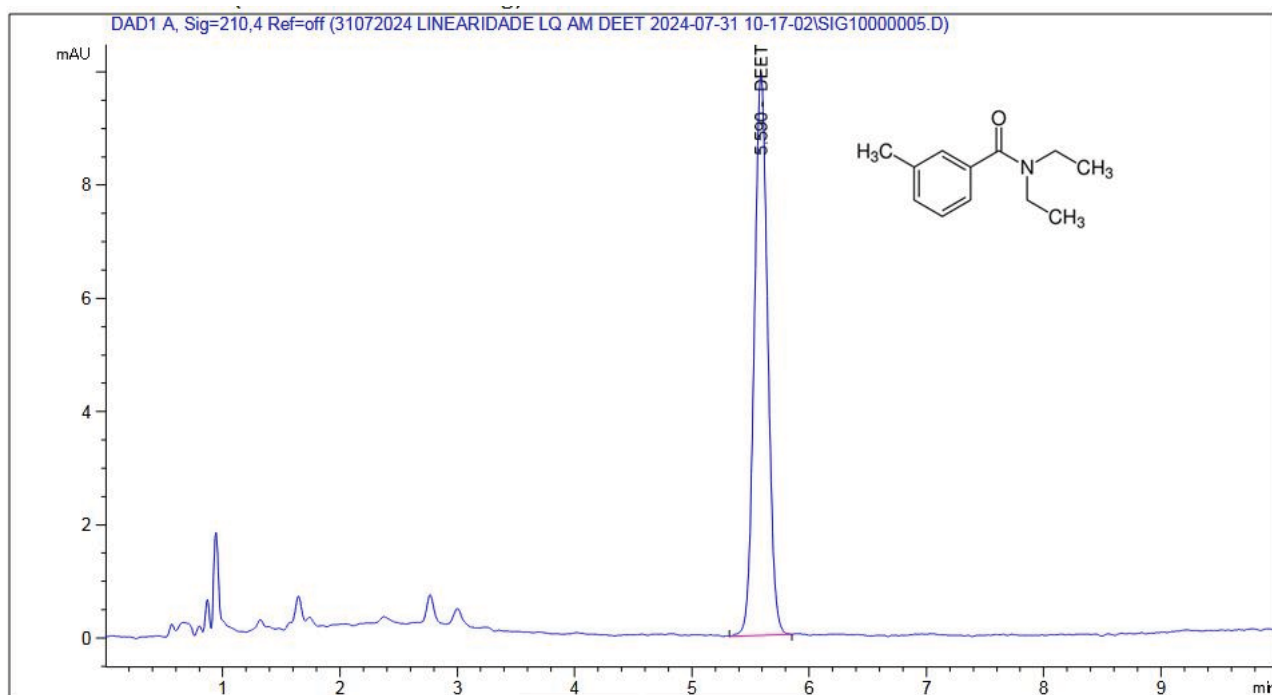
### Linearidade

A curva analítica foi construída com sete níveis de concentração com três preparações independentes. A linearidade de um

**Tabela 2.** Condições cromatográficas da validação do método de determinação do teor de DEET.

Condições cromatográficas	
Equipamento	HPLC DAD- 1260 Infinity
Coluna	Avantor® ACE® ACE C8 - 125 x 4,6 mm, 5 µm
Temperatura da coluna	25 °C
Detector	210 nm
Fase móvel	Acetonitrila e água (40:60 v/v)
Fluxo	1mL/min
Volume de injeção	20 µL

Fonte: Elaborada pelos autores, 2025.



Fonte: Elaborada pelos autores, 2025.

Figura 1. Cromatograma obtido demonstrando o pico de DEET (0,00375 mg/mL) em 5,59 min, detectado a 210 nm.

procedimento analítico representa sua capacidade de fornecer resultados diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra dentro de uma faixa específica. A faixa de trabalho estabelecida para o DEET foi: 0,00375; 0,0075; 0,015; 0,03; 0,045; 0,06; e 0,075 mg/mL. As três curvas analíticas foram plotadas, e a ausência de valores aberrantes (*outliers*) foi verificada para cada nível de concentração. Foi verificada a regressão linear por meio de ANOVA, e os resultados demonstraram que a regressão é significativa, uma vez que o valor de F apresentou significância estatística ( $p < 0,05$ ). Assim, conclui-se que os dados se ajustam adequadamente ao modelo linear simples. Além disso, verificou-se a homocedasticidade dos dados (igualdade das variâncias). O coeficiente de determinação obtido ( $R^2 = 0,999$ ) indicou excelente ajuste do modelo, atendendo aos critérios de conformidade para esse parâmetro (Tabela 3).

### Precisão

A precisão do método foi avaliada por meio da repetibilidade e da precisão intermediária, expressas pelo desvio-padrão relativo (DPR), com critério de aceitação estabelecido em  $DPR < 2,0\%$ . As determinações foram realizadas com seis réplicas da concentração de trabalho (0,03 mg/mL de DEET). A repetibilidade foi conduzida sob as mesmas condições experimentais, com o mesmo analista e equipamento; já a precisão intermediária utilizou analistas distintos, mantendo os demais parâmetros constantes. Os resultados obtidos foram satisfatórios, com DPR de 1,04% para repetibilidade e 0,58% para precisão intermediária. Adicionalmente, aplicou-se o teste qui-quadrado ( $\chi^2$ ) com 95% de confiança, para comparar a variabilidade observada com a máxima permitida. Os valores de  $\chi^2$  calculado foram 0,004

(repetibilidade) e 0,002 (precisão intermediária), ambos inferiores ao valor crítico tabelado (2,214), confirmando que a variabilidade está dentro dos limites aceitáveis. Portanto, o método demonstrou precisão adequada em ambas as condições, atendendo aos critérios de validação analítica (Tabela 3).

### Limite de Quantificação

O limite de quantificação de um procedimento analítico individual é a menor quantidade de analito em uma amostra que pode ser determinada quantitativamente com precisão e exatidão adequadas. Foram testadas concentrações a partir do primeiro ponto da curva analítica (0,00375 mg/mL) e valores inferiores. A menor concentração que apresentou DPR% inferior a 2% foi de 0,00075 mg/mL, injetada em sextuplicata e com DPR de 0,46%, sendo este o LQ determinado para o DEET neste método (Tabela 3).

### Limite de detecção

O LD de um procedimento analítico individual é a menor quantidade de analito que pode ser detectada em uma amostra, mas não necessariamente quantificada como um valor exato. O LD foi calculado baseado no Limite de Quantificação (LQ), dividindo o LQ por 3,3, obtendo-se um LD de 0,000227 mg/mL<sup>16</sup>. Preparou-se uma solução nessa concentração, que foi injetada em triplicata no HPLC, confirmando experimentalmente o LD do método (Tabela 3).

### Exatidão

A exatidão foi conduzida por meio do ensaio de recuperação. A recuperação do analito pode ser estimada pela análise de amostras fortificadas com quantidades conhecidas do mesmo (*spike*).





As amostras foram fortificadas com o analito em três diferentes concentrações: baixa, média e alta, da faixa de uso do método (0,024; 0,03; 0,036 mg/mL) feitas em triplicata. Os resultados obtidos foram: para a concentração baixa, recuperação de  $101,72 \pm 0,11\%$ ; para a concentração média,  $99,34 \pm 0,05\%$ ; e para a concentração alta,  $101,99 \pm 0,02\%$ . Todos os valores de recuperação encontram-se dentro da faixa aceitável de 98 a 102%, conforme os critérios estabelecidos pela AOAC<sup>17</sup>.

### Seletividade

A seletividade foi realizada avaliando a interferência da matriz na amostra. Foram preparadas duas curvas analíticas com a mesma adição de analito para cada nível de concentração. Uma curva é preparada com adição de analito na matriz da amostra (que já contém um nível do analito) e a outra curva analítica não inclui a matriz de amostra. Foram preparados cinco níveis de concentração, injetados em sextuplicata. As concentrações do padrão foram: 0,0075; 0,015; 0,03; 0,045; 0,06 mg/mL e para amostra mais padrão: 0,0225; 0,03; 0,045; 0,06; 0,075 mg/mL e a amostra sozinha a 0,015 mg/mL. A comparação entre as inclinações das curvas foi realizada por meio de teste t com 95% de confiança. O valor t calculado (0,602) foi inferior ao valor crítico (2,045), com valor de p de 0,552, indicando que não houve diferença estatisticamente significativa entre as inclinações. Esses resultados demonstram que não houve interferência da matriz na resposta analítica do analito. Adicionalmente, foi avaliada a homogeneidade espectral dos picos cromatográficos de todas as amostras analisadas, como indicativo de sua pureza cromatográfica. Essa análise foi realizada por meio do *software OpenLab*®, utilizando o índice de pureza gerado pelo DAD. Os valores obtidos foram superiores a 999,9, confirmando a ausência de coeluições

e a pureza espectral dos picos correspondentes ao analito para todos os repelentes analisados (Tabela 3).

### Robustez

Para a robustez foi avaliado por meio da estatística ANOVA fator único. Avaliaram-se mudanças deliberadas para temperatura do forno da coluna em  $\pm 1^\circ\text{C}$  (análises em  $24^\circ\text{C}$  e  $26^\circ\text{C}$ ). Variação do fluxo em  $\pm 0,1$  mL/min (0,9 e 1,1 mL/min). Variação do comprimento de onda no detector  $\pm 1$  nm (209 e 211 nm). A ANOVA fator único demonstrou que não existem diferenças significativas entre os resultados de teor de DEET nas condições cromatográficas do método validado, quando comparado com o teor frente às variações propositalmente. O F calculado foi menor que F crítico e p valor maior que 0,05, comprovando ser um método robusto (Tabela 3).

Confrontando os resultados apresentados em cada parâmetro da validação do método analítico desenvolvido pelo NFQC com os critérios de avaliação, é possível verificar que ele apresenta resultados conforme para todos os parâmetros avaliados.

Diversos métodos para quantificação de DEET foram propostos na literatura científica, especialmente voltados à análise do ativo em resíduos de água descartada ou em amostras biológicas, como sangue e urina<sup>18,19</sup>. Na Tabela 4, estão listados os métodos que empregam a técnica de HPLC, com foco exclusivo na quantificação do DEET, sem a presença de outros ativos repelentes, e cuja matriz de estudo são formulações comerciais.

Conforme apresentado na Tabela 4, os métodos descritos na literatura utilizaram predominantemente colunas cromatográficas do tipo C18. Durante a etapa de otimização do método desenvolvido neste estudo, também foram avaliadas colunas com

Tabela 3. Resultados finais da validação do ativo DEET.

Parâmetro	Critério de aceitação	Resultado
Linearidade	$R^2 > 0,99$	$R^2 = 0,999$
Repetibilidade	Inferior a DPR = 2,0%	DPR = 1,04%
Precisão intermediária	Inferior a DPR = 2,0%	DPR = 0,58%
Limite de quantificação	Menor concentração que apresente repetibilidade conforme	0,00075 mg/mL
Limite de detecção	Menor quantidade de analito que pode ser detectada em uma amostra	0,000227 mg/mL
Exatidão	98 a 102%	Atendeu a especificação para as concentrações de (0,024; 0,03; 0,036 mg/mL) variando entre 99,3 e 101,9%
Seletividade	Ausência de interferência da matriz e pureza cromatográfica	A matriz não apresentou interferência na leitura da amostra, as inclinações da reta são homogêneas e o pico se demonstrou puro
Robustez	Variação de temperatura, fluxo e comprimento de onda	ANOVA fator único demonstrou que não existem diferenças significativas entre os resultados de teor de DEET quando comparados nas diferentes variações. $\lambda$ : valor p 0,99 Fluxo: valor p 0,36 Temperatura: valor p 0,44

Fonte: Elaborada pelos autores, 2025.



Tabela 4. Métodos da literatura para determinação de DEET por HPLC.

Referência	Fase móvel	Coluna	Fluxo	Deteção	TR DEET	LOD	LOQ	Aplicação
20	ácido fosfórico 0,1% e metanol	C18	1 mL/min	235 nm	NC	NC	NC	Ativo e solução
21	metanol, acetonitrila e água pH 4.5 (45:10:45)	C18	1 mL/min	270 nm	11 min	0,75 µg/ mL	2,49 µg/ mL	Loção, gel, solução
22	metanol e água (57:43 v/v)	C18	1 mL/min	220 nm	7,37 min	0,0182 µg/mL	0,0605 µg/mL	Solução

Fonte: Elaborada pelos autores, 2025.

NC: Não consta; TR DEET: Tempo de retenção do DEET; LOD: Limite de detecção; LOQ: Limite de quantificação.

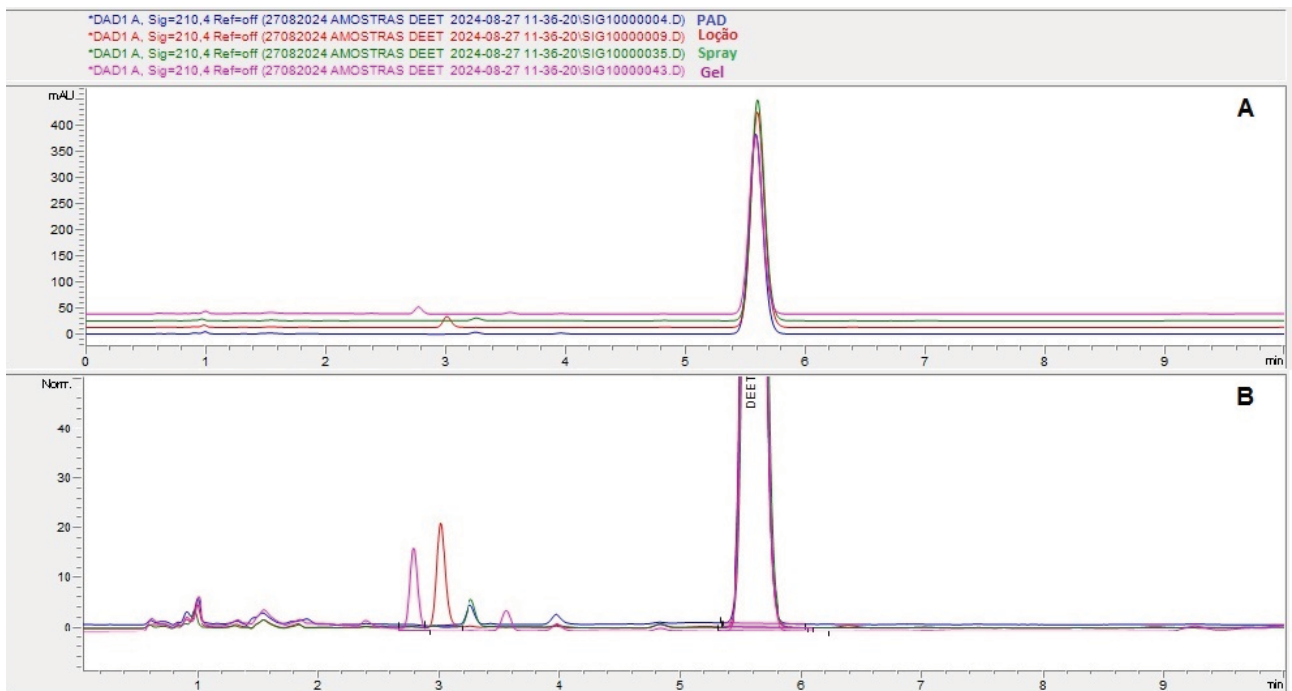


Figura 2. (A). Sobreposição dos cromatogramas da solução padrão de DEET (0,03 mg/mL), e das amostras de loção (L2 - vermelha), spray (S3 - verde) e gel (G1 - rosa), todas na mesma concentração. (B). Ampliação dos cromatogramas apresentados em (A).

empacotamento C18. No entanto, as análises realizadas com colunas C8 demonstraram maior intensidade de sinal para o pico de DEET, favorecendo a sensibilidade do método. Adicionalmente, a retenção do pico em 5,6 min contribui para uma corrida cromatográfica mais rápida, o que otimiza o tempo de liberação dos ensaios. Esses resultados indicam vantagens operacionais e analíticas do método proposto em relação aos previamente publicados.

#### Teor de DEET

O método de HPLC-DAD validado foi aplicado para analisar seis diferentes formulações comerciais de repelentes de insetos com o ativo DEET. A Figura 2 apresenta os cromatogramas da solução padrão na concentração de trabalho (0,03 mg/mL) e de pelo menos um exemplar de cada tipo de formulação analisada (L2, S3 e G1).

Dentre as seis amostras analisadas, uma era importada da Austrália (S3), país onde o uso de repelentes é amplamente aconselhado. Programas de controle de mosquitos em larga

escala não são comuns na Austrália, dessa forma, o uso de repelentes tópicos de insetos é uma recomendação fundamental das autoridades de saúde para prevenir doenças transmitidas por mosquitos<sup>23</sup>. Além do DEET, nesta formulação também possui os ativos triclosan, antibacteriano muito comum em produtos domésticos e relacionados à saúde<sup>24</sup> e o MGK-264 (N-octyl bicycloheptene dicarboximide), produto químico que atua como agente sinérgico, o qual por si só não foi projetado para atuar como repelente, entretanto associados a outros ativos aumentam a ação no controle de insetos<sup>25</sup>.

Segundo a especificação da Austrália feita pela *Agricultural and Veterinary Chemicals Code Regulations* 1995<sup>26</sup>, para os produtos que não possuem regulamentações específicas - como é o caso dos repelentes de insetos -, aplicam-se as especificações gerais previstas em uma tabela normativa. Essa tabela estabelece os limites aceitáveis de variação para a concentração de cada ingrediente ativo, com base na quantidade declarada no rótulo.



Para o produto analisado, cuja rotulagem indica uma concentração de 191 g/L de DEET, a legislação permite uma variação máxima de  $\pm 6\%$  em relação a esse valor.

De acordo com as diretrizes da Anvisa<sup>27</sup>, a variação máxima permitida é de até 10% em relação ao valor nominal declarado no rótulo do produto. Aplicando o método validado neste estudo por HPLC-DAD, as seis formulações foram avaliadas quanto à especificação para o teor de DEET, os resultados estão na Tabela 5.

O produto oriundo da Austrália apresenta 191 g/L de DEET (Tabela 1), o que corresponde a 19,10% do ativo. De acordo com a variação permitida pela especificação australiana, essa concentração pode oscilar em  $\pm 6\%$ , resultando em um intervalo aceitável entre 17,95% e 20,25%. No entanto, o teor obtido nos ensaios foi de 22,50% (Tabela 5), acima do permitido. Mesmo considerando a tolerância estabelecida pela regulamentação brasileira, que permite uma variação de  $\pm 10\%$ , o produto ainda assim ultrapassa o limite permitido, permanecendo fora da especificação. Concentrações acima do permitido podem representar riscos à saúde, incluindo possibilidade de intoxicação pelo produto. As demais formulações foram consideradas conformes frente às especificações da Anvisa para o teor de DEET.

Webb e Hess<sup>23</sup> verificaram que existem inconsistências nos rótulos dos repelentes disponíveis na Austrália. Embora alguns forneçam avisos específicos relacionados à idade sobre o uso de repelentes, outros contêm apenas avisos gerais sobre o uso em crianças, dificultando para as autoridades de saúde serem

específicas em avisos sobre ingredientes ativos específicos e suas concentrações, gerando confusões para a própria comunidade.

#### Análise de rotulagem

A Anvisa estabelece requisitos técnicos para a rotulagem de repelentes de insetos de uso cosmético por meio da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 19, de 10 de abril de 2013<sup>2</sup>. Essa normativa define os critérios mínimos relacionados à segurança, eficácia e informações obrigatórias a serem apresentadas nos rótulos, garantindo que os consumidores sejam adequadamente orientados quanto ao uso seguro e eficaz desses produtos.

Foi consultada no site da Anvisa a situação do registro de cada produto, assim como solicitado via Sistema Eletrônico de Informação (SEI), cadastro de usuário externo, a documentação de cada produto. As informações das rotulagens foram confrontadas com as legislações vigentes e com as documentações recebidas (Tabela 6).

Dentre os três ativos sintéticos aprovados pela Anvisa para formulações cosméticas - DEET, icaridina e IR3535 -, apenas o DEET possui diretrizes específicas de concentração em função da faixa etária, enquanto para os demais ativos não há regulamentação detalhada nesse aspecto<sup>2</sup>. Devido a sua toxicidade, o DEET não é permitido em crianças menores de dois anos. Entre dois e 12 anos, a concentração máxima de DEET é de 10%, limitada a até três aplicações diárias. Para indivíduos acima de 12 anos, as formulações disponíveis no mercado geralmente apresentam concentrações de até 30%. Concentrações superiores a 30% são

Tabela 5. Resultados de quantificação de DEET e comparação com especificações para produtos comerciais.

Formulação	Teor descrito no rótulo	Teor obtido	Variação permitida	Avaliação (C/NC)
Loção (L1)	7,125%	7,40%	6,4125-7,8375%	C
Loção (L2)	15,00%	15,01%	13,5000-16,5000%	C
Gel (G1)	7,50%	7,49%	6,7500-8,2500%	C
Spray (S1)	10,00%	10,30%	9,0000-11,0000%	C
Spray (S2)	8,00%	8,26%	7,2000-8,8000%	C
Spray (S3)*	19,10%	22,50%	17,9540-20,2460% <sup>a</sup> 17,1900-21,0100% <sup>b</sup>	NC

Fonte: Elaborada pelos autores, 2025.

C: Conforme; NC: Não Conforme; \*S3: formulação importada da Austrália; a: especificação na Austrália; b: especificação no Brasil.

Tabela 6. Resultados da análise de rotulagem dos produtos nacionais.

Formulação	Concentração ativo (DEET)	Tempo de proteção	Permitido acima de qual idade	Composição português	Finalidade de uso Modo de aplicação	Advertências, frases de risco e primeiros socorros	Lote Fabricação validade	Regularizado na Anvisa	Limite de reaplicação diária
L1	7,125%	4 h	2 anos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	3 h
L2	15,000%	9 h	12 anos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	3 h
G1	7,500%	4 h	2 anos	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	3 h
S1	10,000%	4 h	12 anos	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Consta a informação reaplicar a cada 4 h
S2	8,000%	4 h	2 anos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	3 h

Fonte: Elaborada pelos autores, 2025.





permitidas apenas mediante a realização de estudos de avaliação de risco em humanos, considerando a frequência de aplicação.

Nos documentos encaminhados pela Anvisa, a arte gráfica da rotulagem para a formulação L1 diferia em alguns aspectos da amostra analisada, como a presença de desenhos infantis, a informação de embalagem econômica, e a informação na frente do rótulo do tempo de proteção. Entretanto, a RDC n° 250, de 21 de novembro de 2018<sup>28</sup>, permite a coexistência de mais de uma arte de etiqueta ou rotulagem para um mesmo produto desde que cumpra com todas as frases e informações obrigatórias.

Segundo a RDC n° 898, 28 de agosto de 2024<sup>29</sup>, passa ser obrigatória a apresentação da composição química também em português na rotulagem de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, além da Nomenclatura Internacional de Ingredientes Cosméticos (INCI) que se mantém obrigatória. Para este quesito, as formulações G1 e S1 não atenderam a legislação vigente.

A amostra S1 apresentou mais duas irregularidades: não possuía no rótulo a informação obrigatória do lote e validade, conforme a RDC n° 907, de 19 de setembro de 2024<sup>30</sup>, e não constava o limite máximo de aplicação diária, uma exigência da RDC n° 19/2013<sup>2</sup>, apenas a informação de reaplicar a cada 4 h.

Neste contexto, das cinco amostras analisadas, as amostras G1 e S1 estariam em desacordo com a legislação vigente para rotulagem.

#### Determinação de pH

A análise de pH é fundamental no controle de qualidade de cosméticos, pois afeta a segurança, a estabilidade e a eficácia dos produtos. O pH da pele humana varia, em média, entre 4,5 e 5,5, sendo levemente ácido. Uma formulação com pH inadequado pode: comprometer a barreira cutânea, causar irritações<sup>31</sup>, reduzir a eficácia de conservantes e alterar a compatibilidade entre ingredientes. Além disso, o pH desajustado pode impactar a estabilidade química e microbiológica da formulação, acelerando a degradação de ingredientes ativos, alterando a viscosidade, promovendo a separação de fases em emulsões e reduzindo a vida útil do produto<sup>32,33</sup>. Normas regulatórias, como as da Anvisa, exigem que o pH esteja dentro de faixas adequadas para garantir a segurança do consumidor. Assim, esse teste

**Tabela 7.** Resultados do ensaio de pH em formulações de repelentes contendo DEET.

Formulações	pH	Faixa de aceitação*
L1	7,27	6.5-9.0
L2	5,20	4,5-6,5
G1	5,80	5,0-7,0
S1	4,56	5,0-7,5
S2	5,90	5.5-7,5
S3	6,45	Não disponível

Fonte: Elaborada pelos autores, 2025.

\*Faixa de pH presente no registro do produto junto à Anvisa.

é essencial tanto no desenvolvimento quanto no controle de qualidade dos cosméticos.

As amostras de repelentes foram analisadas em triplicata. Os resultados obtidos a partir do cálculo da média e a faixa de pH aceitável de cada produto se encontram na Tabela 7.

Dentre as amostras analisadas para determinação do pH, apenas a solução (S1) apresentou resultado fora da especificação do fabricante, estando em desacordo para este ensaio. E como a solução S3 é importada, não foi possível obter a especificação do seu pH.

## CONCLUSÕES

O método desenvolvido e validado por cromatografia líquida de alta eficiência com detecção por arranjo de diodos (HPLC-DAD) demonstrou desempenho adequado para a quantificação do DEET. Ele atendeu critérios exigidos para validação analítica, como: seletividade, linearidade, precisão (repetibilidade e precisão intermediária), exatidão, limite de detecção e quantificação e robustez. A análise de diferentes formas cosméticas de repelentes de insetos permitiu verificar a conformidade dos produtos frente à legislação vigente, evidenciando a necessidade de ajustes de rotulagem, pH e teor, conforme os requisitos de legislações da Anvisa.

Este trabalho reforça a importância de métodos validados no controle da qualidade de produtos cosméticos com função repelente, especialmente diante da ausência de protocolos oficiais estabelecidos no escopo atual da RNLVISA.

## REFERÊNCIAS

1. Lazzari CR. Why do repellents repel? *Curr Opin Insect Sci.* 2024;66. <https://doi.org/10.1016/j.cois.2024.101277>
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 19, de 10 de abril de 2013. Dispõe sobre os requisitos técnicos para a concessão de registro de produtos cosméticos repelentes de insetos e dá outras providências *Diário Oficial União*. 11 abr 2013
3. Paumgartten FJR, Delgado IF. Repelentes de mosquitos, eficácia para prevenção de doenças e segurança do uso na gravidez. *Vigil Sanit Debate.* 2016;4(2):97-104. <https://doi.org/10.3395/2317-269x.00736>
4. Neumam C. Governo de São Paulo decreta estado de emergência para dengue e anuncia medidas de combate. Portal do Butantan. 19 fev 2025[acesso 22 abr 2025]. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/governo-de-sao-paulo-decreta-estado-de-emergencia-para-dengue-e-anuncia-medidas-de-combate>
5. Roy DN, Goswami R, Pal A. The insect repellents: a silent environmental chemical toxicant to the health. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2017;50:91-102. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.01.019>



6. Centers for Disease Control and Prevention - CDC. Safety review of DEET. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2024[acesso 23 abr 2025]. Disponível em: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/38220>
7. Chen-Hussey V, Behrens R, Logan JG. Assessment of methods used to determine the safety of the topical insect repellent N,N-diethyl-m-toluamide (DEET). *Parasit Vectors*. 2014;7:1-7. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-173>
8. Baldacchino F, Caputo B, Chandre F, Drago A, Della Torre A, Montarsi F et al. Control methods against invasive *Aedes* mosquitoes in Europe: a review. *Pest Manag Sci*. 2015;71(11):1471-85. <https://doi.org/10.1002/ps.4044>
9. Sfara V, Mougabure-Cueto G, Zerba EN, Alzogaray RA. Adaptation of the repellency response to DEET in *rhodnius prolixus*. *Insect Physiol*. 2011;57(10):1431-6. <https://doi.org/10.1016/j.jinsphys.2011.07.009>
10. Stanczyk NM, Brookfield JFY, Field LM, Logan JG. *Aedes aegypti* mosquitoes exhibit decreased repellency by DEET following previous exposure. *PLoS One*. 2013;8(2):1-6. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054438>
11. Vinauger C, Lutz EK, Riffell JA. Olfactory learning and memory in the disease vector mosquito *Aedes aegypti*. *J Exp Biol*. 2014;217(Pt 13):2321-30. <https://doi.org/10.1242/jeb.101279>
12. National Library of Medicine - NLM. Diethyltoluamide. PubChem. 2025[acesso 20 mar 2025]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Diethyltoluamide>
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Perfil analítico da rede nacional de laboratórios de vigilância sanitária Rnvisa. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2025[acesso 16 abr 2025]. Disponível em: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrJoiMTUzZGU5N2YtNmU0Ni00OTkwLWFjYmUtYjJkMzRjOGE1YWZlZiwiZC16ImI2N2FmMjNmLWZjZjMtNGQzNS04MGM3LWl3MDg1ZjYlZGQ4MSJ9>
14. Sheskey PJ, Hancock BC, Moss GP, Goldfarb DJ. Handbook of pharmaceutical excipients. 9th ed. Chicago: Pharmaceutical Press; 2020.
15. European Medicine Agency - EMA. ICH Q2(R2) validation of analytical procedures. In: European Medicine Agency. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Geneva: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2022[acesso 16 abr 2025]. p. 1-34. Disponível em: <https://www.ich.org/page/quality-guidelineshttps://database.ich.org/sites/default/files/Q1A%28R2%29%20Guideline.pdf>
16. Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear - CDTN. Orientação sobre validação de métodos analíticos - DOQ-CGCRE-008. Brasília: Coordenação Geral de Acreditação; 2020[acesso 16 abr 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/cdt/pt-br/assuntos/documentos-cgcre-abnt-nbr-iso-iec-17025/doq-cgcre-008/view>
17. Association of Official Analytical Collaboration - AOAC. Appendix F: guidelines for standard method performance requirements. Association of Official Analytical Collaboration; 2016[acesso 23 abr 2025]. Disponível em: [https://www.aoac.org/wp-content/uploads/2019/08/app\\_f.pdf](https://www.aoac.org/wp-content/uploads/2019/08/app_f.pdf)
18. Song W, Cooper WJ, Peake BM, Mezyk SP, Nickelsen MG, O'Shea KE. Free-radical-induced oxidative and reductive degradation of N,N'-diethyl-m-toluamide (DEET): kinetic studies and degradation pathway. *Water Res*. 2009;43(3):635-42. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2008.11.018>
19. Kuklenyik P, Baker SE, Bishop AM, Morales-A P, Calafat AM. On-line solid phase extraction-high performance liquid chromatography-isotope dilution-tandem mass spectrometry approach to quantify N,N-diethyl-m-toluamide and oxidative metabolites in urine. *Anal Chim Acta*. 2013;787:267-73. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2013.05.055>
20. US Pharmacopeia Convention - USP. Diethyltoluamide. USP43 NF38. Rockville: US Pharmacopeia; 2025[acesso 23 abr 2025]. Disponível em: [https://www.usp.org/?gad\\_source=1&gbraid=0AAAAADn1zwDJJMwSGiRsLpzzKsGusyLwr&gclid=Cj0KCQjw5azABhD1ARIsAAOWFUFY6EFEcCtiR\\_s9jzflUKzu7arpO7\\_JFqBbZ8HtGyYwxFWvvlO8-7caAt9KEALw\\_wcB](https://www.usp.org/?gad_source=1&gbraid=0AAAAADn1zwDJJMwSGiRsLpzzKsGusyLwr&gclid=Cj0KCQjw5azABhD1ARIsAAOWFUFY6EFEcCtiR_s9jzflUKzu7arpO7_JFqBbZ8HtGyYwxFWvvlO8-7caAt9KEALw_wcB)
21. Santos J, Lourenço RL, Rosa P, Adams AIH. Development and validation of a simple HPLC-UV method to assay DEET repellents and its application to different commercial forms. *Curr Pharm Anal*. 2020;17(8):1051-9. <https://doi.org/10.2174/1573412916999200703133456>
22. Araya-Sibaja AM, Lobo Delgado MT, Fandaruff CN. N,N-diethyl-meta-toluamide (DEET) in repellent solutions: development and validation of an analytical method. *Rev Bras Farm*. 2013;94(3):273-8.
23. Webb CE, Hess IM. A review of recommendations on the safe and effective use of topical mosquito repellents. *Public Health Res Pract*. 2016;26(5):2651657. <https://doi.org/10.17061/phrp2651657>
24. Campbell L, Zirwas MJ. Triclosan. *Dermatitis*. 2006;18(4):234-5.
25. National Pesticide Information Center - NPIC. MGK-264 General Fact Sheet. Corvallis: National Pesticide Information Center; 2025[acesso 25 mar 2025]. Disponível em: <https://npic.orst.edu/factsheets/MGK264.pdf>
26. Agricultural and Veterinary Chemicals Code Regulations. Statutory Rules No. 27. Australia. [Internet]. 2025 [acesso em: 25 mar 2025]. Disponível em: <https://faolex.fao.org/docs/pdf/aus5829.pdf>
27. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Nota Técnica Nº 01/2018 - GHOS/DIARE/ANVISA: esclarecimentos para o registro de repelentes de insetos. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2018[acesso 17 abr 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/cosmeticos/notas-tecnicas/esclarecimentos-para-o-registro-de-repelentes-de-insetos/view>



28. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 250, de 21 de novembro de 2018. Dispõe sobre os requisitos para apresentação do projeto de arte de etiqueta ou rotulagem no processo de regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, e para a coexistência de mais de uma arte de etiqueta ou rotulagem para um mesmo produto. Diário Oficial União. 23 nov 2018.
29. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 898, de 28 de agosto de 2024. Dispõe sobre a obrigatoriedade de descrever a composição em português na rotulagem de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. Diário Oficial União. 2 set 2024.
30. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 907, de 19 de setembro de 2024. Dispõe sobre a definição, a classificação, os requisitos técnicos para rotulagem e embalagem, os parâmetros para controle microbiológico, bem como os requisitos técnicos e procedimentos para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. Diário Oficial União. 23 set 2024.
31. Blaak J, Staib P. The relation of pH and skin cleansing. *Curr Probl Dermatol*. 2018;54:132-42. <https://doi.org/10.1159/000489527>
32. Vardan V. Influence of pH on the stability of pharmaceutical compounds in Japan. *J Chem*. 2024;3(2):21-30. <https://doi.org/10.47672/jchem.2404>
33. Kounaris Fuziki ME, Ribas LS, Tusset AM, Brackmann R, Santos OAA, Lenzi GG. Pharmaceutical compounds photolysis: pH influence. *Heliyon*. 2023;9(2):1-9. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13678>

#### Agradecimentos

Somos gratos ao Fundo Especial de Saúde para Imunização em Massa e Controle de Doenças (Fesima), da Secretaria de Estado da Saúde (SES), pelo apoio financeiro, e a todos que contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho (Fesima - CAF n.º 071/2024). A professora Vania R. Leite-Silva agradece especialmente ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela Bolsa de Produtividade em Desenvolvimento Tecnológico e Extensão Inovadora - DT (CNPq - Processo 302153/2023-3).

#### Contribuição dos Autores

Farias FF, Bárbara MCS - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Silva MSG - Análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Silva VCM - Redação do trabalho. Andreo-Filho N, Lopes PS - Redação do trabalho. Leite-Silva VR - Concepção, planejamento (desenho do estudo) e redação do trabalho. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho.

#### Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Licença CC BY. Com essa licença os artigos são de acesso aberto que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.