

Revisão documental dos requisitos regulatórios internacionais para segurança de cosméticos com nanotecnologia

Analysis of international regulatory requirements for safety of cosmetics with nanotechnology

Glécia Virgolino da Silva Luz^{1,II,*} 

Ludmilla Pinto Guiotti Cintra Abreu^I 

Nashira Vieira O'Reilly Cabral Posada^{III} 

Ronaldo Gonçalves Abreu^I 

Gleide Célia Virgolino da Silva^I 

Graziella Anselmo Joanitti^I 

Marcella Lemos Brettas Carneiro^{IV} 

^I Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica (PPGEB), Faculdade de Ciências e Tecnologias em Engenharia (FCTE), Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

^{II} Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

^{III} Coordenação de Registro de Cosméticos e Saneantes (CRCOS), Gerência-Geral de Cosméticos e Saneantes (GGOCS), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Brasília, DF, Brasil

^{IV} Programa de Pós-graduação em Nanociência e Nanobiotecnologia (PPGNANO), Instituto de Biologia, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

* E-mail: glectiavs@gmail.com

Recebido: 19 maio 2025

Aprovado: 14 jan 2026

Como citar: Luz GVS, Abreu LPGC, Posada NVOC, Abreu RG, Silva GCV, Joanitti GA, Carneiro MLB. Revisão documental dos requisitos regulatórios internacionais para segurança de cosméticos com nanotecnologia. *Vigil Sanit Debate*, Rio de Janeiro, 2026, v.14: e02491. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.02491>

RESUMO

Introdução: Cosméticos com nanotecnologia ($1,0 \times 10^{-9}$ m) apresentam grande potencial para o mercado, dada sua eficácia e satisfação do consumidor. **Objetivo:** Realizar uma revisão documental dos requisitos regulatórios internacionais voltados à segurança de cosméticos contendo nanomateriais. **Método:** Foi conduzida análise documental sistemática de normas disponíveis em sites oficiais de oito agências reguladoras: Estados Unidos, União Europeia, Canadá, Japão, Austrália, China, Índia e Coreia do Sul. A pesquisa foi estruturada segundo o acrônimo PICOT. Documentos foram triados com critérios de inclusão e exclusão e avaliação por pares. A extração foi realizada no software REDCap® e organizada em quadros temáticos. **Resultados:** Nove documentos foram incluídos, com destaque para os emitidos pelo SCCS (UE), FDA (EUA), ICCR e MHLW (Japão). Identificaram-se convergências regulatórias em aspectos como: caracterização físico-química dos nanomateriais (tamanho, morfologia, pureza e estabilidade), exigência de testes para irritação dérmica, toxicidade inalatória, genotoxicidade e absorção cutânea. Os documentos analisados ressaltam que os nanomateriais podem apresentar propriedades físico-químicas, interações biológicas e efeitos toxicológicos distintos dos mesmos ingredientes em escala convencional - com alterações magnéticas, ópticas, estruturais, elétricas e químicas, que impactam desempenho, segurança e eficácia. **Conclusões:** Não há consenso regulatório internacional sobre critérios obrigatórios para o uso de nanomateriais em cosméticos. As agências recomendam múltiplos testes validados, aplicados a diferentes lotes do produto e reforçam a necessidade de considerar a caracterização físico-química detalhada bem como a avaliação da relação dose-resposta como requisitos essenciais. A experiência de jurisdições consolidadas pode contribuir para o aprimoramento do marco regulatório brasileiro nesse campo emergente.

PALAVRAS-CHAVE: Nanotecnologia; Nanomaterial; Cosméticos; Segurança; Ciência Regulatória

ABSTRACT

Introduction: Cosmetics formulated with nanotechnology (1.0×10^{-9} m) have great market potential due to their effectiveness and consumer satisfaction. **Objective:** To conduct a documentary review of international regulatory requirements related to the safety of cosmetics containing nanomaterials. **Method:** A systematic documentary analysis was performed using official websites of eight regulatory agencies: the United States, European Union, Canada, Japan, Australia, China, India, and South Korea. The research was structured using the PICOT acronym. Documents were screened based on inclusion and exclusion criteria and evaluated by peer reviewers. Data extraction was conducted using REDCap® software and organized into thematic frameworks. **Results:** Nine documents were included, with emphasis on those issued by the SCCS (EU), FDA (USA), ICCR, and MHLW (Japan). Regulatory convergence was observed in aspects such as the physicochemical characterization of nanomaterials (including size, morphology, purity, and stability) and the requirement for specific testing related to dermal irritation, inhalation toxicity, genotoxicity, and skin absorption. The analyzed documents highlight



that nanomaterials may exhibit physicochemical properties, biological interactions, and toxicological effects distinct from the same ingredients on a conventional scale – with magnetic, optical, structural, electrical, and chemical differences that may impact product performance, safety, and efficacy. **Conclusions:** There is no international regulatory consensus on mandatory criteria for the use of nanomaterials in cosmetics. Agencies recommend multiple validated tests, applied to different product batches, and emphasize the importance of detailed physicochemical characterization as well as dose-response assessment as essential requirements. The experience of more established jurisdictions can support the advancement of the Brazilian regulatory framework in this emerging field.

KEYWORDS: Nanotechnology; Nanomaterial; Cosmetics; Safety; Regulatory Science

INTRODUÇÃO

Segundo a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 907, de 19 de setembro de 2024, produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes são classificados em dois tipos: grau 1 e grau 2. Os cosméticos de grau 1 possuem propriedades básicas ou elementares, cuja comprovação não seja inicialmente necessária e não requeiram informações detalhadas quanto ao seu modo de usar e suas restrições de uso, devido às características intrínsecas do produto, como cremes hidratantes, esmaltes, maquiagens, xampus, perfumes, sabonetes, loções para barba e demaquilantes. Já os de grau 2 possuem indicações específicas, cujas características exigem comprovação de segurança e/ou eficácia, bem como informações e cuidados, modo e restrições de uso. Xampus com efeito antiqueda ou anticaspas, desodorante com ação bactericida ou antitranspirante, sabonetes antissépticos, protetores solares, cremes antirugas e produtos para pele acneica, produtos para higiene íntima e produtos infantis são exemplos de cosméticos de grau 2^{1,2}.

As formulações cosméticas que utilizam nanotecnologia apresentam grande potencial para o mercado dada sua eficácia e satisfação do consumidor³. A área de nanotecnologia está relacionada ao estudo, desenvolvimento e utilização de materiais na escala nanométrica ($1,0 \times 10^{-9}$ m). Nesta escala, os materiais podem apresentar propriedades distintas mostrando vantagens significativas, por um lado, ou um aumento do risco sanitário, quando comparados aos mesmos materiais em escalas maiores⁴. Embora o termo “cosmecêutico” não tenha definição legal no Brasil, ele é utilizado para descrever produtos cosméticos com ingredientes ativos que promovem benefícios mensuráveis à pele e aos cabelos. Esses produtos se situam em um ponto intermediário entre os medicamentos e os produtos de cuidados pessoais, destacando-se por sua eficácia mensurável na pele. Com aplicações diversificadas, desde o tratamento de danos capilares até a melhoria da tez irregular, os cosmecêuticos são formulados para melhorar condições como rugas, fotoenvelhecimento, ressecamento da pele, manchas escuras e hiperpigmentação^{3,5,6,7}.

O mercado de nanocosmecêuticos tem crescido de forma acelerada, impulsionando o debate sobre a necessidade de regulamentação mais robusta^{3,5}, pois estudos nanotoxicológicos sobre nanocosmecêuticos têm abordado preocupações relacionadas aos riscos para a saúde pelo seu potencial de penetração na pele, podendo resultar em efeitos tóxicos³.

A União Europeia estabelece requisitos regulatórios específicos para nanomateriais em cosméticos, que incluem definições e processos formais de avaliação e notificação pré-mercado,

de acordo com o Regulamento (CE) nº 1223/2009 e o SCCS/1655/23. Por outro lado, nos Estados Unidos, a *Food and Drug Administration* (FDA) fornece diretrizes técnicas para a comprovação de segurança de produtos cosméticos que contêm nanomateriais e informa que monitora o uso de nanotecnologia em cosméticos^{8-9,16-18}. Além disso, Oliveira et al. abordam os desafios regulatórios e enfatizam o papel da FDA na orientação de estudos de biossegurança e avaliações de segurança pós-comercialização no que diz respeito ao uso de nanomateriais em cosméticos¹⁰.

Diferentes jurisdições europeias abordam a regulamentação do uso de NM em cosméticos¹. Em 2009, a UE consolidou 55 diretivas em um único regulamento, visando simplificar normas de segurança e aumentar a transparência¹. Esse foi o primeiro texto legislativo a incorporar explicitamente os NM na indústria cosmética¹. Em 2019, o mercado internacional de NM foi estimado em US\$ 8,5 bilhões, com previsão de crescimento anual de 13,1% de 2020 a 2027. Evidencia-se, assim, a necessidade de diretrizes legais claras e sustentáveis para proteger os consumidores³.

A *International Cooperation on Cosmetics Regulation* (ICCR)¹¹, em relatório técnico, destacou a importância de padrões consolidados para avaliação de risco, parâmetros físico-químicos na fase de matéria-prima, efeitos sistêmicos, perfis de absorção, biodisponibilidade e perfil toxicológico da formulação, além de reforçar a proibição de testes em animais³.

Apesar dos avanços internacionais, observa-se a ausência de um consenso regulatório global sobre a segurança de cosméticos com NM. A falta de padronização compromete a proteção à saúde dos consumidores e a harmonização das exigências entre os países¹⁰. No Brasil, a discussão regulatória está em curso, e subsidiar esse processo com evidências consolidadas é fundamental para garantir decisões baseadas em ciência e alinhadas com boas práticas internacionais³.

Neste cenário, o presente estudo teve como objetivo compilar e analisar documentos normativos internacionais com foco nos requisitos regulatórios de segurança aplicáveis a cosméticos contendo NM, a fim de subsidiar o aperfeiçoamento da regulação no contexto brasileiro.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão documental com abordagem sistemática para identificação e análise de requisitos regulatórios



internacionais voltados à segurança de cosméticos contendo NM. Foram consultadas bases eletrônicas de oito agências reguladoras: EUA (FDA), UE (EC/*Scientific Committee on Consumer Safety* - SCCS), Canadá (*Health Canada*), Japão (*Ministry of Health, Labour and Welfare* - MHLW), Austrália (*Therapeutic Goods Administration* - TGA), China (NMPA), Índia (CDSCO) e Coreia do Sul (MFDS).

Para explicitar a pergunta de pesquisa e assegurar um processo de seleção de documentos transparente, sistemático e reproduzível, foram definidos um acrônimo estruturado, uma estratégia de busca adequada e critérios claros de inclusão e exclusão, aplicados durante a avaliação por pares.

A pergunta de pesquisa desenvolvida para este estudo foi, respectivamente: “Quais são as regras comuns de uso de produtos cosméticos baseados em nanotecnologia que poderiam se tornar requisitos regulatórios para garantir a segurança dos consumidores?”, a qual foi estruturada conforme o acrônimo PICOT^{12,13}, como segue:

- **P (População):** população adulta (não gestante);
- **I (Intervenção):** requisitos regulatórios aplicáveis à segurança do uso de cosméticos com nanotecnologia;
- **C (Comparador):** agências internacionais que supervisionam a segurança do uso de cosméticos;
- **O (Desfechos):** características físico-químicas dos NM (tamanho, concentração, condição de uso) e aspectos relacionados à segurança (irritação, toxicidade, absorção etc.); e
- **T (Tipo de documento):** normativas, relatórios técnicos e/ou guias.

A estratégia de busca foi definida utilizando uma combinação de palavras-chave e descritores controlados (como MeSH, DeCS e EmTree), com sinônimos em quatro idiomas (português, inglês, francês e espanhol). Foram utilizados termos como: *cosméticos*, *nanotecnologia*, *nanomaterial*, *nanopartícula*, *nanocomposto*, *nanoemulsão*, combinados a termos normativos como: *regulamento*, *resolução*, *norma*, *guia*.

As buscas foram conduzidas nos portais oficiais das seguintes agências reguladoras:

- Austrália: *Therapeutic Goods Administration* (TGA); <https://www.tga.gov.au/>
- Canadá: *Health Canada*; <https://www.canada.ca/en/health-canada.html>
- China: *China Food and Drug Administration* (CFDA)/*National Medical Products Administration* (NMPA); <https://english.nmpa.gov.cn/>
- Coreia do Sul: *Ministry of Food and Drug Safety* (MFDS); <https://www.mfds.go.kr/eng/index.do>
- EUA: *Food and Drug Administration* (FDA); <https://www.fda.gov/cosmetics>

- Índia: *Central Drugs Standard Control Organization* (CDSCO); <https://cdsco.gov.in/opencms/opencms/en/Home/>
- Japão: *Ministry of Health, Labour and Welfare* (MHLW); <https://www.mhlw.go.jp/english/>
- UE: *European Commission*; https://health.ec.europa.eu/publications/scs-guidance-safety-assessment-nanomaterials-cosmetics-2nd-revision_en; https://ec.europa.eu/info/index_en

Em seguida, os documentos obtidos foram organizados no *software* Mendeley®, com exclusão das duplicatas. Posteriormente, procedeu-se à leitura integral dos textos e à aplicação dos seguintes critérios de elegibilidade:

- **Critérios de inclusão:** documentos oficiais disponíveis em bases eletrônicas de agências reguladoras, sem restrição de idioma ou data, desde que relacionados à segurança de cosméticos contendo NM, conforme o escopo definido pelo PICOT.
- **Critérios de exclusão:** documentos que tratavam exclusivamente de produtos cosméticos não dérmicos (por exemplo: orais ou oculares), de aplicação interna, ou que não abordassem diretamente aspectos regulatórios.

A extração dos dados foi realizada de forma pareada e independente, garantindo maior confiabilidade ao processo. Para essa etapa, foram utilizados formulários eletrônicos elaborados no *software* REDCap®¹⁴, otimizando a coleta e o registro das informações. As variáveis extraídas incluíram:

- nome do NM ou substância mencionada;
- tamanho de partícula especificado;
- concentração indicada;
- condições de uso descritas; e
- dados sobre segurança ao consumidor quanto a eventos adversos, como: irritação e sensibilização dérmica; fototoxicidade; corrosividade; toxicidade inalatória (aerossóis ou spray); genotoxicidade; toxicidade sistêmica; absorção; e toxicidade em geral.

Os dados coletados foram posteriormente exportados do REDCap® para a construção de tabelas/quadros e a elaboração de uma síntese narrativa. A discussão dos achados foi organizada com base nos desfechos estabelecidos pelo acrônimo, conforme abordagens das agências internacionais.

RESULTADOS

Etapa de buscas

Inicialmente, realizou-se a pesquisa nos sites das agências reguladoras utilizando-se a *string* elaborada. Os resultados das buscas e suas respectivas *strings* estão disponíveis na Tabela 1.



Tabela 1. Estratégias de buscas utilizadas em cada página da web das agências reguladoras selecionadas e seus respectivos resultados.

| Revisor | Base de dados | Data | String específica | Resultados da busca inicial | Resultados leitura do texto completo | Após elegibilidade |
|------------|----------------|---|---|-----------------------------|--------------------------------------|--------------------|
| M.L.B.C. | EUA | 24/10/2023 | (Cosmetic* OR "Personal Care Products") AND nano* AND (guideline OR regulation* OR resolution OR decision OR deliberation OR determination OR standard OR law OR statute OR prescription OR guidance OR criteria OR regulation OR regulations OR "international health regulations" OR "international health regulation") | 0 | 0 | 0 |
| | | | Cosmetic* AND nano* AND guideline AND regulation* | 68 | 1 | 1 |
| | CHINA | Busca no site não reconhece <i>strings</i> ou <i>termos</i> | 21 | 0 | 0 | |
| G.A.J. | UNIÃO EUROPEIA | 24/10/2023 | Nanotechnology | 7 | 0 | 0 |
| | | | "Guidance on the safety" nanomaterials | 1.729 | 2 | 2 |
| | COREIA DO SUL | Nanomaterials and cosmetics | 4 | 1 | 1 | |
| | | Nanomaterials | 6 | 0 | 0 | |
| L.P.G.C.A. | CANADÁ | 24/10/2023 | Cosmetic* AND nano* AND (guideline OR regulation* OR law OR statute) | 6 | 3 | 0 |
| | ICCR | | https://www.iccr-cosmetics.org/topics-documents/9-nanotechnology-nanomaterials | 7 | 7 | 2 |
| | ÍNDIA | | cosmetic | 12 | 4 | 0 |
| R.G.A. | AUSTRÁLIA | 24/10/2023 | cosmetic | 11 | 4 | 1 |
| | NANOREG | | https://nanoreg.eu/project/ | 1 | 1 | 0 |
| G.C.V.S. | JAPÃO | 21/10/2023 | (Cosmetic* OR "Personal Care Products") AND nano* AND (guideline OR regulation* OR resolution OR decision OR deliberation OR determination OR standard OR law OR statute OR prescription OR guidance OR criteria OR regulation OR regulations OR "international health regulations" OR "international health regulation") | 5 | 2 | 2 |
| Totais | | | | 2.043 | 25 | 9 |

Fonte: Elaborada pelos autores com base nos dados da pesquisa, 2023.

Etapa de seleção

Ao final das buscas, encontrou-se significativa quantidade de documentos. No total, foram 2.043 documentos. Destes, após a remoção pelas etapas descritas na metodologia deste trabalho, foram incluídos nove estudos para a etapa da extração de dados conforme o fluxograma da Figura 1.

Dessa forma, nove documentos selecionados para extração de dados contemplaram os seguintes Países/Cooperações Internacionais: EUA (n = 1); ICCR (n = 2); UE (n = 3), Japão (n = 2) e Austrália (n = 1). Demais detalhes sobre os estudos estão relatados abaixo.

Características dos Estudos Incluídos

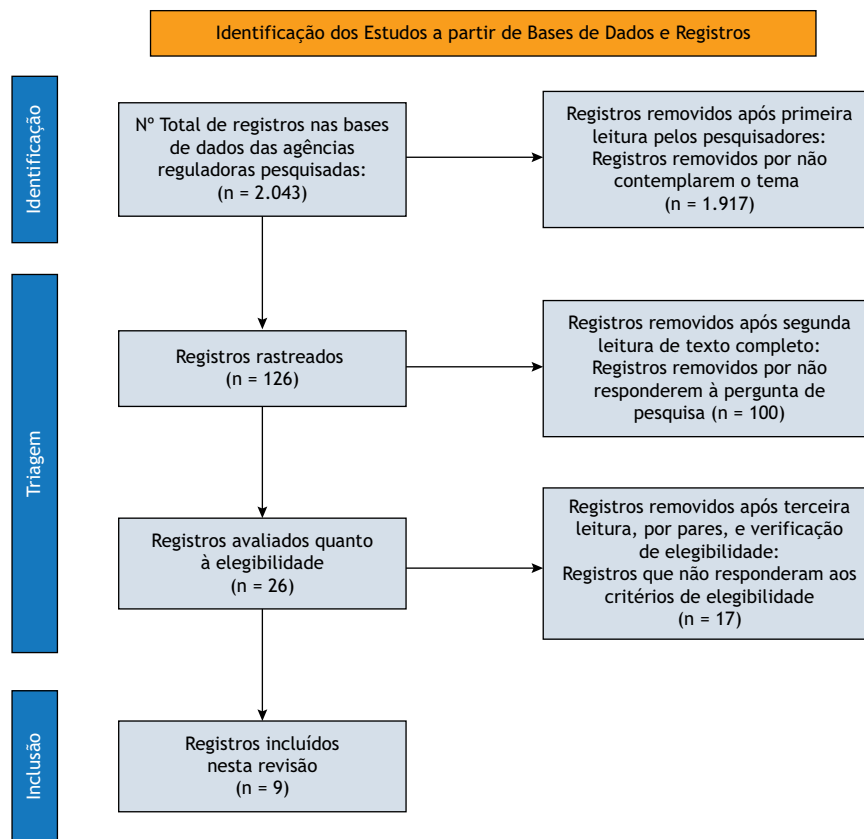
Os nove documentos incluídos durante a seleção foram publicados no período de 2009 a 2023. Cinco dos nove documentos (55,6%) apresentaram uma definição de NM e/ou nanocosméticos e/ou nanoingrediente. Ou seja, quatro deles não apresentaram definição clara do conceito de NM. Ressalta-se que a resolução e guias da UE trazem em seus textos o termo "nanomaterial" e não mencionam "nanocosméticos ou nanoingredientes". Adicionalmente,

não foi encontrado o termo "nanocosmético" em nenhuma agência reguladora internacional pesquisada neste estudo^{16,17}.

Todos os documentos incluídos apresentaram alguma delimitação quanto ao tamanho dos NM presentes em cosméticos. Observou-se ainda que cinco dos nove documentos (56,0%) apresentaram dados sobre concentração de NM em cosméticos. Adicionalmente, sete dos documentos analisados (77,8%) mencionaram claramente as condições de uso de NM presentes em cosméticos.

A maioria dos documentos analisados (n = 8; 88,9%) apresentou alguma(s) informação(ões) sobre queixas/eventos adversos do uso de NM em cosméticos.

O Quadro 1 descreve as características dos estudos incluídos no presente trabalho. A sigla ID refere-se ao código de identificação de cada estudo no formulário de dados no REDCap®. No Quadro 2 foram dispostas informações acerca da presença ou ausência de dados de desfechos para cada documento incluído na seleção, isto é, dados sobre os desfechos relacionados à toxicidade de NM em cosméticos de acordo com documentos internacionais incluídos neste estudo.



Fonte: Adaptado de Page *et al.* (2020)¹⁵.

Figura 1. Diagrama de fluxo de pesquisa e seleção de estudos de acordo com os critérios de elegibilidade definidos previamente neste estudo.

DISCUSSÃO

O presente estudo apresenta uma compilação e análise de informações referentes a requisitos regulatórios acerca da segurança de uso de produtos cosméticos de base nanotecnológica a partir de dados obtidos de agências regulatórias internacionais.

Definição de Nanomaterial (NM)

A definição de NM varia entre as agências reguladoras. A UE, por meio do Comitê Científico de Segurança do Consumidor (SCCS), considera NM quaisquer materiais naturais, incidentais ou fabricados, compostos por partículas sólidas que, em 50% ou mais, têm dimensões entre 1 nm e 100 nm, ou formas específicas como bastões, fibras ou placas (SCCS/1655/23)¹⁶. Essa definição é acompanhada por recomendações técnicas que indicam a necessidade de caracterização detalhada da distribuição de tamanho, uso de imagens por microscopia eletrônica e análise de múltiplos lotes de produção. De acordo com o Quadro 1, cinco dos nove trabalhos analisados apresentaram tal definição.

A FDA¹⁷ dos EUA adota uma abordagem mais ampla. Embora não defina formalmente “nanotecnologia” ou “nanomaterial”, considera como NM aquele que tem ao menos uma dimensão externa ou interna, ou estrutura superficial na faixa da nanoescala (1 a 100 nm) e que exibe propriedades físicas ou químicas ou biológicas atribuíveis à dimensão de até um micrômetro (1.000 nm).

A TGA segue definição semelhante²², enquanto o ICCR reforça que a definição deve estar vinculada ao comportamento físico-químico e biológico do NM^{20,24}.

Ainda, a SCCS/1655/23¹⁶ destaca que um NM não pode ser definido apenas pelo seu tamanho, pois o tamanho de todas as partículas de um NM nem sempre é uniforme, mas também deve ser caracterizado pela distribuição de tamanho. Assim, para a identificação de um NM específico o tamanho e a distribuição de tamanho (em número de partículas) são parâmetros críticos.

Destaca-se que devem ser fornecidas especificações de materiais e dados sobre variação de lotes e deve-se utilizar pelo menos cinco lotes. É recomendado o uso de mais de um método (sendo um deles imagens baseadas em microscopia eletrônica) para a determinação de parâmetros relacionados ao tamanho das partículas.

Os Guias “Orientação sobre a segurança de NM em cosméticos (2023)”¹⁶ e “Notas do SCCS de orientação para o teste de ingredientes cosméticos e sua avaliação de segurança” (2023) da UE sugerem a exclusão de estruturas não sólidas (por exemplo: polímeros e lipídeos), conforme o regulamento europeu¹⁸.

Ainda que estruturas complexas e não sólidas, como aquelas formadas por proteínas, lipídeos e/ou polímeros, possam ser excluídas da definição formal de NM, reconhece-se que essas estruturas podem apresentar características e comportamentos similares aos



Quadro 1. Características dos documentos/estudos incluídos que tratam sobre o uso de nanomateriais em cosméticos*.

| Título/Ano/País | Definição: Nanocosmético Nanomaterial Nanoingrediente | Informações: Substâncias e/ou compostos relacionados a nanomateriais | Informações: Tamanho (concentração) | Informações: Condições de uso (segurança ao consumidor) |
|--|---|---|---|--|
| Sobre nanotecnologia em cosméticos ICCR - Relatório do grupo de trabalho <i>ad hoc</i> /2010/Japão ²⁰ | Relacionado à compreensão e ao controle da matéria em dimensões de aproximadamente 1-100 nm, em que fenômenos únicos permitem novas aplicações. | Não | Faixa 1 a 100 nm (não) | Não (não) |
| Abordagens para uma nanotecnologia segura: intercâmbio de informações com o NIOSH/2015/Japão ²¹ | Não | Nanopartículas; Partículas ultrafinas; Nanopartículas artificiais; Nanoaerossóis; Aglomerado; Agregado. | Faixa 1 a 100 nm (não) | Não (sim) |
| Guia para Indústria: segurança de nanomateriais em produtos cosméticos/2014/EUA ¹⁷ | Nanomateriais podem ser conceituados assim se um material ou produto final é concebido para ter, pelo menos, uma dimensão externa, ou uma estrutura interna ou superficial, na gama das nanoescalas (aproximadamente 1 a 100 nm); ou (2) se um material ou produto final é concebido para apresentar propriedades físicas ou químicas ou efeitos biológicos, atribuíveis à(s) sua(s) dimensão(ões), mesmo que estas se situem fora da gama das nanoescalas, até um micrômetro (1.000 nm). | Não | Faixa 1 a 100 nm (não) | A segurança de um ingrediente baseia-se, em parte, no potencial de exposição e nas vias de exposição relevantes determinadas pela sua utilização prevista e pela sua aplicação. Embora a maioria dos produtos cosméticos seja aplicada diretamente na pele, alguns produtos podem ser aplicados por pulverização, apresentando a possibilidade de exposição por inalação. Além disso, alguns produtos cosméticos são aplicados numa área onde existe a possibilidade de exposição oral. A absorção sistêmica pode resultar de exposições dérmicas, por inalação, oculares e orais. (Sim) |
| Revisão da literatura sobre a segurança das nanopartículas de dióxido de titânio e de óxido de zinco em protetores solares: relatório de revisão científica/2016/Austrália ²² | Não | Dióxido de titânio e óxido de zinco em protetores solares. | Faixa de 1 a 100 nm (1; 25; 1; 2; 65; 0,7; 10-500; 200; 50; 1;21;12; 30; 100; 500; 5; 300; 100; 500; 2.000; 5; mg/mL; % (p/v); g/L; mg/cm ² ; % (p/v); µg/cm ² ; µg/mL; µg/mL; µg/mL; nM; nM; mg/kg; mg/kg; mg/kg; mg/kg; ppm; mg/kg; mg/kg) | Como pretendido, os filtros solares aplicados por via dérmica. (Sim) |

Continua



Continuação

| | | | | |
|---|---|--|---|--|
| <p>Orientações sobre a avaliação da segurança dos nanomateriais em cosméticos/2023/ União Europeia¹⁶</p> | <p>“Nanomaterial” (NM) é um material natural, incidental ou fabricado, constituído por partículas sólidas que estão presentes, isoladamente ou como partículas constituintes identificáveis em agregados ou aglomerados, e em que 50% ou mais destas partículas na composição numérica distribuição de tamanhos preencha pelo menos uma das seguintes condições: a) Uma ou mais dimensões externas da partícula situam-se na gama de tamanhos de 1 a 100 nm; b) A partícula tem uma forma alongada, como uma barra, uma fibra ou um tubo, em que duas dimensões externas são inferiores a 1 nm e a outra dimensão é superior a 100 nm; c) A partícula tem uma forma semelhante a uma placa, em que uma dimensão externa é inferior a 1 nm e as outras dimensões são superiores a 100 nm.</p> | <p>O documento não apresenta pormenores sobre qualquer material ou substância específica.</p> | <p>Faixa de 1 a 100 nm (A concentração deve ser indicada em termos de massa de partículas e de distribuição do número de partículas por volume, no caso das dispersões; e por massa, no caso dos pós-secos)</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Indicar a concentração, a função e a forma de alcançar essa função nos produtos cosméticos comercializados. - Os cenários experimentais para as substâncias NM poderão incluir uma gama mais vasta de cenários do que os necessários para as substâncias não NM, a fim de permitir a extrapolação para as condições de exposição durante a utilização pelo consumidor; - Vias de exposição: a) Cutânea; b) Por inalação, para produtos destinados a serem aplicados sob a forma de pulverização, e para a exposição a ingredientes cosméticos voláteis utilizados em produtos aplicados por via dérmica; c) Oral, relevante para categorias de produtos como a pasta de dentes, o elixir bucal e o batom, uma vez que estes podem ser ingeridos inadvertidamente; d) Sistêmica: devido à sua dimensão muito reduzida e a determinadas características de superfície, as NP insolúveis ou parcialmente solúveis podem atingir partes não intencionais do corpo que, de outro modo, estariam protegidas da exposição a materiais particulados por membranas biológicas. - A cinética dos NM não pode ser extrapolada a partir da toxicocinética da forma dissolvida e tem de ser determinada experimentalmente. - Tendo em conta a atual proibição de ensaios em animais, a estimativa da exposição sistêmica baseia-se na determinação da translocação por meio de barreiras biológicas <i>in vitro</i>, ou seja, modelos <i>in vitro</i> dérmicos, orais e de inalação, e nos chamados modelos farmacocinéticos de base fisiológica (PBPK) para os nanomateriais. |
| <p>Relatório para a Cooperação Internacional sobre a Regulamentação dos Cosméticos: Caracterização de nanomateriais III/2013/EUA²³</p> | <p>Não</p> | <p>Nanomateriais em meios complexos (Nanopartículas com o seu ambiente). Exemplos: em protetores solares, em meios (dispersões) aquosos (água, café e leite), em peras, em massa, em meios biológicos, no solo, em amostras alimentares e agrícolas, em produtos cosméticos, em tampão fisiológico.</p> | <p>Faixa 1 a 100 nm (3,4 a 13,3 mmol/L; Guia sobre preparação de amostras e dosimetria para testes de segurança de nanomateriais publicado pela OCDE em dezembro de 2012 (OCDE, 2012) é uma excelente revisão dos desafios apresentados, destacando a preparação afetando as propriedades do nanomaterial estudado).</p> | <p>Cita uso dérmico. (Sim)</p> |

Continua



| | | | | | | |
|---|---|--|---|---|---|---|
| <p>Continuação</p> | <p>- Cita a definição do Regulamento - CE nº 1.223/2009 da UE</p> <p>- O regulamento abrange principalmente os nanomateriais produzidos intencionalmente e que são insolúveis/pouco solúveis ou biopersistentes (por exemplo: metais, óxidos metálicos, materiais de carbono), e não os que são completamente solúveis ou degradados e não são persistentes em sistemas biológicos (por exemplo: lipossomas, emulsões óleo/água).</p> <p>- Solubilidade: é o período durante o qual a dissolução ocorre que determina as considerações para a avaliação de riscos com base no risco de partículas ou de substâncias solúveis. A dissolução parcial durante um longo período pode levar à afirmação errada de que o material é "solúvel" e, por conseguinte, não é um nanomaterial no âmbito da atual definição prevista no Regulamento (CE) nº 1.223/2009 relativo aos produtos cosméticos.</p> | <p>Recomenda consultar as substâncias cosméticas regulamentadas nos anexos II, III, IV, V e VI do Regulamento (CE) nº 1.223/2009 da UE.</p> | <p>Faixa de 1 a 100 nm (Concentração: massa de partículas e distribuição do número de partículas por volume para dispersões, e por massa para pós-secos.</p> <p>- Para os produtos de pulverização, tanto os aerossóis acionados por propulsores como os de bomba: a) a concentração relevante para calcular a exposição não é a concentração da formulação, mas na nevoa de pulverização, que pode ser inalada; b) O tamanho das gotas das gotículas deve ser considerado; c) A deposição da quantidade de substância por meio de partículas/gotículas no pulmão deve ser considerada.</p> <p>- Concentrações de ingredientes em categorias de produtos devem normalmente cobrir o pior caso. Isto deve-se porque as formulações podem ser altamente variáveis ao longo do tempo, de modo que uma avaliação dos ingredientes num determinado momento pode não abranger a utilização do ingrediente no futuro).</p> | <p>Faixa 1 a 100 nm (Não)</p> | <p>Nanomateriais em cosméticos, sem discriminar a substância específica.</p> | <p>Carbon-black (nano); Metileno Bis-Benzotriazolil Tetrametil butilfenol (nano); Dióxido de titânio (nano); Tris-bifenil triazina (nano); Óxido de zinco (nano); Bis-(dietilamino)-hidroxibenzoil benzoil piperazina (nano).</p> |
| <p>Abordagens de segurança dos nanomateriais nos cosméticos. Cooperação Internacional em matéria de regulamentação dos produtos cosméticos/2013/ Canadá/ICCR²⁴</p> | <p>Não</p> | <p>Um material insolúvel ou biopersistente e intencionalmente fabricado com uma ou mais dimensões externas, ou uma estrutura interna, na escala de 1 a 100 nm.</p> | <p>- Devem ser comunicadas a concentração, a função e a forma de alcançar essa função nos produtos cosméticos comercializados. (Sim)</p> | <p>Filtros UV em protetores solares. A exposição sistêmica às nanopartículas poderia provocar efeitos nocivos a nível local e/ou sistêmico. (Sim)</p> | <p>As informações notificadas à Comissão devem conter, pelo menos, os seguintes elementos: (a) A identificação do nanomaterial; (b) A especificação do nanomaterial, incluindo a dimensão das partículas e as propriedades físicas e químicas; (c) Uma estimativa da quantidade de nanomateriais contidos nos produtos cosméticos destinados a serem colocados no mercado por ano; (d) O perfil toxicológico do nanomaterial; (e) Os dados de segurança do nanomaterial relativos à categoria de produto cosmético, tal como utilizados nesses produtos; (f) As condições de exposição previsíveis. - Caso a Comissão tenha dúvidas quanto à segurança de um nanomaterial, deve solicitar sem demora ao SCCS que emita o seu parecer sobre a segurança desse nanomaterial para utilização nas categorias relevantes de produtos cosméticos e sobre as condições de exposição razoavelmente previsíveis. (Sim)</p> | <p>Regulamento (CE) nº 1.223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho/2009/ União Europeia¹⁸</p> |

Fonte: Elaborada pelos autores com base nos dados da pesquisa, 2023.
OCDE: Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico.



Quadro 2. Desfechos relacionados à toxicidade de nanomateriais em cosméticos de acordo com documentos internacionais*.

| Título/Ano/Pais | Irritação, corrosão, absorção e sensibilização dérmica | Fototoxicidade | Toxicidade inalatória | Genotoxicidade | Toxicidade sistêmica | Toxicidade |
|--|--|--|---|---|---|---|
| Nanotecnologia nos cosméticos. Critérios e métodos de caracterização/2010/Japão ²⁰ | Não | Não | Não | Não | Não | Não |
| Abordagens para uma nanotecnologia segura: intercâmbio de informações com o NIOSH/2015/Japão ²¹ | Não | Não | Não | Não | Não | Não |
| <i>Guidance for Industry: Safety of Nanomaterials in Cosmetic Products/ 2014/EUA</i> ¹⁷ | A avaliação de segurança deve abordar se haverá um aumento na captação, absorção, transporte para as células e transporte por meio de barreiras (por exemplo, barreira hematoencefálica) ou biodisponibilidade ou meia-vida biológica alteradas. | É recomendado teste de fototoxicidade para um produto cosmético que se destina a ser usado em pele exposta ao sol. Quando disponíveis, deve-se incluir outros dados relevantes, como os toxicológicos, sobre ingredientes individuais cuja composição seja semelhante à do nanomaterial ou dados sobre um material em escala maior com a mesma composição química do nanomaterial. | O uso de produtos cosméticos em aerossol também pode resultar em exposição a nanomateriais por meio do trato respiratório. A deposição de nanomateriais no sistema respiratório depende de suas propriedades de aerossol e das interações com o epitélio respiratório. As nanopartículas solúveis podem ser dissolvidas, metabolizadas e transportadas para outros órgãos e para o sangue, enquanto as nanopartículas insolúveis podem ser retidas nas vias aéreas e resultar em efeitos pulmonares ou engolidas pela tosse e eliminadas. | Recomenda-se testes para avaliação de mutação gênica e aberrações estruturais e numéricas cromossômicas. Durante a realização de testes de genotoxicidade, as propriedades específicas do nanomaterial devem ser levadas em conta para entender o mecanismo do efeito genotóxico dos nanomateriais. | Ao realizar testes de toxicidade <i>in vivo</i> para nanomateriais, deve-se prestar muita atenção à questão das métricas de dose (massa, volume ou número de partículas). O fabricante deve considerar a área de superfície e o número de partículas, bem como a concentração de massa em testes de toxicidade. As características de aglomeração ou agregação dos nanomateriais são outros fatores importantes a serem avaliadas antes da realização desses estudos para avaliação da segurança. Além disso, a possibilidade de os nanomateriais penetrarem na pele ou serem absorvidos pelo intestino, tomando-se disponíveis para biodistribuição, deve ser considerada ao estimar os riscos associados à exposição aos nanomateriais. | Recomendamos testes de toxicidade aguda, irritação da pele, irritação ocular, fotoirradiação dérmica, sensibilização da pele, mutagenicidade/genotoxicidade, toxicidade de dose repetida (21 a 28 dias) e toxicidade crônica (90 dias). |

Continua



Continuação

| | | | | | | |
|---|---|--|--|---|--|---|
| <p><i>Literature review on the safety of titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in sunscreens: Scientific review report/2016/ Austrália²²</i></p> | <p>É relatado que as nanopartículas de ZnO (NPs ZnO) ou TiO₂ (NPs TiO₂) penetram no estrato córneo e que a absorção sistêmica é improvável. A mistura de NPs ZnO ou NPs TiO₂ (25% p/v) não causou irritação ou corrosão quando aplicados a um modelo 3D de pele humana, KeraSkin, ou à pele intacta de coelho. Não houve evidência de fotoirritação e fotossensibilização após aplicação tópica na pele intacta de voluntários humanos quando usados em filtros solares em humanos. NPs TiO₂ (1 g/L) foram detectados apenas na camada epidérmica, e não dérmica de pele humana. Não houve alterações na morfologia celular ou evidência de apoptose em células epidérmicas viáveis após aplicação tópica de qualquer preparação por 6 h.</p> | <p>NPs TiO₂ reduziu a viabilidade celular e induziu danos à membrana em concentrações iguais ou superiores a 0,7 µg/cm² independentemente do tempo de exposição (24 h, 48 h ou 7 dias) em cultura de queratinócitos humanos (HaCaT). Foi demonstrada redução significativa na viabilidade celular e aumento na formação de espécies reativas de oxigênio após irradiação por UVB, em células HaCaT incubadas com 10-500 µg/mL de NPs TiO₂ por 2 h. Também foi demonstrado que as NPs ZnO foram internalizadas e induziram redução de 50% na viabilidade de HaCaT após incubação com 200 µg/mL de NPs ZnO por 24 h ou 50 µg/mL por 48 h ou 72 h. Além disso, detectou-se indução de apoptose. Precedendo danos ao DNA e parada do ciclo celular, seguidos de apoptose.</p> | <p>Em estudos de inalação realizados em roedores, NPs ZnO causaram inflamação pulmonar e sistêmica aguda leve, danos às células pulmonares e redução na capacidade antioxidante dos pulmões. Foi identificada uma resposta inflamatória pulmonar robusta após administração de NPs com NPs TiO₂, via intratraqueal, que foi caracterizada por extensa infiltração de leucócitos e formação de radicais livres e inflamação eosinofílica das vias aéreas. NPs TiO₂ causaram hiperplasia pulmonar e inflamação, patologia renal, em camundongos após 28 dias e causaram elevação dos níveis séricos de nitrogênio ureico em marcadores de fibrose renal e estresse oxidativo. A administração por inalação de NPs ZnO (exposição diária durante 13 semanas) resultou apenas em inflamação e toxicidade pulmonar mínimas.</p> | <p>Não existem provas conclusivas para determinar se NPs ZnO representam ou não um risco mutagênico/genotóxico para os seres humanos. Representantes da indústria relataram que os perfis genotóxicos e fotogenotóxicos de óxidos metálicos nanoestruturados não são aspectos para preocupação com a saúde humana. Também foi relatado que NPs TiO₂ não causaram danos cromossômicos diretos. Porém, outro estudo demonstrou que NPs TiO₂ induziram alterações clastogênicas em linfócitos humanos (300 µg/ml). Foi identificado que NPs ZnO e NPs TiO₂ induziram a danos ao DNA proporcionais à dose em linfócitos humanos em concentrações de até 500 ppm e NPs ZnO induziram citotoxicidade e genotoxicidade (até 100 µg/mL) em células da linhagem NPK-52E. Em linfócitos do sangue periférico humano, o NPs ZnO causou citotoxicidade apenas em concentrações muito altas (> 0,5 mM por 24 h), mas causou danos ao DNA (rupturas de fita simples e dupla; avaliada por ensaios alcalino e neural, respectivamente) a 10 µM. Relatou-se que NPs ZnO não foram citotóxicas para linhagens celulares HEK293 (embrionárias) ou NIH/3T3 (fibroblastos), mas causaram genotoxicidade e clastogenicidade dependentes da dose.</p> | <p>A maioria de estudos in vitro (usando pele animal e humana) e in vivo mostraram que tanto NPs ZnO quanto NPs TiO₂ não penetram ou penetram minimamente no estrato córneo e camadas subjacentes da pele. Isto sugere que a absorção sistêmica e, portanto, a toxicidade, são altamente improváveis. A maioria dos estudos não demonstram a penetração na pele. Sugere-se que o NPs TiO₂ e NPs ZnO não atingem as células da pele ou a circulação geral, mas permanecem na superfície da pele e na camada externa do estrato córneo. É, portanto, altamente provável que, se os filtros solares forem usados como pretendido, não atingirão concentrações significativas na circulação sistêmica.</p> | <p>NPs TiO₂ e NPs ZnO podem causar distúrbios patológicos. Por exemplo: foi observada alteração cardiovascular após administração oral diária de NPs TiO₂ em doses de até 30 mg/kg por 90 dias. Dose diária de NPs TiO₂ por 6 meses levou à patologia renal. Ainda, NPs TiO₂ causaram danos hepáticos e induziram estresse oxidativo, danos ao DNA e alterações clastogênicas após 14 dias em doses até 100 mg/kg. Foi demonstrado que a administração de NPs ZnO (até 500 mg/kg por dia; 90 dias) resultou em perturbações em alguns parâmetros hematológicos e bioquímicos. Também foi observada atrofia da retina na dose mais elevada, 500 mg/kg. NPs ZnO não atravessou a barreira hematoencefálica após repetidas doses por 28 dias, mas tanto NPs ZnO quanto NPs TiO₂ foram detectadas no interior de neurônios após 21 dias, dose de 500 mg/kg e houve um aumento de estresse oxidativo em células do fígado e cérebro e aumento dos níveis de neurotransmissores no córtex. NPs TiO₂ (em dose oral única de 5 mg/kg; tamanho de 15 nm ou 100 nm) não foram absorvidas sistemicamente devido à aglomeração de partículas no trato gastrointestinal.</p> |
|---|---|--|--|---|--|---|

Continua



Continuação

| | | | | | | |
|--|---|--|--|---|--|--|
| <p><i>Guidance on the Safety Assessment of Nanomaterials in Cosmetics - 2nd revision/ 2023/ União Europeia¹⁶</i></p> | <p>Mesmos cenários de exposição e metodologias de avaliação das substâncias não NM, com um número maior de condições experimentais a depender do comportamento de partícula do NM.</p> <p>- Para a avaliação de danos locais à pele (corrosividade e irritação da pele) e aos olhos (lesões oculares graves e irritação ocular), há uma variedade de métodos que não envolvem animais e que podem ser usados para NMs se forem levados em consideração aspectos específicos dos nanomateriais (consulte Anexo 1 da referida Resolução).</p> | <p>Os dados sobre a toxicidade fotoinduzida são especificamente exigidos quando se espera ou se pretende que um produto cosmético seja usado na pele exposta à luz solar e seja capaz de absorver luz.</p> | <p>- NM de 10 a 100 nm: deposição nas vias aéreas é regida principalmente pela difusão do ar inalado.</p> <p>- NM (ou aglomerados) maiores que 100 nm: a densidade determina o local e a extensão da deposição.</p> <p>- A distribuição de tamanho é essencial para o cálculo da exposição interna por inalação.</p> <p>- É muito provável que o formato das partículas também contribua para a taxa de deposição de partículas no trato respiratório.</p> <p>- Os NM se enquadraram em uma categoria de tamanho ainda menor dentro da fração inalável, que é chamada de partículas ultrafinas (PM0,1), ou seja, com um diâmetro aerodinâmico $\leq 0,1 \mu\text{m}$.</p> | <p>- Se houver evidências convincentes de que o NM não está disponível sistemicamente, devem ser fornecidas informações sobre a toxicidade local, considerando a via de exposição relevante, bem como informações sobre a genotoxicidade.</p> <p>Embora não seja um efeito tóxico local, a sensibilização pode ser iniciada depois que um NM se torna biodisponível na pele e, portanto, precisa ser avaliada.</p> <p>- Quando as evidências sugerirem a disponibilidade sistêmica de um NM, serão necessários estudos realizados em consideração os aspectos específicos da nanotecnologia e abordando um conjunto básico de pontos finais toxicológicos sistêmicos, além da toxicidade local e da genotoxicidade.</p> | <p>Quando as evidências sugerirem a disponibilidade sistêmica de um NM, serão necessários estudos realizados levando em consideração os aspectos específicos da nano e abordando um conjunto básico de pontos finais toxicológicos sistêmicos, além da toxicidade local e da genotoxicidade.</p> <p>Caso não seja possível demonstrar que a exposição sistêmica é insignificante, podem ser necessárias mais informações sobre carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva.</p> | <p>O documento traz um detalhamento extenso dos testes e suas fundamentações teóricas.</p> <p>Podem ser encontrados nas páginas 51 a 69 do referido documento.</p> |
| <p><i>Report for International Cooperation on Cosmetics Regulation - Joint Regulators - Industry Working Group: Characterization of Nanomaterials III - Solubility, Persistence and Size Measurement in Complex Media/2013/ EUA²³</i></p> | <p>Não</p> | <p>Não</p> | <p>Não</p> | <p>Em um estudo sobre a citotoxicidade de nanopartículas de ZnO com 70 nm de diâmetro, descobriram que todas as nanopartículas de ZnO testadas foram completamente dissolvidas em meio de cultura de tecidos dentro de 30 min após a preparação.</p> | <p>Destaca a ecotoxicidade e variabilidade nas propriedades dos nanomateriais, citando o documento da OCDE (2012).</p> <p>Aparenta a necessidade de determinação sensível e rápida de propriedades básicas, como a distribuição do tamanho das partículas. Destaca a necessidade do desenvolvimento de técnicas para determinação sensível e rápida de propriedades básicas das partículas. Relata que não existem padrões para testes de toxicidade com nanopartículas, o que mostra a necessidade de normalização dos testes de bioacumulação e toxicidade das nanopartículas para diversos organismos.</p> <p>Conclui que estudos toxicológicos devem considerar a solubilidade das nanopartículas, incluindo a matéria dissolvida, para estabelecer seu verdadeiro efeito biológico.</p> | <p>Continua</p> |



Continuação

| | | | | | | |
|---|---|--|---|--|--|--|
| <p>The SCCS Notes of Guidance For the Testing of Cosmetic Ingredients and their Safety Evaluation 12th Revision/2023/ União Europeia¹⁹</p> | <p>Igual aos ingredientes cosméticos solúveis comuns. Para nanomateriais, também é importante verificar se a substância absorvida pela pele estava na forma de nanopartículas ou em um estado químico dissolvido.</p> | <p>- Para avaliar o potencial de fototoxicidade dos nanomateriais, está disponível a norma ISO 20814:2019 Nanotecnologias - Teste da atividade fotocatalítica de nanopartículas para oxidação de NADH. - Como segundo nível, os efeitos biológicos podem ser avaliados em um modelo de pele humana reconstruída (RHE) com algumas propriedades de barreira (OECD 498). - Um controle positivo sempre deve ser incluído.</p> | <p>Considerar não apenas a distribuição de tamanho das gotículas de aerossol geradas, mas também o processo de secagem em potencial e a distribuição de tamanho resultante imediatamente antes da inalação e da deposição. - Ao medir a exposição: registrá-la durante o período de exposição relevante após a pulverização, sob condições relevantes. Isso é especialmente importante para produtos cosméticos em spray que contêm nanomateriais, mas também é relevante para partículas/gotículas maiores. - Para considerações mais detalhadas sobre nanopartículas e gotículas, consulte o Guia de Orientação sobre a Avaliação de Segurança de Nanomateriais em Cosméticos (SCCS/1611/19).</p> | <p>Ao testar nanomateriais, especialmente com resultados negativos em termos de genotoxicidade, são necessárias evidências para mostrar que as nanopartículas foram internalizadas pelo sistema de teste ou entraram em contato com o DNA.</p> | <p>- Quando há evidências de absorção sistêmica, são necessárias mais investigações para confirmar se o material absorvido estava na forma de nanopartículas ou na forma solubilizada/iônica/metabolizada. - Quando a absorção de nanopartículas não puder ser descartada por medições experimentais ou justificada com base na solubilidade/degradação do nanomaterial, o SCCS poderá aplicar uma abordagem padrão e presumir que 100% do material absorvido estava na forma nano.</p> | <p>Além dos dados de segurança sobre o nanomaterial principal, o SCCS exigirá o seguinte: Informações/dados sobre cada material usado para modificação/revestimento da superfície do nanomaterial para indicar que ele é seguro para uso no produto cosmético pretendido. Dados sobre as propriedades físico-químicas do nanomaterial com superfície modificada/revestida para mostrar que elas não foram alteradas significativamente em comparação com o mesmo material sem revestimento ou com uma modificação/revestimento de superfície diferente que já tenha sido avaliado como seguro pelo SCCS. Dados sobre a penetração dérmica, a estabilidade da modificação/revestimento da superfície e a atividade catalítica, quando relevante. Dados sobre a interação do nanomaterial com as células (absorção celular).</p> |
|---|---|--|---|--|--|--|

Continua



Continuação

| | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|---|
| <p><i>Report of the ICCR Working Group: Safety Approaches to Nanomaterials in Cosmetics/2013/ Canadá/ICCR²⁴</i></p> | <p>A pele é o local de aplicação e a exposição dérmica é a via relevante. Na penetração dérmica geral, os testes devem ser realizados com pele saudável e íntacta. Em alguns casos, pode ser desejável realizar também estudos com pele prejudicada - queimada pelo sol, atópica, eczematosa ou psoriática - para avaliar a possibilidade de alterações na taxa de penetração e na disponibilidade sistémica. Devem ser realizados testes apropriados de irritação/corrosão sempre que a(s) utilização(ões) previsível(eis) de um cosmético contendo nanomateriais possa(m) levar à exposição dos olhos.</p> | <p>Estudos de toxicidade fotoinduzida também podem ser necessários quando se espera (ou se pretende) que um produto cosmético seja usado na pele exposta à luz solar. Dependendo da(s) via(s) de exposição e do perfil toxicológico, a avaliação da segurança dos nanomateriais num produto cosmético podem necessitar de testes para diferentes parâmetros de toxicidade.</p> | <p>A ISO 10808:2010 especifica requisitos e fornece orientações sobre a caracterização de nanopartículas transportadas pelo ar em câmaras de exposição por inalação, incluindo algumas propriedades físico-químicas que devem ser levadas em conta ao avaliar o potencial de toxicidade por inalação dos nanomateriais. O conhecimento do tamanho das partículas é crucial para a interpretação e avaliação dos resultados dos testes de toxicidade e a concentração de massa é crítica como parâmetro dosimétrico para testes de toxicidade por inalação.</p> | <p>Os efeitos genotóxicos das partículas convencionais são impulsionados por dois mecanismos - genotoxicidade direta e genotoxicidade indireta (mediada por inflamação). As nanopartículas podem atuar por meio de qualquer uma dessas vias, uma vez que causam inflamação e podem entrar nas células e causar estresse oxidativo. No que diz respeito aos testes de mutagenicidade/genotoxicidade ainda há dúvidas se o teste convencional de Ames é um preditor preciso do potencial genotóxico dos nanomateriais.</p> | <p>Uma grande ênfase deve ser dada aos testes toxicológicos que são realizados durante períodos prolongados com doses repetidas e acompanhados de investigações histopatológicas para detectar possíveis lesões e órgãos suscetíveis. A este respeito, devem ser realizados testes apropriados de doses repetidas em roedores para obter informações sobre órgãos-alvo e toxicidade sistémica.</p> | <p>Toxicocinética dos nanopartículas pode ser diferente dos produtos químicos convencionais. Portanto, pode haver um efeito tóxico não esperado na forma convencional do mesmo material. Pode, também, variar dependendo da via de exposição (oral, inalação, dérmica) e/ou da qualidade das barreiras biológicas (pele comprometida versus íntacta/saudável). É importante que qualquer nanomaterial utilizado num produto cosmético seja caracterizado minuciosamente quanto às matérias-primas fabricadas, a formulação final e exposições para investigações toxicológicas a nível local e sistémico.</p> |
| <p><i>Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council./2009/ União Europeia¹⁸</i></p> | <p>- Apresentar o perfil toxicológico da substância contida no produto cosmético para todos os pontos finais toxicológicos relevantes. - Ênfase em: avaliação da toxicidade local (irritação da pele e dos olhos), sensibilização da pele e, no caso da toxicidade fotoinduzida por absorção de UV. - Todas as vias toxicológicas significativas de absorção devem ser consideradas, assim como os efeitos sistémicos e a MoS baseada em um NOAEL deve ser calculada. - Deve-se dar atenção especial a qualquer possível impacto no perfil toxicológico devido a tamanhos de partículas, inclusive nanomateriais.</p> | <p>- Apresentar o perfil toxicológico da substância contida no produto cosmético para todos os pontos finais toxicológicos relevantes. - Ênfase em: avaliação da toxicidade local (irritação da pele e dos olhos), sensibilização da pele e, no caso da toxicidade fotoinduzida por absorção de UV. - Todas as vias toxicológicas significativas de absorção devem ser consideradas, assim como os efeitos sistémicos e a MoS baseada em um NOAEL deve ser calculada. - Deve-se dar atenção especial a qualquer possível impacto no perfil toxicológico devido a tamanhos de partículas, inclusive nanomateriais.</p> | <p>- Apresentar o perfil toxicológico da substância contida no produto cosmético para todos os pontos finais toxicológicos relevantes. - Ênfase em: avaliação da toxicidade local (irritação da pele e dos olhos), sensibilização da pele e, no caso da toxicidade fotoinduzida por absorção de UV. - Todas as vias toxicológicas significativas de absorção devem ser consideradas, assim como os efeitos sistémicos e a MoS baseada em um NOAEL deve ser calculada. - Deve-se dar atenção especial a qualquer possível impacto no perfil toxicológico devido a tamanhos de partículas, inclusive nanomateriais.</p> | <p>- Apresentar o perfil toxicológico da substância contida no produto cosmético para todos os pontos finais toxicológicos relevantes. - Ênfase em: avaliação da toxicidade local (irritação da pele e dos olhos), sensibilização da pele e, no caso da toxicidade fotoinduzida por absorção de UV. - Todas as vias toxicológicas significativas de absorção devem ser consideradas, assim como os efeitos sistémicos e a MoS baseada em um NOAEL deve ser calculada. - Deve-se dar atenção especial a qualquer possível impacto no perfil toxicológico devido a tamanhos de partículas, inclusive nanomateriais.</p> | <p>- Apresentar o perfil toxicológico da substância contida no produto cosmético para todos os pontos finais toxicológicos relevantes. - Ênfase em: avaliação da toxicidade local (irritação da pele e dos olhos), sensibilização da pele e, no caso da toxicidade fotoinduzida por absorção de UV. - Todas as vias toxicológicas significativas de absorção devem ser consideradas, assim como os efeitos sistémicos e a MoS baseada em um NOAEL deve ser calculada. - Deve-se dar atenção especial a qualquer possível impacto no perfil toxicológico devido a tamanhos de partículas, inclusive nanomateriais.</p> | <p>- Apresentar o perfil toxicológico da substância contida no produto cosmético para todos os pontos finais toxicológicos relevantes. - Ênfase em: avaliação da toxicidade local (irritação da pele e dos olhos), sensibilização da pele e, no caso da toxicidade fotoinduzida por absorção de UV. - Todas as vias toxicológicas significativas de absorção devem ser consideradas, assim como os efeitos sistémicos e a MoS baseada em um NOAEL deve ser calculada. - Deve-se dar atenção especial a qualquer possível impacto no perfil toxicológico devido a tamanhos de partículas, inclusive nanomateriais.</p> |

Fonte: Elaborada pelos autores com base nos dados da pesquisa, 2023.
NOAEL: Nível de efeitos adversos não observados; MoS: Margem de segurança.



de partículas. Essa consideração deve ser analisada à luz da Recomendação da Comissão Europeia (2022/C 229/01)²⁵, que fornece critérios atualizados para definição de NM. A recomendação também destaca a importância de distinguir, do ponto de vista regulatório, entre NM e outras formas de materiais, a fim de garantir a consistência normativa e a adequada avaliação de risco regulatório.

Requerimentos gerais de segurança

Neste estudo, os desfechos relacionados à toxicidade, em geral, de NM em cosméticos foram: irritação, corrosão, absorção e sensibilização dérmica, fototoxicidade, toxicidade inalatória, genotoxicidade e toxicidade sistêmica^{16,17,19,22}. A FDA recomenda que os mesmos princípios aplicados a ingredientes convencionais sejam usados, como propriedades físico-químicas e de impurezas (se presentes), com particular atenção às propriedades nano-específicas como superfície, carga elétrica, solubilidade e biodistribuição¹⁷.

A UE, por meio do SCCS, indica uma abordagem baseada na caracterização físico-química completa do NM, avaliação toxicológica e análise das interações com sistemas biológicos^{16,19}. A legislação europeia, Regulamento (EC) n° 1223/2009 - Artigo 16(3), exige notificação prévia à comercialização de cosméticos contendo NM, exceto nos casos de corantes, conservantes e filtros UV nanomaterializados já autorizados¹⁸. Já a FDA não exige aprovação prévia, exceto para aditivos de cor^{8,17,26-27}.

Entre os principais critérios de alerta regulatório destacam-se os NM com morfologia em fibras rígidas, propriedades fotocatalíticas, potencial alergênico ou capacidade de persistência no organismo. Além disso, o *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH), instituto dos EUA, vinculado ao *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), ressalta o risco ocupacional associado à manipulação de NM, em especial na forma de aerossóis, devido à sua elevada dispersibilidade e possibilidade de inalação prolongada²¹.

Segundo FDA, em uma avaliação de segurança, deve-se verificar: a captação, absorção, transporte para as células por meio de

barreiras biológicas, e a alteração da biodisponibilidade ou da meia-vida dos materiais¹⁷. Esta avaliação inclui exposição, identificação, caracterização da dose-resposta e dos riscos.

A FDA acrescenta que essas diferenças podem incluir propriedades magnéticas, elétricas ou ópticas, integridade estrutural, atividade química e/ou biológica, alterando o desempenho, a qualidade, a segurança e/ou a eficácia¹⁷. Uma das justificativas se baseia na possibilidade de alguns materiais nanoparticulados, insolúveis ou pouco solúveis, poderem atingir partes do corpo que partículas maiores não conseguiriam alcançar¹⁷.

O SCCS recomenda atenção na ausência de regras padronizadas, rígidas e rápidas para avaliação de segurança de NM, especialmente quando estão presentes certas características de alerta. Entre elas, destacam-se: partículas na faixa inferior à nanoescala; insolúvel ou parcialmente solúvel; morfologia em forma de agulha ou fibras longas e rígidas; reatividade superficial fotocatalítica; presença de radicais livres e potencial alergenicidade. Devem ainda ser avaliadas propriedades biocinéticas divergentes aos equivalentes convencionais, a probabilidade de exposição sistêmica, as evidências de persistência/acúmulo no corpo, a possibilidade de inalação e a avaliação de genotoxicidade inadequada¹⁶.

Dessa forma, a avaliação toxicológica deve incluir absorção, distribuição, metabolismo e excreção de NM, assim como a caracterização das vias de exposição e absorção. Também devem ser realizados ensaios sobre a toxicidade de ingredientes e impurezas, dosimetria, estudos clínicos, toxicocinética e toxicodinâmica. Ainda, recomenda-se que sejam avaliados tanto a toxicidade a curto prazo, quanto a longo prazo e considerar as interações entre os ingredientes e/ou ingrediente-embalagem^{16,17}.

Tanto a FDA quanto a UE pontuam que as impurezas devem ser analisadas a partir da composição dos materiais utilizados na fabricação do cosmético. Agentes adicionais como os dispersantes e modificadores de superfície, frequentemente utilizados na produção de NM, podem introduzir impurezas adicionais que devem

Quadro 3. Resumo dos requisitos gerais de segurança.

| Aspecto Avaliado | Principais Pontos |
|--|--|
| Requisitos gerais de segurança para nanomateriais (NM) em cosméticos | <ul style="list-style-type: none">• Testes recomendados: irritação, corrosão, absorção, sensibilização dérmica, fototoxicidade, toxicidade inalatória, genotoxicidade, toxicidade sistêmica• FDA: aplicar princípios de segurança convencionais + atenção a propriedades nano-específicas (superfície, carga elétrica, solubilidade, biodistribuição)• UE/SCCS: caracterização físico-química completa, avaliação toxicológica e interações com sistemas biológicos• Regulamento (EC) n° 1223/2009: exige notificação prévia para NM, exceto para corantes, conservantes e filtros UV já autorizados• FDA: não exige aprovação prévia, exceto para aditivos de cor• Critérios de alerta: fibras rígidas, fotocataliticidade, alergenicidade, persistência• Risco ocupacional (NIOSH): manipulação de NM em forma de aerossol• FDA: avaliar captação, transporte celular, biodisponibilidade, meia-vida• SCCS: atenção à biocinética, exposição sistêmica, persistência, inalação, genotoxicidade• Avaliação toxicológica: ADME, vias de exposição, toxicidade de ingredientes/impurezas, dosimetria, testes clínicos, toxicocinética e toxicodinâmica• Análise de impurezas: composição dos materiais, agentes dispersantes/modificadores• Recomendação: descrição do processo de fabricação e variação entre lotes |

Fonte: Elaborado pelos autores com base nos dados da pesquisa, 2023.



ser consideradas na avaliação da segurança. Além disso, recomenda-se que os fabricantes forneçam uma descrição do processo de fabricação e os dados sobre a variação dos lotes, a fim de garantir a consistência e rastreabilidade da formulação^{16,17}. O Quadro 3 resume os principais requisitos gerais de segurança.

Caracterização físico-química dos NM

A caracterização físico-química é um ponto essencial para a avaliação de segurança de NM em cosméticos, pois suas propriedades definem a interação com sistemas biológicos e possíveis efeitos adversos. Entre os parâmetros recomendados estão, por exemplo: identidade, composição, produção, morfologia, estrutura, tamanho e distribuição de partículas, características de superfície, carga elétrica, pH, solubilidade, atividade catalítica, concentração, impurezas, densidade, potencial redox, viscosidade, dispersibilidade e estabilidade^{16,19,23}. A forma geométrica (razão comprimento/largura), taxa de dissolução e reatividade superficial também devem ser descritas.

Como já descrito, a caracterização deve abranger não apenas aspectos morfológicos e estruturais (incluindo cristalografia e forma geométrica), mas também parâmetros que podem influenciar diretamente a biodisponibilidade e toxicidade, como: solubilidade em solventes aquosos e não aquosos, dependência do pH, estabilidade térmica, reatividade química e envelhecimento do material¹⁶.

A TGA destaca a importância da solubilidade e da taxa de dissolução na estimativa da toxicidade de NM, especialmente em filtros solares com TiO₂ e ZnO²². A ICCR sugere que a caracterização ocorra em três estágios distintos: na matéria-prima, durante os testes toxicológicos e na formulação final^{23,24}. No caso da SCCS/1655/23, a caracterização deve incluir, sempre que possível, as propriedades físico-químicas em três momentos-chave: (1) NM puro (estado inicial); (2) NM durante as investigações toxicológicas; e (3) NM na formulação cosmética final. Essa abordagem permite estimar a forma real de exposição do consumidor. Caso alguma dessas etapas não seja viável, isso deve ser devidamente justificado na documentação¹⁶.

O SCCS/1655/23 relata em seus documentos que a forma geométrica do NM deve ser descrita por meio da razão entre o comprimento e a largura das partículas, obtida a partir de medições individuais¹⁶. Já a solubilidade deve ser avaliada sob condições definidas de temperatura e pH, e, nos casos de exposição oral, também em condições gástricas e intestinais simuladas. Neste caso, a taxa de dissolução representa a cinética do processo e deve ser analisada de forma independente da solubilidade intrínseca.

Além disso, é fundamental distinguir entre dissolução, que é o processo pelo qual o NM se converte em espécies moleculares ou iônicas e dispersão, que consiste apenas na suspensão coloidal das partículas. Acrescentam, ainda, que a solubilidade pode ocorrer por diferentes mecanismos, como hidrólise ou oxidação, e depende de múltiplos fatores, incluindo composição química, impurezas, química de superfície e envelhecimento do material¹⁶.

Avaliação de doses e vias de exposição

As principais vias de exposição aos NM em cosméticos são a dérmica, inalatória e, de forma secundária, a oral. Tanto a UE quanto a FDA aconselham o uso de múltiplas métricas de dose, como: massa, concentração de peso/volume, número de partículas e área superficial, associadas a testes específicos conforme a via de exposição^{16,17}. Para produtos em aerossol, deve-se determinar o diâmetro aerodinâmico das partículas secas, considerando uma taxa de absorção de até 100% no trato respiratório¹⁶.

Dessa forma, até que sejam estabelecidos parâmetros padronizados para descrever relações dose-efeito, os testes com NM devem ser realizados utilizando estas diferentes métricas de dose e nos estudos *in vitro*, recomenda-se descrever a exposição por concentração por célula¹⁶.

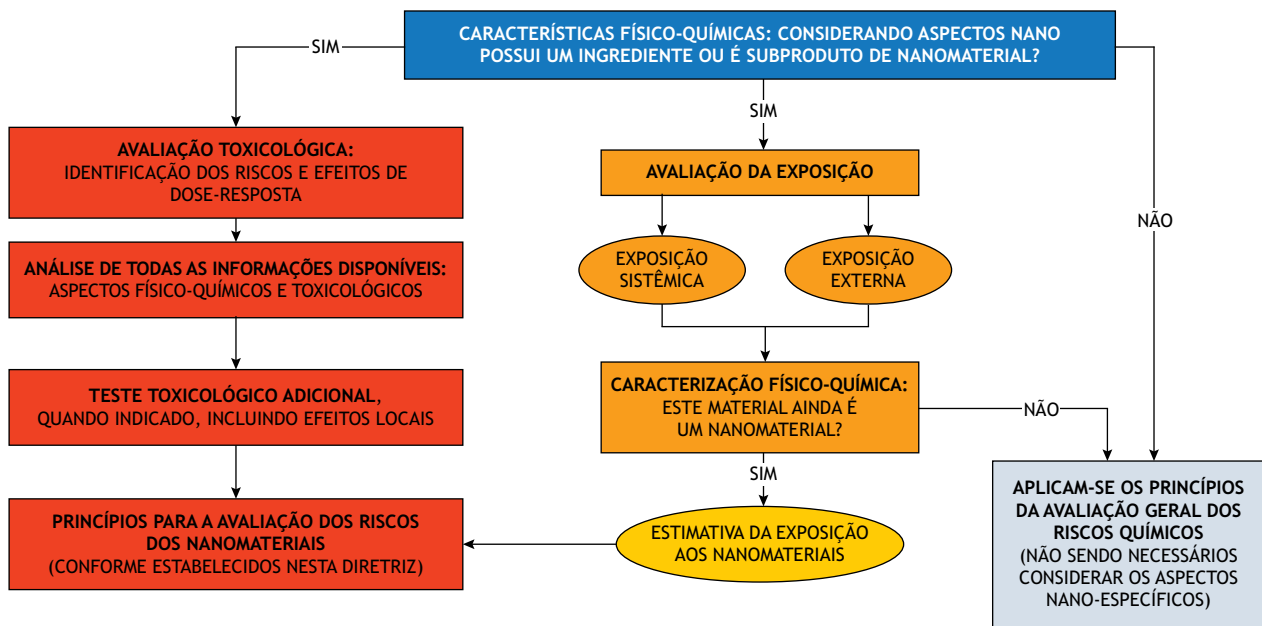
A avaliação toxicológica do produto deve considerar os parâmetros ADME (absorção, distribuição, metabolismo e excreção), com o objetivo de estimar a exposição sistêmica, a biodistribuição e os órgãos-alvo (*in vitro*, *ex vivo* ou *in vivo*)¹⁷. Com relação à presença de partículas nos tecidos, deve-se confirmar utilizando-se técnicas analíticas apropriadas, como a microscopia eletrônica¹⁶. Dessa forma, mesmo quando a exposição sistêmica não é evidente, deve-se avaliar os efeitos locais, incluindo sensibilização cutânea e genotoxicidade. Caso a análise química indique absorção sistêmica, recomenda-se a confirmação da presença de NM por esta técnica microscópica, diferenciando-se entre formas particuladas e solubilizadas/metabolizadas¹⁷.

De acordo com a FDA e o SCCS, a avaliação deve incluir a toxicocinética e toxicodinâmica em diferentes vias de exposição. Cada via de exposição requer considerações específicas, como^{16,17}:

- **Exposição dérmica:** deve-se avaliar tanto a pele íntegra quanto a lesada, a fim de obter dados relevantes para a avaliação da exposição do consumidor. Modelos animais ou *in vitro* apropriados devem ser selecionados.
- **Exposição inalatória:** relevante para produtos em spray que podem gerar aerossol, com absorção pulmonar de partículas solúveis e retenção local das partículas insolúveis. Testes apropriados devem ser realizados (por exemplo: para distribuição e deposição do tamanho das partículas).
- **Exposição oral:** é geralmente limitada, mas pode ocorrer de forma incidental (por exemplo: uso próximo à boca), com absorção gastrointestinal limitada, mas possível transporte transintestinal.

A FDA recomenda testes para sintomas agudos de toxicidade, irritação e sensibilização dérmica e/ou ocular, fotirritação, genotoxicidade, toxicidade por dose repetida (21-28 dias), toxicidade subcrônica (≥ 90 dias) e fototoxicidade para produtos aplicados em áreas expostas ao sol¹⁷.

De acordo com o relatado, a UE considera que os cálculos de exposição dérmica e oral são semelhantes aos de ingredientes convencionais. No entanto, a exposição a aerossóis contendo



Fonte: Adaptada de SCCS, 2023¹⁶.

Figura 2. Esquema de avaliação de segurança de NM presentes em cosméticos considerando suas características e vias de exposição.

NM é mais complexa, pois envolve múltiplas vias (inalatória, dérmica, oral e ocular). A avaliação deve considerar tanto os órgãos primários de contato quanto os secundários, decorrentes da biodistribuição¹⁶.

Na exposição por inalação, é essencial determinar a distribuição do tamanho de gotículas e das partículas residuais secas. O SCCS assume absorção de 100% da dose depositada no pulmão. Para a via oral, assume-se absorção de 50%, ou 10% em casos de baixa biodisponibilidade. Na ausência de dados específicos, o SCCS assume que 100% do material absorvido está na forma de partículas¹⁶.

Na Figura 2, apresenta-se um esquema de avaliação de segurança de NM em cosméticos considerando suas características físico-químicas e respectivas vias de exposição.

Métodos de teste e alternativas à experimentação animal

A proibição de testes em animais na UE, conforme o Regulamento (CE) nº 1223/2009, demanda o uso de métodos alternativos cientificamente válidos, como modelos de pele humana reconstruída, ensaios *in vitro*, abordagens *in silico* (QSAR, PBPK/PBTK), interpolação, agrupamento e comparação estrutural^{16,19,24}. A FDA e o ICCR também apoiam essas abordagens, desde que sejam validadas ou justificadas cientificamente para o contexto de uso^{17,20,24}.

O SCCS recebe dados obtidos por métodos ainda não formalmente validados, desde que apropriados para NM, com controles adequados e completa documentação. Para garantir a validade analítica, recomenda-se o uso de materiais de

referência ou, na ausência destes materiais caracterizados segundo ISO/TS 16195²⁸, com mesma composição química, distribuição de tamanho de partícula e outras propriedades físico-químicas¹⁶. A TGA reforça a importância da avaliação de partículas ultrafinas em pele íntegra e danificada, com base em estudos humanos ou modelos *ex vivo*²².

Os métodos mais relevantes para caracterização de NM incluem técnicas de microscopia eletrônica (TEM/SEM), espalhamento de luz, separação por tamanho, espectroscopia (UV-Vis, FTIR), espectrometria de massa (ICP-MS) e análise de área superficial. Novas metodologias, como imagem por partículas magnéticas ou tomografia por emissão de pósitrons, também estão em desenvolvimento¹⁶.

Devido às características físicas específicas dos NM (por exemplo: tamanho reduzido, agregação/aglomeração e baixa massa), diferentes técnicas podem gerar resultados variados. A preparação das amostras deve ser padronizada e reprodutível, possibilitando a comparabilidade entre ensaios. Deve-se justificar tecnicamente o uso de métodos distintos dos protocolos internacionalmente aceitos¹⁶.

A FDA reconhece que NM insolúveis ou pouco solúveis podem alterar a resposta em ensaios toxicológicos tradicionais. Nanopartículas tendem a formar aglomerados com propriedades químicas e biológicas distintas, podendo interagir com o meio de teste ou outras substâncias e afetar a atividade biológica. Por isso, ajustes metodológicos são recomendados¹⁷.

A caracterização do NM no sistema de teste é crucial para correlacionar resultados com o produto, demandando a consideração



de variabilidade entre lotes e efeitos de envelhecimento. Para avaliação em fluidos biológicos, recomenda-se o uso de métodos de última geração, com limites de detecção suficientemente baixos para confirmar ou descartar exposição sistêmica^{16,17}.

Dados toxicológicos devem apreciar, no mínimo, toxicidade local (cutânea e ocular), sensibilização dérmica e genotoxicidade. Nos casos em que haja evidência ou possibilidade de absorção sistêmica, recomenda-se a avaliação de toxicidade por dose repetida (21-28 dias), subcrônica (≥ 90 dias), e, quando justificado, crônica, além de estudos de toxicocinética e toxicodinâmica^{16,17,19}. Quanto aos ensaios *in vivo*, só serão aceitos se realizados antes da entrada em vigor da proibição europeia de testes em animais ou quando exigidos por outras legislações setoriais (no caso de não cosméticas)¹⁸. O SCCS admite o uso de métodos alternativos validados ou cientificamente justificados, inclusive *in vitro*, *ex vivo* e *in silico*, considerando os aspectos específicos de nanopartículas como insolubilidade, potencial de aglomeração/agregação, penetração em membranas biológicas, reatividade superficial e persistência no organismo^{16,19}.

Além disso, as condições experimentais e os controles utilizados devem ser claramente descritos¹⁶.

Para a FDA, os métodos de testes alternativos *in vivo* podem ser otimizados para avaliação de NM com propriedades de solubilidade limitadas, incluindo o uso de pele humana reconstruída, testes de fototoxicidade, pele de porcos, córnea bovina e olhos de galinha. Esses métodos são considerados úteis para avaliar aspectos específicos de segurança cosmética relacionados à exposição tópica e ocular. Testes *in vivo* continuam sendo indispensáveis para a obtenção de informações sobre translocação, biodistribuição, acumulação

e eliminação dos NM. No entanto, os dados provenientes de estudos *in vivo* somente são aceitos se os testes tiverem sido conduzidos antes da entrada em vigor da proibição europeia de testes em animais ou se tiverem sido exigidos por outras legislações setoriais, como as não cosméticas^{17,18}.

A avaliação da segurança de NM em cosméticos na ausência de testes em animais exige abordagens alternativas robustas e cientificamente justificadas. O Quadro 4 apresenta uma síntese dos métodos aceitos ou recomendados por órgãos reguladores, como o SCCS, FDA, ICCR e TGA, com foco na validação científica, controle de qualidade, caracterização físico-química e considerações específicas. Nele, estão resumidos os principais aspectos metodológicos abordados nos documentos de referência.

Limitações e perspectivas futuras

Este estudo buscou consolidar, de forma sistemática, criteriosa e transparente, os principais requisitos regulatórios internacionais sobre a segurança de uso de NM em cosméticos, com base em documentos oficiais de referência. A metodologia adotada permitiu organizar de maneira estruturada os critérios e requisitos mais atualizados das principais autoridades reguladoras, como SCCS, FDA, TGA, ICCR e NIOSH, oferecendo um compilado sólido para subsidiar análises técnicas e formulações normativas no contexto brasileiro.

Contudo, como toda investigação de natureza normativa/regulamentar e documental, este estudo apresenta limitações inerentes à sua proposta. A análise concentrou-se nos documentos oficiais, o que, embora seja fundamental para a compreensão das diretrizes regulatórias internacionais, restringe a incorporação de achados oriundos da literatura científica mais recente como estudos não clínicos ou clínicos ou revisões sistemáticas, os

Quadro 4. Síntese dos métodos aceitos ou recomendados por órgãos reguladores, como o SCCS, FDA, ICCR e TGA, avaliação da segurança de NM em cosméticos na ausência de testes em animais.

| Aspecto avaliado | Descrição |
|-------------------------------------|--|
| Métodos alternativos aceitos | Modelos de pele reconstruída, ensaios <i>in vitro</i> , abordagens <i>in silico</i> (QSAR, PBPK), interpolação e comparação estrutural. O SCCS aceita métodos não validados, se cientificamente apropriados ^{16,17,19,20,22,24} . |
| Materiais de referência | Devem ser usados para validação analítica. Na ausência, pode-se usar material caracterizado conforme ISO/TS 16195, com composição e propriedades equivalentes ^{16,28} . |
| Técnicas analíticas | Microscopia eletrônica (TEM/SEM), espalhamento de luz, separação por tamanho, espectroscopia (UV-Vis, FTIR), ICP-MS, área superficial. Novas técnicas: imagem por partículas magnéticas e PET ¹⁶ . |
| Desafios analíticos | Resultados variam por agregação/aglomeração e baixa massa. Preparação da amostra deve ser padronizada e justificativas fornecidas para métodos alternativos ¹⁶ . |
| Efeitos da solubilidade | NM pouco solúveis podem formar aglomerados e alterar a resposta biológica, exigindo ajustes metodológicos. Devem ser caracterizados no sistema de teste ¹⁷ . |
| Detecção em fluidos biológicos | Exige métodos sensíveis e modernos com limites de detecção baixos. Considerar variabilidade entre lotes e envelhecimento ^{16,17} . |
| Dados toxicológicos mínimos | Toxicidade cutânea/ocular, sensibilização dérmica, genotoxicidade. Se houver absorção sistêmica: toxicidade repetida, subcrônica e crônica, toxicocinética e toxicodinâmica ^{16,17,19} . |
| Aceitação de ensaios <i>in vivo</i> | Somente se realizados antes da proibição na UE ou exigidos por outras legislações não cosméticas ¹⁸ . |
| Crítérios nanospecíficos | Devem ser abordados: insolubilidade, agregação/aglomeração, penetração em membranas, reatividade superficial, persistência. Condições e controles devem ser documentados ¹⁶ . |

Fonte: Elaborado pelos autores com base nos dados da pesquisa, 2023.



quais poderiam colaborar no aprofundamento da discussão sobre evidências empíricas de segurança, eficácia e toxicidade de NM aplicados à pele humana.

Além disso, ainda que o estudo apresente uma leitura crítica e fundamentada dos documentos internacionais, há oportunidade para ampliação da análise comparativa entre os diferentes modelos regulatórios, notadamente no que tange às suas convergências, lacunas e possíveis implicações para a prática regulatória nacional.

Dentre as perspectivas futuras, destaca-se a ampliação da análise técnica por meio de uma revisão sistemática de estudos científicos recentes, incluindo ensaios clínicos e experimentais que complementem a avaliação normativa. Também se ressalta a importância de aprofundar o debate sobre a adaptação das diretrizes internacionais ao cenário regulatório brasileiro, considerando as particularidades da indústria e dos laboratórios nacionais. Além disso, é fundamental incentivar o desenvolvimento, a validação e a adoção de métodos alternativos à experimentação animal, especialmente aqueles adaptados à realidade regulatória e científica do Brasil.

Essas perspectivas apontam caminhos para o aprofundamento deste estudo de modo a contribuir com a evolução segura, ética e baseada em evidências da regulação de cosméticos que contenha NM no país.

CONCLUSÕES

Atualmente, ainda não há um consenso regulatório global específico sobre a segurança do uso de NM em cosméticos. As buscas nas bases de dados oficiais revelaram documentos robustos e amplamente reconhecidos sobre o tema que são os emitidos pela FDA, dos EUA, e pelo SCCS da UE, que serviram como base principal para análise do presente trabalho.

Ambas as agências propõem requisitos mínimos para a caracterização físico-química dos NM, incluindo identidade química, pureza, solubilidade e estabilidade. Embora não exista um método único considerado padrão-ouro para a caracterização desses materiais, recomenda-se o uso de procedimentos

analíticos complementares, capazes de adquirir as propriedades críticas em diferentes lotes, com ênfase na estabilidade e variabilidade entre esses lotes.

Orientam que a avaliação de segurança deve incluir os mesmos testes aplicáveis a ingredientes convencionais, com a adição de ensaios específicos voltados às particularidades dos NM, como sua distribuição de tamanho e comportamento biocinético. Isso é fundamental, dado que o tamanho das partículas influencia diretamente as propriedades, como absorção cutânea, biodisponibilidade e exposição sistêmica.

Além disso, é necessário informar, de forma transparente, a concentração, função e forma de uso dos NM nestes produtos cosméticos. A UE reforça a relevância de se utilizar métricas de dose alternativas, como número de partículas, área superficial específica e razão peso/volume, para estimar de forma mais acurada a exposição e seus possíveis efeitos adversos e toxicológicos.

A FDA, enquanto isso, enfatiza que a caracterização toxicológica dos NM deve considerar aspectos como absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME), tanto quanto os efeitos das propriedades físico-químicas sobre a toxicidade e o desempenho da formulação cosmética.

Evidenciou-se, ainda, que, desde a proibição de testes em animais, em vigor na UE desde 2013, torna-se indispensável o uso de métodos alternativos validados, tal como modelos de pele humana reconstruída, ensaios *in vitro* e simulações *in silico*, os quais permitem avaliar a segurança dos NM. Esses métodos disponibilizam subsídios para determinar com maior precisão o comportamento dos NM no organismo humano, favorecendo a construção de modelos preditivos de risco baseados em evidências científicas.

Assim, a harmonização de critérios e requisitos técnico-regulatórios internacionais, a padronização de métodos alternativos de análises e a transparência na comunicação dos riscos apontam caminhos promissores para garantir a segurança do uso de NM em cosméticos, promovendo e protegendo a saúde pública, além de assegurar a inovação e um comércio ético e responsável.

REFERÊNCIAS

1. Bowman DM, van Calster G, Friedrichs S. Nanomaterials and regulation of cosmetics. *Nat Nanotechnol.* 2010;5(2):92-2. <https://doi.org/10.1038/nnano.2010.12>
2. 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.
3. Gupta V, Mohapatra S, Mishra H, Farooq U, Kumar K, Ansari MJ et al. Nanotechnology in cosmetics and cosmeceuticals: a review of latest advancements. *Gels.* 2022;8(3):173. <https://doi.org/10.3390/gels8030173>
4. Joanitti GA, Morais PC, Azevedo RB. Nanotecnologia: considerações em materiais, saúde e meio ambiente. Brasília: Universidade de Brasília; 2022
5. Kaul S, Gulati N, Verma D, Mukherjee S, Nagaich U. Role of nanotechnology in cosmeceuticals: a review of recent advances. *J Pharm.* 2018;2018:1-19. <https://doi.org/10.1155/2018/3420204>
6. Fatima M, Monawwar S, Mohapatra S, Alex TS, Ahmed A, Taleuzzaman M et al. In silico drug screening based development of novel formulations for



- onychomycosis management. *Gels*. 2021;7(4):221. <https://doi.org/10.3390/gels7040221>
7. Mukta S, Adam F. Cosmeceuticals in day-to-day clinical practice. *J Drugs Dermatol*. 2010;9(5Suppl ODAC Conf Pt.1):s62-6.
 8. US Food and Drug Administration - FDA. *Cosmetics nanotechnology*. Silver Spring: US Food and Drug Administration; 2023[acesso 10 set 2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetics-science-research/cosmetics-nanotechnology>
 9. European Commission - EC. Home Page. Brussels: European Commission; 2023[acesso 2023 Sep 10]. <https://commission.europa.eu/>
 10. Oliveira C, Coelho C, Teixeira JA, Ferreira-Santos P, Botelho CM. Nanocarriers as active ingredients enhancers in the cosmetic industry: the European and North America regulation challenges. *Molecules*. 2022;27(5):1-35. <https://doi.org/10.3390/molecules27051669>
 11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. ICCR: autoridades discutem regulamentação de cosméticos. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2022.
 12. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2017;135(12):e1313-410.
 13. Ministério da Saúde (BR). Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
 14. REDCap consortium. *Research Electronic Data Capture REDCap® software*. Nashville: Vanderbilt University; 2023.
 15. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Brit Med J*. 2021;372(71):1-9. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
 16. Scientific Committee on Consumer Safety - SCCS. *Guidance on the safety assessment of nanomaterials in cosmetics*. 2nd rev. Brussels: European Commission; 2023[acesso 10 set 2023]. Disponível em: https://health.ec.europa.eu/document/download/f0987165-c2e1-41a6-8655-6fb3d52b728c_en?filename=sccs_o_278.pdf
 17. U.S. Food and Drug Administration - FDA. *Guidance for industry: safety of nanomaterials in cosmetic products*. Silver Spring: US Food and Drug Administration; 2014[acesso 10 set 2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-safety-nanomaterials-cosmetic-products>
 18. European Union. Regulation (EC) N° 1.223 of 30 November 2009. Of the European Parliament and of the Council on cosmetic products. *Eur-Lex*. 2009[acesso 10 set 2023]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2009/1223/2023-08-16/eng>
 19. Scientific Committee on Consumer Safety - SCCS. *SCCS Notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation*. 12th rev. Brussels: European Commission; 2023.
 20. Ansell J, Bronaugh R, Carter L, Quatro Q, Cinco L, Nishimura T et al. On nanotechnology in cosmetics ICCR: ad hoc working group report. *International Cooperation on Cosmetics Regulation*; 2010.
 21. Department of Health and Human Services - DHHS. *Approach to safe nanotechnology: Information exchange with NIOSH*. Washington: Department of Health and Human Services; 2015.
 22. Therapeutic Goods Administration - TGA. *Literature review on the safety of titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in sunscreens*. Canberra: Australian Government; 2017.
 23. Rauscher H, Ansell J, Araki D, Bronaugh R, Ikarashi Y, Lefebvre M-A et al. Report for the International Cooperation on Cosmetics Regulation ICCR Working Group: characterization of nanomaterials III - solubility, stability & persistence and size measurement in complex media. *International Cooperation on Cosmetics Regulation*; 2013.
 24. Araki D, Bose R, Chaudhry Q, Dewan K, Dufour E, Hirose A et al. Report of the ICCR working group: safety approaches to nanomaterials in cosmetics. *International Cooperation on Cosmetics Regulation*; 2013.
 25. European Commission. *Commission recommendation of June 10, 2022 on the definition of nanomaterial (2022/C 229/01)*. *Eur-Lex*. 2022[acesso 28 ago 2023]. Disponível em: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv%3AOJ.C_.2022.229.01.0001.01.ENG&toc=OJ%3AC%3A2022%3A229%3AFULL
 26. US Food and Drug Administration - FDA. *Is it a cosmetic, a drug, or both? (or is it soap?)*. Silver Spring: US Food and Drug Administration; 2023 [acesso 1 jul 2025]. Disponível em: <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetics-laws-regulations/it-cosmetic-drug-or-both-or-it-soap>
 27. US Food and Drug Administration - FDA. *Color additives permitted for use in cosmetics*. Silver Spring: US Food and Drug Administration; 2023[acesso 1 jul 2025]. Disponível em: <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetic-ingredient-names/color-additives-permitted-use-cosmetics>
 28. International Organization for Standardization - ISO. *ISO/TS 16195:2013 Nanotechnologies: specification for the design, verification and validation of methods for the measurement of chemical properties of nanomaterials*. Geneva: International Organization for Standardization; 2013.



Agradecimentos

Os autores e pesquisadores gostariam de agradecer a crucial contribuição da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) Brasília pelas importantes iniciativas e apoio disponibilizados a esta pesquisa.

Financiamento

Cooperação técnica entre Fiocruz Brasília e Anvisa por meio do Termo de Execução Descentralizada (TED 001/2021).

Contribuição dos Autores

Luz GVS, Joanitti GA, Carneiro MLB - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Abreu LPGC, Abreu RG, Silva GCV - Aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Posada NVOC - 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.