



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

MARIANA DENARDIN KLEIN

**AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA DE INGREDIENTES  
BOTÂNICOS EM COSMÉTICOS:  
PROPOSTA REGULATÓRIA**

---

Brasília  
2013

MARIANA DENARDIN KLEIN

**AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA DE INGREDIENTES  
BOTÂNICOS EM COSMÉTICOS:  
PROPOSTA REGULATÓRIA**

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado Profissional em Toxicologia Aplicada à Vigilância Sanitária da Universidade Estadual de Londrina como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Toxicologia.

Orientador: Prof. Dr. Dermeval de Carvalho

Brasília  
2013

**Catálogo elaborado pela Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central da  
Universidade Estadual de Londrina.**

**Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)**

K64a Klein, Mariana Denardin.  
Avaliação de segurança de ingredientes botânicos em cosméticos: proposta regulatória / Mariana Denardin Klein. – Londrina, 2013.  
98 f. : il.

Orientador: Dermeval de Carvalho.  
Dissertação (Mestrado Profissional em Toxicologia Aplicada à Vigilância Sanitária) – Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Toxicologia Aplicada à Vigilância Sanitária, 2013.  
Inclui bibliografia.

1. Cosméticos – Controle de qualidade – Teses. 2. Cosméticos – Produtos vegetais – Medidas de segurança – Teses. 3. Cosméticos – Regulamentação – Teses. I. Carvalho, Dermeval de. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Toxicologia Aplicada à Vigilância Sanitária. III. Título.

CDU 615.9:687.55

MARIANA DENARDIN KLEIN

**AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA DE INGREDIENTES BOTÂNICOS EM  
COSMÉTICOS:  
PROPOSTA REGULATÓRIA**

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado Profissional em Toxicologia Aplicada à Vigilância Sanitária da Universidade Estadual de Londrina como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Toxicologia.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Orientador: Dr. Dermeval de Carvalho  
USP - Ribeirão Preto - SP

---

Dra. Andréa Diniz  
UEL – Londrina - PR

---

Dr. Jadir Nunes  
Faculdades Oswaldo Cruz – São Paulo - SP

Brasília, 28 de junho de 2013.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus familiares, que me apoiam desde o início de toda a minha formação acadêmica.

À Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, que me proporcionou este Mestrado Profissionalizante de Toxicologia Aplicada à Vigilância Sanitária.

À Gerente-Geral de Cosméticos, Dra. Josineire Melo Costa Sallum, por todo o apoio no decorrer do curso.

Ao Prof. Dr. Jairo Kenupp Bastos, do Laboratório de Farmacognosia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (Ribeirão Preto), pela acolhida durante meu período de estágio curricular.

À colega Christiane da Silva Coelho, minha companheira de jornada durante todo o Mestrado.

Ao amigo farmacognóstico, Prof. Dr. Eduardo Konrath, da UFRGS, pelo companheirismo demonstrado ao longo deste trabalho.

À Dra. Ana Cecilia Bezerra Carvalho, Coordenadora da Cofid (Coordenação de Fitoterápicos, Dinamizados e Notificados da Anvisa) pelo grande apoio e auxílio prestados.

## **AGRADECIMENTO ESPECIAL**

Ao caríssimo Prof. Dr. Dermeval de Carvalho, que com sua sapiência e dedicação ensinou-me muito mais do que elaborar uma dissertação de mestrado. Ensinou-me a amar a pesquisa e as descobertas da ciência, aplicando-as para usufruto daqueles que delas se beneficiam: todos nós.

KLEIN, Mariana Denardin. **Avaliação de segurança de ingredientes botânicos em cosméticos**: proposta regulatória. 2013. 98f. Dissertação (Mestrado Profissional em Toxicologia Aplicada à Vigilância Sanitária) - Universidade Estadual de Londrina, Londrina. 2013

## RESUMO

Ingredientes botânicos consistem em um agregado complexo de compostos químicos, podendo conter substâncias com propriedades toxicológicas desconhecidas e exigindo, portanto, abrangentes abordagens para avaliação de segurança. Embora os órgãos reguladores como a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), FDA (Food and Drug Administration) e UE (União Europeia) têm emitido diretrizes específicas para a avaliação da segurança de ingredientes quimicamente bem definidos, além de ingredientes botânicos utilizados como alimentos e remédios, abordagens semelhantes não foram consideradas para a avaliação da segurança de ingredientes cosméticos botânicos. Do acima exposto, fica bastante claro que o estabelecimento de especificações para controle de qualidade de ingredientes cosméticos botânicos tem-se constituído como um projeto estratégico bastante abrangente e deve incluir rigoroso controle de matéria-prima botânico. Assim, o objetivo principal deste trabalho foi levantar a urgente discussão e elaborar proposta regulatória para avaliação de segurança de ingredientes cosméticos botânicos, cujo uso vem crescendo rapidamente, apesar de ainda não ter sido totalmente regulamentado. Para isso, uma pesquisa detalhada foi feita em base de dados, publicações científicas e órgãos regulatórios. Os resultados obtidos por meio de revisão da literatura permitiram delinear uma proposta regulatória, que pode ser um ponto de partida para o estabelecimento de especificações nacionais e mundiais na avaliação de segurança de ingredientes cosméticos botânicos.

**Palavras-chave:** Cosméticos. Regulatório. Toxicologia. Avaliação de segurança. Segurança. Risco. Efeitos adversos. Extratos vegetais.

KLEIN, Mariana Denardin. **Safety Assessment on botanical ingredients used in cosmetics**: regulatory proposal. 2013. 98p. Dissertation. (Master's Degree in Toxicology Applied to Health Surveillance). Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Brazil. 2013.

## **ABSTRACT**

Botanical ingredients consist of a complex aggregate of chemical compounds and may contain substances with unknown toxicological properties. Therefore, these ingredients require comprehensive approaches to safety assessment. Currently, the toxicological data required by agencies such as ANVISA (National Health Surveillance Agency), FDA (Food and Drug Administration) and EU (European Union) appear to be suitable for assessing the safety of chemically well-defined ingredients as well for botanicals used as food ingredients and remedies, but less suitable for assessing the safety of botanical ingredients used in cosmetic products. From the above it is quite clear that the establishment of specifications for quality control of botanical ingredients in cosmetics has been constituted as a strategic design fairly comprehensive and should include strict control of raw material. Thus, the main objective of this study is to propose a guide to safety assessment of botanical ingredients used in cosmetics, which use has been growing fast, even though they have not been fully regulated yet. For this, a detailed survey was made in database, scientific publications and regulatory bodies. The results obtained by reviewing the literature allowed to draw a regulatory proposal as a guide, which can be a starting point for establishing both national and international specifications to the safety assessment of botanical ingredients used in cosmetic products.

**Key words:** Cosmetics. Botanical cosmetics. Botanicals. Regulatory. Safety. Safety assessment. Toxicology. Risk. Adverse effects. Botanical extracts.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3R	<i>Refinement, reduction, replacement</i>
AICS	<i>Australian Inventory of Chemical Substances</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AQIS	<i>Australian Quarantine Inspection Service</i>
ASEAN	<i>Association of Southeast Asian Nation</i>
ATC	<i>Acute Toxic Classic Method</i>
ATSDR	<i>Agency for Toxic Substances and Disease</i>
BDIH	<i>Bundesverband Deutscher Industrie- und Handelsunternehmen für Arzneimittel, Reformwaren und Körperpflegemittel</i>
BPA	Boas Práticas Agrícolas
BPF	Boas Práticas de Fabricação
BPL	Boas Práticas Laboratoriais
BraCVAM	Centro Brasileiro de Validação de Métodos Alternativos
CATEC	Câmara Técnica de Cosméticos
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CIR	<i>Cosmetic Ingredient Review</i>
CMR	<i>Carcinogenic, mutagenic or toxic for reproduction</i>
CNC	<i>Controlled Natural Cosmetics</i>
COSMEBIO	<i>Cosmetique Bio</i>
CTAC	Comissão Técnica de Assessoramento em Cosméticos
CTFA	<i>Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association</i>
DL <sub>50</sub>	Dose Letal Mediana
DST	<i>Dermal Sensitization Threshold</i>
ECVAM	<i>European Centre for the Validation of Alternatives Methods</i>
Embrapa	Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária

EMEA	<i>European Medicines Agency</i>
EPA	<i>Environmental Protection Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FDP	<i>Fixed Dose Procedure</i>
FD&C Act	<i>Food, Drugs &amp; Cosmetics Act</i>
HPLC	<i>High Performance/Pressure Liquide Chromatography</i>
ICCVAM	<i>Inter-Agency Coordinating Committee for the Validation of Alternatives Methods</i>
ICEA	<i>Institute for Ethics and Environmental Certification</i>
ICH	<i>International Conference of Harmonization</i>
ICNA	<i>Industrial Chemicals (Notification and Assessment)</i>
INCI	<i>International Nomenclature Cosmetic</i>
JaCVAM	<i>Japanese Center for Validation of Alternatives Methods</i>
LLNA	<i>Local Lymph Node Assay</i>
MAPA	<i>Ministério da Agricultura e Pecuária</i>
MERCOSUL	<i>Mercado Comum do Sul</i>
MHRA	<i>Medicines and Health Care Products Regulatory Agency</i>
MNT	<i>Micronucleus Test</i>
MS	<i>Mass Spectrometry</i>
MS	<i>Margin of Safety</i>
NICETAM	<i>Inter-Agency Center for the Evaluation of alternative Toxicological Methods</i>
NICNAS	<i>National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme</i>
NOAEL	<i>No observed adverse effect level</i>
NOEL	<i>No observed effect level</i>
NOP	<i>National Organic Program</i>
OECD	<i>Organisation for Economic Co-operation and Developmen</i>

OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Panamericana
OTC	<i>Over-the-counter</i>
PAL	<i>Pharmaceutical Affairs Law</i>
PCPC	<i>Personal Care Products Council</i>
pK <sub>a</sub>	Cologaritmo do Ka
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
REACH	<i>Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemical substances</i>
SAR	<i>Structure Activity Relationship</i>
QSAR	<i>Quantitative Structure Activity Relationship</i>
SCCNFP	<i>Scientific Committee on Cosmetic and non-food products</i>
SCCP	<i>Scientific Committee on Consumer Products</i>
SCCS	<i>Scientific Committee on Consumer Safety</i>
SCENIHR	<i>Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks</i>
SCHER	<i>Scientific Committee on Health and Environmental Risks</i>
TTC	<i>Threshold of Toxicological Concern</i>
UE	União Europeia
UV	Ultravioleta
WHO	<i>World Health Organization</i>
Wo E	<i>Weight of Evidence</i>

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>15</b>
2.1	OBJETIVO GERAL .....	15
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>16</b>
<b>4</b>	<b>COSMÉTICOS: ABORDAGENS E INTERFACES REGULATÓRIAS</b> .....	<b>18</b>
4.1	BRASIL .....	19
4.2	MERCOSUL .....	21
4.3	UNIÃO EUROPEIA .....	21
4.4	ESTADOS UNIDOS .....	24
4.5	CANADÁ .....	25
4.6	ASSOCIATION OF SOUTHEAST ASIAN NATION.....	26
4.7	JAPÃO.....	27
4.8	AUSTRÁLIA .....	28
<b>5</b>	<b>COSMECÊUTICOS E NUTRACÊUTICOS</b> .....	<b>30</b>
5.1	COSMECÊUTICOS E NUTRACÊUTICOS: ASPECTOS REGULATÓRIOS .....	31
<b>6</b>	<b>COSMÉTICOS NATURAIS E ORGÂNICOS</b> .....	<b>33</b>
6.1	COSMÉTICOS NATURAIS: CONCEITOS E DEFINIÇÕES .....	33
6.2	COSMÉTICOS ORGÂNICOS: CONCEITOS E DEFINIÇÕES .....	36
<b>7</b>	<b>MATÉRIA-PRIMA BOTÂNICA</b> .....	<b>39</b>
7.1	CONTROLE DA MATÉRIA-PRIMA BOTÂNICA .....	41
7.1.1	Identificação da Matéria-Prima Botânica .....	43
7.1.2	Nomenclatura .....	43
7.1.3	Interferentes e Contaminação .....	44
7.1.4	Adulteração e Falsificação.....	45

7.1.5	Identificação Química .....	45
7.2	CONDIÇÕES AGRÍCOLAS, AMBIENTAIS E TRANSPORTE .....	46
7.2.1	Controle Ambiental e Condições de Crescimento .....	46
7.2.2	Condições de Coleta e Armazenamento .....	47
7.2.3	Processamento Pós-Coleta .....	47
7.2.4	Condições de Armazenamento e Transporte .....	47
<b>8</b>	<b>DERIVADO BOTÂNICO</b> .....	<b>49</b>
8.1	CONTROLE DOS DERIVADOS BOTÂNICOS PARA USO EM COSMÉTICOS .....	51
<b>9</b>	<b>AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA DE INGREDIENTES BOTÂNICOS</b> .....	<b>56</b>
9.1	MÉTODOS ALTERNATIVOS PARA AVALIAÇÃO DE TOXICIDADE.....	56
9.1.1	Organismos para Promoção e Desenvolvimento de Métodos Alternativos.....	63
9.2	PROCEDIMENTOS PARA AVALIAÇÃO DE TOXICIDADE DE DERIVADOS BOTÂNICOS PARA USO EM COSMÉTICOS.....	66
9.3	ETAPAS A SEREM CONSIDERADAS NA AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA .....	68
9.4	AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA DE INGREDIENTES COSMÉTICOS BOTÂNICOS: ABORDAGENS COMPLEMENTARES .....	71
9.4.1	Abordagem de Suficiência de Prova.....	72
9.4.1.1	A abordagem comparativa.....	73
9.4.1.2	Agrupamento químico e avaliações <i>read across</i> .....	74
9.4.1.3	Limiar de risco toxicológico (TTC) .....	74
9.5	ASPECTOS REGULATÓRIOS NA AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA DE INGREDIENTES COSMÉTICOS BOTÂNICOS.....	75
<b>10</b>	<b>RESULTADO</b> .....	<b>78</b>
<b>11</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>82</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>84</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Há milhares de anos homens e mulheres vêm utilizando preparações cosméticas, produtos de higiene pessoal e perfumes, doravante designados cosméticos ou preparações cosméticas, conforme pode ser observado através da literatura. Para tanto basta ver as citações bizantinas, egípcias e romanas, nas quais mulheres e homens já se preocupavam com a apresentação pessoal, usando preparações cosméticas. Arqueólogos, há aproximadamente 3500 a.C., encontraram em túmulos egípcios sinais que poderiam indicar o uso de pinturas para os olhos e unguentos aromáticos. Na Grécia Antiga, foram usados óleos para banho e outros produtos de embelezamento, porém muitas mulheres foram intoxicadas em razão da exposição ao chumbo, ingrediente que era utilizado em máscaras faciais que continham esse metal. Uma preparação cosmética que remonta anos, elaborada à base de cebola foi utilizada, provavelmente, para o tratamento da acne, após a gravidez. Atualmente esta atividade anti-acne tem sido atribuída aos seus componentes sulfurosos (ABBASI et al., 2010; CARVALHO, 2006; CAVALLO et al., 2008).

Os ingredientes botânicos e a arte da prática médica "natural" vêm sendo utilizados entre várias culturas ao longo dos séculos. Na Roma Antiga, pós para clarear a pele, carvão para delinear os olhos, pintar cílios e sobrancelhas, carmim para ruborizar as faces e produtos abrasivos para clarear os dentes, muitas vezes envasados em potes e umedecidos com saliva, foram empregados. Os óleos, também frequentemente utilizados em preparações, eram obtidos de produtos naturais (azeite de oliva), enquanto que perfumes, extraídos de flores ou especiarias, eram fixados em resinas naturais. Atualmente, os óleos obtidos de sementes, especialmente aqueles ricos em ácidos graxos, têm sido formulados e empregados como veículos e hidratantes em aplicações tópicas, devido aos benefícios ocasionados à pele. De fato, na busca de inovações tecnológicas, a literatura científica acaba de trazer à comunidade importante manifestação a respeito das excelentes propriedades do óleo de oliva (CARVALHO, 2006; CAVALLO et al., 2008; DRAELOS, 2001; PIERONI et al., 2004; VERMAAK et al., 2011).

Os cosméticos referentes às épocas medievais, segundo relatos da literatura, foram preparados com gorduras animais, resultando formulações mais oleosas, permitindo que permanecessem tempo maior em contato com a pele. Os

cosméticos modernos, ao contrário, vêm sendo fabricados na forma de emulsões (água/óleo ou óleo/água), oferecendo melhor aceitação por parte dos consumidores. Entretanto, a maioria dos derivados botânicos ainda marca presença em muitos dos cosméticos modernos (CAVALLO et al., 2008).

Tido e havido como formulações destinadas à "produção da beleza", os cosméticos se originaram graças à genialidade e o sexto sentido de Homens premiados com a devoção do saber, que buscaram na natureza ou "misturaram" substâncias químicas que pudessem ser de interesse da sociedade.

Da antiguidade aos dias atuais, a busca pela beleza tem sido registrada em nossa literatura, música e arte. Ainda hoje, muitos homens e mulheres têm dedicado considerável quantidade de tempo e dinheiro para a combinação certa de produtos cosméticos, gerando progressivo crescimento do setor produtivo. Por sua vez, as indústrias cosméticas, com o intuito de superar o competitivo mercado, estão, cada vez mais, recorrendo ao setor de pesquisa e desenvolvimento para criar novos e mais sofisticados produtos, que prometem pouco menos do que a beleza eterna (CORNARA et al., 2009; RINALDI, 2008).

Segundo Rinaldi (2008) o desenvolvimento de cosméticos de última geração, ditos inovadores, têm-se baseado em processos biotecnológicos, perfil genético da pele, regimes nutricionais, células tronco, terapias que podem retardar o envelhecimento de tecidos ou células e engenharia tissular. A eles se somam a utilização de enzimas estabilizadas visando favorecer a reparação dos possíveis danos após a exposição à radiação solar, ou para eliminar pigmentos presentes em manchas senis. Ainda, segundo a autora, o uso de polímeros pode proporcionar firmeza à pele e reduzir a aparência de linhas e rugas, ou prolongar a sua hidratação.

Quando se trata de tinturas capilares o assunto em apreço tem sido bastante rendoso, tanto do ponto científico como regulatório, pois as informações relativas à segurança não têm sido conclusivas. Uma excelente colaboração que trata de pigmentos naturais foi publicada por Boosong e cols. (2012) onde foram avaliados seis extratos de espécies de plantas tailandesas extraídas em meio aquoso para aplicação como tinturas capilar.

O complexo sistema que envolve os produtos cosméticos tem merecido novos desdobramentos na avaliação de segurança, face ao grande número de ingredientes utilizados. Esta observação sinalizou para os ingredientes botânicos de interesse em cosméticos, que estão distribuídos entre diferentes funções orgânicas

e inorgânicas e são dotados de diversas atividades biológicas. Incluem uma variedade de preparações representadas por extratos, tinturas, ceras, óleos vegetais, carboidratos, óleos essenciais, fitoconstituintes (como vitaminas, polifenóis, taninos, minerais), ou outros com atividades biológicas, os quais já vêm sendo utilizados em grande quantidade e ocupando boa parte do mercado. Apesar de todo este potencial mercadológico, os estudos pela comunidade acadêmica ainda mostram-se insuficientes, além do assunto ser objeto de pouca preocupação dos órgãos regulatórios (CHANCHAL; SWARNLATA, 2008; CHIU; KIMBALL, 2003; DUBER-SMITH et al., 2012).

Em razão do crescente uso de produtos de higiene pessoal, perfumes e cosméticos ditos "naturais" ao longo dos últimos anos e a inércia que se tem observado no desenvolvimento de atitudes regulatórias, tão necessárias na avaliação da segurança, oportuna torna-se a discussão do tema ao longo deste trabalho, concentrando esforços científicos e regulatórios voltados à elaboração de proposta regulatória pertinente aos ingredientes botânicos para fins cosméticos.

A proposta regulatória compreenderá todas as etapas desde o cultivo da matéria-prima botânica, passando pelo seu controle de qualidade que, certamente, influencia na segurança do ingrediente botânico, e, por fim, culminando na avaliação de toxicidade desse ingrediente, a ser empregado na formulação cosmética.

Com o objetivo de facilitar a leitura deste trabalho, a expressão "Cosméticos, perfumes e produtos de higiene pessoal", doravante será substituída pela expressão "cosméticos" abrangendo, assim, toda a classe designada anteriormente.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral do presente trabalho foi o de elaborar proposta regulatória que contemplasse as principais orientações para avaliação de segurança de ingredientes botânicos usados na fabricação de cosméticos, a partir da consolidação e análise de diferentes opiniões científicas e regulatórias dos principais países e instituições com notória experiência na área de cosméticos, tentando viabilizar e adaptar esses princípios à realidade brasileira.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar o *status* regulatório de produtos cosméticos (orgânicos ou não), cosmecêuticos e nutracêuticos, a nível mundial.
- Verificar aspectos a serem observados na obtenção e controle de qualidade de matérias-primas e ingredientes botânicos com aplicação cosmética.
- Avaliar as diretrizes mundialmente estabelecidas por órgãos regulatórios para avaliação de segurança de ingredientes cosméticos botânicos.
- Definir, por meio de proposta regulatória, critérios mínimos a serem seguidos na avaliação de segurança de ingredientes botânicos empregados na fabricação de cosméticos.

### 3 METODOLOGIA

A metodologia desse trabalho consistiu em levantamento bibliográfico circunstanciado em bases de dados, livros, publicações científicas, órgãos regulatórios, além de sites da internet, passíveis de serem encontrados, buscando-se conhecer os dados existentes sobre o tema. Também foram verificadas e avaliadas as opiniões e consensos a respeito do uso de ingredientes cosméticos botânicos explorando, dentre outros:

- Definições regulatórias de produtos cosméticos, cosméticos orgânicos, cosmecêuticos e nutracêuticos;
- Aspectos gerais a serem observados na obtenção e controle de qualidade de matérias-primas botânicas;
- Métodos de extração, purificação e identificação;
- Avaliação da toxicidade de ingredientes cosméticos.

Finalmente, sustentada cientificamente, foi elaborada proposta regulatória destinada à avaliação de segurança de ingredientes cosméticos botânicos.

As buscas foram realizadas junto às bases de dados eletrônicos PUBMED e SCIELO, além dos bancos de dados da Universidade de São Paulo, durante a realização do estágio curricular e o da Universidade Estadual de Londrina, utilizando-se dos seguintes descritores: *cosmetics, botanicals, safety, toxicology, risk, safety assessment, adverse effects e regulatory*.

Os artigos foram selecionados em grande número utilizando-se dos seguintes critérios: publicação em inglês ou português; publicações em periódicos científicos e período de publicação de 1990 a 2012. Entretanto, foram mencionados somente aqueles pertinentes ao trabalho: os disponíveis em revistas indexadas; os relacionados a cosméticos; e os que apresentavam discussão relevante para o trabalho.

A pesquisa foi ainda complementada utilizando-se documentos e guias obtidos em *sites* de órgãos regulatórios reconhecidos internacionalmente pela notória experiência na vigilância sanitária em cosméticos (Anvisa, Asean, FDA, Health Canada, UE), associações de notório interesse à área (Alttox, CIR, Colipa, SCCS), além de instituições de harmonização (ECVAM, OECD), cujos guias são

reconhecidos, introduzidos e referenciados por agências reguladoras de vários países. Realizou-se também uma análise das recomendações das regulações internacionais que tratavam do assunto.

Em termos gerais, os guias e documentos foram obtidos por meio de consultas aos sítios oficiais dos órgãos regulatórios, associações e instituições de harmonização. Materiais específicos foram pesquisados por meio de palavras chave referentes aos temas pertinentes ao trabalho.

O propósito da pesquisa realizada, com cuidadosa revisão de guias, artigos e livros, foi a elaboração de uma proposta regulatória, com objetivo de sugerir critérios para avaliação de segurança dos ingredientes cosméticos botânicos e fornecer os subsídios para este fim, mas não evidenciar um detalhamento dos passos para avaliação de segurança. Portanto, a proposta não limita as empresas/pesquisadores de apresentarem alternativas cientificamente reconhecidas para comprovarem a segurança de ingredientes cosméticos botânicos.

#### 4 COSMÉTICOS: ABORDAGENS E INTERFACES REGULATÓRIAS

A questão regulatória relacionada a medicamentos vem sendo rotineiramente avaliada e regulamentada, compulsoriamente e de maneira globalizada, para fins de saúde, uma vez que ensaios mal conduzidos, em quaisquer umas de suas etapas, podem ocasionar danos aos usuários.

Do outro lado, o uso crescente de cosméticos, provavelmente em razão da melhoria da condição social entre os povos, tem exigido atitudes regulatórias frente às dificuldades encontradas. Desta forma, mostraremos o comportamento regulatório para produtos cosméticos em alguns países e suas íntimas relações com outras finalidades, tais como alimentos, medicamentos, nutracêuticos e cosmeceuticos.

Segundo Gagliardi e Dorato (2007), para garantir a segurança e eficácia, os produtos cosméticos vêm sendo regulados e controlados na maioria dos países. No entanto, a harmonização regulatória que trata de produtos cosméticos ainda está longe de ser alcançada e os marcos regulatórios podem variar muito entre eles, tornando-se praticamente impossível ao setor produtivo comercializar o mesmo produto em diferentes mercados. Na última década do século 20, os três principais mercados foram regulamentados mediante diferentes modelos: o considerado "liberal" praticado nos Estados Unidos e Japão, enquanto que na União Européia (UE), foi adotado o modelo considerado moderno, baseado na avaliação do risco, princípio aplicado na avaliação de segurança. Nos últimos anos, o trabalho adotado pela UE tem se tornado bom modelo de referência, pois foi construído de maneira consistente, porém sem tantos entraves burocráticos. Ainda, segundo os autores acima referidos, as diferentes abordagens regulatórias que vêm sendo adotadas para os produtos cosméticos são devidas, principalmente, aos divergentes conceitos e definições atribuídos aos cosméticos, requisitos de rotulagem e regulamentação de ingredientes.

Os países ou comunidades geopolíticas possuem a responsabilidade no gerenciamento regulatório concernente à segurança de ingredientes e cosméticos. Uma vez que a proposta deste trabalho está inteiramente direcionada a ingredientes botânicos utilizados no preparo de cosméticos, julgamos conveniente e oportuno, mesmo porque o assunto tem sido visto como bastante questionável, avaliar e

interpretar à luz regulatória, ainda que de forma sumária, o que tem sido normatizado em alguns países.

#### 4.1 BRASIL

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) foi criada pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro 1999 como autarquia vinculada ao Ministério da Saúde, que exerce regulação sanitária e econômica do mercado em setores relacionados a produtos e serviços que possam afetar a saúde da população brasileira. Neste contexto, cabe à ANVISA tratar de assuntos regulatórios pertinentes a produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, bem como ser responsável pela Coordenação do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 1999).

Conforme determinado pela ANVISA, por meio da RDC 211/05 (BRASIL, 2005a):

*Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, são preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas, de uso externo nas diversas partes do corpo humano, pele, sistema capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e membranas mucosas da cavidade oral, com o objetivo exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência e ou corrigir odores corporais e ou protegê-los ou mantê-los em bom estado.*

Segundo a mesma Resolução, os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes são classificados em dois grupos (BRASIL, 2005a):

- a) Produtos "grau 1": dotados de 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;
- b) Produtos "grau 2": dotados de indicações específicas, cujas características exigem comprovação de segurança e/ou eficácia, bem como informações e cuidados, modo e restrições de uso. Incluem preparações anticaspa, anticárie, antitranspirantes, antirrugas, protetores solares, tinturas de cabelo, produtos para permanente capilar e todos os produtos infantis.

Os procedimentos para fins de regularização desses produtos são específicos para cada um dos grupos, de acordo com a avaliação do risco para cada um deles, a saber: os de "Grau 1" são simplesmente notificados (envio de informações e arquivos eletrônicos à ANVISA), enquanto que os de "Grau 2" estão sujeitos à análise e concessão de registro prévios à comercialização (BRASIL, 2005a).

No Brasil, o uso de ingredientes cosméticos está assim regulamentado:

- a) RDC 48/06: Lista de Substâncias que não podem ser utilizadas em Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes (BRASIL, 2006a);
- b) RDC 215/05 e 03/12: Listas de substâncias que os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes não devem conter exceto nas condições e com as restrições estabelecidas (BRASIL, 2005b; BRASIL, 2012a).
- c) RDC 44/12: Lista de substâncias corantes permitidas para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes (BRASIL, 2012b);
- d) RDC 162/01: Lista de conservantes permitidos para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes (BRASIL, 2001);
- e) RDC 47/06: Lista de filtros ultravioletas (UV) permitidos para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes (BRASIL, 2006b).

Os ingredientes cosméticos, sempre que possível, vêm sendo objeto de constantes atos regulatórios, à luz dos conhecimentos científicos. Na ANVISA, a Gerência Geral de Cosméticos, além de muito bem estruturada, ainda conta com a colaboração da Catec - Câmara Técnica de Cosméticos - constituída por pesquisadores e técnicos da área. Foi instituída mediante Portaria nº 485, de 7 de julho de 2004, substituindo a CTAC - Comissão Técnica de Assessoramento em Cosméticos - criada conforme Portaria Ministerial em 14 de julho de 1995. No âmbito de sua competência, a Catec vem prestando assessoramento à Gerência Geral de

Cosméticos em assuntos relacionados a produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes (ANVISA, 2012a).

#### 4.2 MERCOSUL

O Mercado Comum do Sul (Mercosul) constitui uma união aduaneira com vistas ao livre comércio intrazona e política comercial comum que se iniciou em 26 de março de 1991, com a assinatura do Tratado de Assunção pelos governos de Argentina, Brasil, Paraguai, Uruguai e Venezuela. A atuação da ANVISA, no âmbito do MERCOSUL, têm se concentrado, principalmente, nos Subgrupos de Trabalhos relacionados aos "Regulamentos Técnicos e Procedimentos de Avaliação da Conformidade" e à "Saúde". As atividades vêm sendo desenvolvidas junto às áreas técnicas da ANVISA com a elaboração de documentos que servirão de base para negociação com os demais Estados-Parte e que podem dar origem a Projetos de Resolução para serem harmonizados e aprovados sob a forma de Resolução no âmbito do Grupo Mercado Comum do MERCOSUL (ANVISA, 2012b).

#### 4.3 UNIÃO EUROPEIA

Na UE, os cosméticos são conceituados como (UE, 1976):

*[...] toda a substância ou preparação destinada a ser posta em contato com as diversas partes superficiais do corpo humano (epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou com os dentes e mucosas bucais, tendo em vista exclusiva ou principalmente limpá-los, perfumá-los ou protegê-los, a fim de as manter em bom estado, modificar o seu aspecto ou corrigir os odores corporais.*

A UE é originária de outras organizações e foi oficialmente constituída em 1993 mediante a adesão de 27 Estados-Membros. Conta com grupos de trabalhos e comissões de notório saber que tratam de normas em áreas de interesse da UE, entre elas, os ingredientes e produtos cosméticos. Assim, na UE, os cosméticos foram regulamentados a partir do ano de 1976 mediante homologação da Diretiva 76/768/EC, revisada periodicamente. Essa Diretiva e suas alterações têm sido estabelecidas utilizando-se como princípio o conceito da avaliação de risco, com

vistas à segurança de ingredientes cosméticos produzidos e comercializados nos países membros. Como principal reivindicação, o documento acima referido mostrou séria preocupação com a saúde dos usuários, exigindo, entre outras disposições, que a avaliação da segurança de cada cosmético colocado no mercado deva ser realizada por profissional altamente qualificado, o Avaliador de Segurança. Esta preocupação redundou na aprovação do artigo 2º da referida Diretiva que afirma "Um produto cosmético colocado no mercado da Comunidade não deve causar danos à saúde humana quando aplicado em condições normais ou razoavelmente previsíveis de uso". A livre circulação de produtos cosméticos em todo o mercado único da UE é outro ponto-chave abordado pela Diretiva (ENGASSER et al., 2007; EU, 1976; GAGLIARDI; DORATO, 2007).

O Avaliador de Segurança, no desempenho das atividades que lhes são inerentes, deve possuir qualificação em áreas relevantes, tais como graduação em Farmácia ou Medicina, com formação acadêmica em toxicologia, dermatologia ou disciplinas semelhantes, além de adequadamente treinado na avaliação de segurança de cosméticos. No Brasil, oficialmente, ainda não contamos com profissionais com esta qualificação, mas esperamos que cursos de graduação e pós-graduação se sintam motivados para a formação desses profissionais (ASEAN, 2003; EU, 1993).

No ano de 1982 foi aprovado guia de orientação ao segmento produtivo e regulatório, batizado como "Guideline for the toxicity testing of cosmetic ingredients", pioneiro na sua área de atuação, além de, periodicamente, atualizado segundo o estado da arte. Face ao dinamismo do setor regulado e a preocupação com a segurança do usuário por parte da UE, foi criado o primeiro comitê científico o SCCNFP (Scientific Committee on Cosmetic and non-food products). No ano de 2004, o SCCNFP passou a ser designado como SCCP (Scientific Committee on Consumer Products). A seguir, provavelmente em razão do crescimento científico das Ciências Toxicológicas e afins, além da necessária integração profissional e disciplinar, três respeitáveis comitês científicos com atribuições específicas foram constituídos: SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety), SCHER (Scientific Committee on Health and Environmental Risks) e SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks) (UE, 2012).

Em 1993, a Sexta Emenda à Diretiva 76/768/CEE determinou que fosse elaborado dossiê contendo dados toxicológicos para todos os ingredientes e produtos cosméticos acabados, colocados no mercado da UE. A finalidade desta

determinação foi a de apoiar a segurança em humanos sem que o produto acabado fosse testado em animais de experimentação. A Diretiva 93/35/CEE claramente afirmou que na avaliação de segurança de um produto cosmético deve ser levado em conta o perfil de toxicidade de cada um dos ingredientes, estrutura química e o seu nível de exposição (UE, 1993).

Assim, para garantir a saúde dos usuários foi determinado que somente os produtos cosméticos fabricados sob o rigor da lei poderiam ser colocados no mercado. Para isso foram atribuídas responsabilidades sequenciais para cada segmento envolvido na comercialização, a saber: fabricante, importador para a UE e o responsável pela comercialização. A Diretiva não tem exigido que informações relativas à segurança dos cosméticos sejam apresentadas às autoridades competentes dos Estados-Membros antes do produto ser disponibilizado no mercado, enquanto isso, os Estados-Membros designam autoridades competentes necessárias à aplicação adequada da Lei (GAGLIARDI; DORATO, 2007).

Em 2003, a Diretiva 2003/15/EC introduziu uma série de mudanças relativas ao controle de produtos cosméticos, entre elas: estimular a utilização de métodos alternativos na avaliação de segurança de cosméticos; fixar calendário propondo a eliminação progressiva da comercialização de cosméticos, ou produtos que contenham ingredientes que foram testados usando animais de experimentação; proibir a realização de testes com animais de experimentação na Comunidade Europeia; orientar o uso de apelos de rotulagem em relação a testes em animais; e informação adicional ao consumidor que inclui, em determinadas circunstâncias, a rotulagem de um "Period After Opening" (UE, 2003).

A Diretiva acima referida proibiu, após 11 de setembro 2004, a realização de testes em animais em produtos cosméticos acabados. A proibição de comercialização de cosméticos testados em animais e/ou que continham ingredientes testados em animais entrou em vigor seis anos após sua promulgação, ou seja, 11 de março de 2009, ou tão logo os testes fossem validados pela OECD (Organization for Economic Cooperation and Development) e adotados na legislação da UE. Também, foi estabelecido prazo de 10 anos, ou seja, com vencimento previsto para 11 de Março de 2013, para a realização de testes de toxicidade de dose repetida, toxicidade reprodutiva e toxicocinética para os quais ainda não existiam métodos alternativos. O prazo de 2013 foi mantido independentemente da disponibilidade ou não de testes

alternativos em animais (UE, 2003; GAGLIARDI; DORATO, 2007; THORNFELDT, 2005).

A partir de 11 de Julho de 2013, o Regulamento CE n ° 1223/2009 substituirá a Diretiva de Cosméticos vigente, no entanto, algumas das disposições constantes desse Regulamento que são aplicáveis às substâncias cancerígenas, mutagênicas ou tóxicas para a reprodução (CMR) já entraram em vigor a partir de 1° de Dezembro de 2010. O seu principal objetivo é o de proteger a saúde pública mediante harmonização legislativa orientada a produtos cosméticos na União Europeia, estabelecendo regras sobre a composição, rotulagem e embalagem de produtos cosméticos (UE, 2009).

Todos os ingredientes, naturais ou não, precisam estar em conformidade com os regulamentos. A princípio, qualquer substância química comercializada legalmente na UE poderia ser candidato a ingrediente cosmético, com a condição de que todas as restrições e proibições impostas pela legislação da UE sejam aplicadas. Assim, dos milhares de ingredientes utilizados em cosméticos, menos de 400 foram incluídos nos anexos III a VII da Diretiva 76/768/CEE. A maioria dos conservantes (listados no Anexo VI), por exemplo, foram aprovados por meio da legislação de produtos biocidas e, portanto, automaticamente beneficiados de grande quantidade de dados físico-químicos, toxicológicos e ecotoxicológicos. Certos agentes aromatizantes, igualmente, podem ser utilizados como aditivos alimentares, em razão do completo perfil toxicológico disponível. Ademais, muitos produtos de uso cutâneo contêm componentes que são utilizados como excipientes em medicamentos tópicos (PAUWELS; ROGIERS, 2007; SCHNEIDER, 2009; UE, 2009).

#### 4.4 ESTADOS UNIDOS

Nos Estados Unidos, por meio do FDA (Food and Drug Administration), a legislação regulatória relativa a cosméticos foi estabelecida de acordo com o Food, Drugs & Cosmetics Act (FD&C Act). Conforme esta norma, os cosméticos vêm sendo conceituados como (FDA, 2012):

*[...] artigos a serem esfregados, aplicados, aspergidos, pulverizados, introduzidos sobre, ou de outro modo aplicados ao corpo humano para a limpeza, embelezamento, promovendo atração, ou alterando a aparência.*

Ainda neste país, alguns produtos são considerados tanto cosméticos como medicamentos, denominados OTC (Over the Counter), pois devem cumprir os requisitos exigidos para ambas as categorias (cosméticos e medicamentos), entre eles xampus anticaspa, desodorantes antitranspirantes, hidratantes e maquiagem com fotoproteção.

A comercialização de produtos cosméticos nos EUA não vem exigindo autorização prévia do FDA. No entanto, quando solicitado pelo organismo competente, o setor produtivo deve estar cientificamente muito bem documentado e dispor de pronto dossiê relativo a segurança dos ingredientes e produtos acabados. Ainda, segundo a legislação norte-americana, os produtos cosméticos devem estar devidamente rotulados, contendo somente ingredientes permitidos ou permitidos com ressalvas, cujas informações devem constar em dossiê para fins de cosmetovigilância (FDA, 2004).

Em 1976, a Associação então denominada CTFA (Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association), hoje PCPC (Personal Care Products Council), instituiu o CIR (Cosmetic Ingredient Review), órgão de caráter consultivo cuja missão está estritamente relacionada à avaliação de segurança de ingredientes cosméticos para o setor industrial. Esses estudos vêm sendo realizados por Grupo de Trabalho multiprofissional e multidisciplinar, e divulgados na forma de painéis ou por meio de publicações divulgadas no *International Journal of Toxicology*. A política geral e direção estão sob a responsabilidade de um Comitê Diretor constituído por sete membros, quais sejam: o Presidente do Conselho; um dermatologista representando a American Academy of Dermatology; um toxicologista representando a Society of Toxicology; um representante da Consumer Federation of America; um cientista da indústria; o Presidente do Painel de Peritos do CIR; e o Vice-Presidente do Conselho Diretor para a Ciência (CIR, 2012; CORBETT, SHARMA; DRESSLER, 1999).

#### 4.5 CANADÁ

No Canadá, segundo a legislação vigente, os cosméticos são conceituados como

*[...] qualquer (quaisquer) substância(s), ou mistura delas, fabricada(s), vendida(s), indicadas para uso na limpeza, melhoria ou alteração da aparência da pele, do cabelo ou dos dentes, incluindo desodorantes e perfumes.*

Os cosméticos produzidos no Canadá vêm sendo regulamentados segundo as normas determinadas pelo Cosmetic Regulations of the Food and Drugs Act, Consumer Packaging and Labeling Act, Hazardous Products Act, and the Quarantine Act, vinculado ao Consumer Product Safety Program of Health Canada. Os fabricantes e importadores de produtos cosméticos devem, compulsoriamente, notificar o Health Canada no prazo de 10 dias antes da primeira comercialização do produto no País. A notificação de cosméticos não tem a finalidade precípua de avaliação, aprovação ou aceitação do produto por parte das autoridades, mas o compromisso do fabricante com a segurança. A legislação ainda prevê normas que devem ser obedecidas segundo as Monografias previstas em lei (CANADÁ, 2012; GAGLIARDI, 2007; SCHNEIDER, 2009).

À semelhança do que se tem permitido na legislação norte-americana, contrariando a Comunidade Europeia e o Brasil, no Canadá os protetores solares, clareadores da pele, produtos antiacne, anticaspa, anticáries, antitranspirantes, entre outros, vêm sendo considerados similares aos cosméticos e medicamentos. Essas categorias não foram regulamentadas pela legislação cosmética e seus dizeres de rotulagem são especificados pelo Food and Drug Act or Natural Health Product Regulations, sendo a avaliação da formulação fundamental para determinar o seu uso e respectiva classificação (BRANDT; CAZZANIGA, e HANN, 2011).

#### 4.6 ASSOCIATION OF SOUTHEAST ASIAN NATION

Segundo ASEAN - Association of Southeast Asian Nation - conforme estabelecido no Art. 3º da Asean Directive Cosmetic (ASEAN, 2003):

*Cosméticos colocados no mercado não devem causar danos à saúde humana quando aplicados em condições normais ou razoavelmente previsíveis de uso, considerando a apresentação, rotulagem, instruções de uso e de descarte, bem como quaisquer outras informações fornecidas pelo fabricante ou seu representante ou de qualquer outra pessoa responsável pela colocação do produto no mercado.*

A avaliação de segurança desses produtos vêm sendo de inteira responsabilidade do Avaliador de Segurança, observada a legislação vigente. À semelhança do Brasil e da UE, os ingredientes cosméticos vem sendo classificados como: proibidos (anexo II), restritivos (anexo III), corantes (anexo IV), conservantes (anexo VI) e filtros UV (anexo VII). Os ingredientes constantes nos anexos III a VII não exigem dados complementares para comprovação da segurança desde que utilizados como especificados nos referidos anexos. Além disso, a Diretiva asiática proíbe o uso de ingredientes: cujos dados toxicológicos são incompatíveis com a concentração e utilização pretendidas; com informações toxicológicas insuficientes; não apropriadamente caracterizados quimicamente (o que pode incluir os extratos naturais) (ASEAN, 2003).

#### 4.7 JAPÃO

No Japão, segundo o regulamento Pharmaceutical Affairs Act de 1948, já revisado inúmeras vezes, os produtos foram regulamentados em três categorias: cosméticos, quasi-drugs e medicamentos. O termo cosmético se aplica a:

*[...] produtos ou quasi-drugs a serem aplicados no corpo por fricção, pulverização ou aplicação semelhante, com o objetivo de purificar, embelezar, ou tornar mais atrativo, ou modificar a sua aparência, manter a pele e cabelo em bom estado, na medida em que a ação do produto sobre o corpo humano seja moderada.*

Segundo orientações contidas no mesmo regulamento, os produtos da categoria "quasi-drugs" devem ter efeitos leves no corpo humano, sendo intermediários entre produtos farmacêuticos e cosméticos, exigindo aprovação pré-comercialização e registro de ingredientes (EU-JAPAN CENTRE FOR INDUSTRIAL COOPERATION, 2009).

#### 4.8 AUSTRÁLIA

Na Austrália, conforme consta no Industrial Chemicals Notification and Assessment Act 1989 - ICNA Act, os produtos cosméticos são conceituados como (AUSTRÁLIA, 1989):

*[...] substâncias ou preparações destinadas à colocação em contato com qualquer parte externa do corpo humano, incluindo as membranas mucosas da cavidade bucal e os dentes, com vistas à: alterar odores, alterar a aparência, purificar, manter em boas condições, perfumar, ou proteger.*

O governo australiano tem sido bastante rigoroso no controle para todos os ingredientes cosméticos utilizados no seu país, produtos importados ou domésticos, a fim de garantir a segurança dos trabalhadores, do meio ambiente e do consumidor. A segurança dos ingredientes tem sido atribuída ao National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS), sob a administração da Comissão National Occupational Health and Safety Commission. O NICNAS tem sob sua responsabilidade publicar atos oficiais para o uso de ingredientes cosméticos, incluindo a legislação que define ingredientes "estritamente naturais" como produtos químicos no estado natural não transformados, ou extraídos somente por meios manuais, mecânicos, gravitacionais, dissolução em água, ou aquecimento para remoção de água, sem qualquer alteração química. O NICNAS Cosmetic Guidelines 2007 fornece um guia para os requisitos legislativos (NICNAS, 2007; SCHNEIDER, 2009).

Os novos ingredientes cosméticos não contidos no Inventário Australian Inventory of Chemical Substances - AICS (lista de todos os produtos químicos industriais usados na Austrália, entre 01 de janeiro de 1977 e 28 de fevereiro de 1990) estão sujeitos à notificação e avaliação, a menos que já tenham sido qualificados para isenção. Entre os produtos químicos utilizados em cosméticos para os quais nunca foram permitidas isenções estão: conservantes, corantes, filtros UV e produtos químicos proibidos ou restritos para uso cosmético nos Estados Unidos e União Europeia. Ademais, reivindicações (claims) relativas a ingredientes botânicos devem ser revistas e é necessária decisão quanto a se esses ingredientes devem

considerados como ativos ou como ingredientes cosméticos (GAGLIARDI; DORATO, 2007; SCHNEIDER, 2009).

Do exposto neste capítulo "Cosméticos: abordagens e interfaces regulatórias" pode-se inferir que, a partir de uma perspectiva global mercantilizada, a definição regulatória atribuída aos cosméticos deve ser avaliada e, se possível, harmonizada face à evolução dos conhecimentos científicos, mesmo sabendo que até a vaidade dos órgãos regulatórios pode estar acima de qualquer premissa. Os desencontros da legislação entre organismos bem estruturados cientificamente têm sido evidentes, conforme pode ser observado ao longo desta revisão. Um bom exemplo está nas distorções de classificação havidas entre os cosméticos, OTCs e "quasi-drugs". Além destes desencontros regulatórios, os ingredientes sintéticos e botânicos caminham juntos, quando na verdade, quimicamente, são um tanto quanto distintos.

## 5 COSMECÊUTICOS E NUTRACÊUTICOS

O tratamento cosmético para a pele danificada ou envelhecida está associado à melhoria da aparência pessoal e qualidade de vida, importantíssimos paradigmas de interesse da sociedade, médico e do setor produtivo. À medida do constante desdobramento do conhecimento técnico-científico, especialmente focado em assuntos relativos à bioquímica e fisiologia da pele, além das necessidades alimentares e dietas balanceadas, o setor produtivo e a comunidade científica se sentem mais capacitados na promoção dos processos de reparação e manutenção deste importante órgão, valorizando o seu aspecto funcional. Neste contexto, os cosmecêuticos e nutracêuticos têm tido acentuada presença entre produtos de beleza e de estética (BRANDT; CAZZANIGA; HANN, 2011; MORGANTI, 2008; REVERCHON; DE MARCO, 2006; RINALDI, 2008; STALLINGS; LUPO, 2009).

O termo cosmecêutico foi introduzido por A. Kligman na década de 80 e atualmente vem sendo aplicado de forma globalizada como especialidade representativa de nova realidade, preconizado para os cuidados da pele, direcionado às suas atividades biológicas. De fato, este termo remete à ideia de que o cosmecêutico apresenta características "terapêuticas" apegadas a apelos estéticos, porém ainda alimentados por mitos e conceitos questionáveis (BRANDT; CAZZANIGA; HANN, 2011; KLIGMAN, 2000; MORGANTI; PAGLIALUNGA, 2008; RINALDI, 2008).

Os extratos botânicos, além de suas finalidades cosméticas, também vêm sendo largamente divulgados e comercializados como cosmecêuticos, apresentando, ao menos na teoria, maior eficácia do que cosméticos convencionais, porém dotados de atividades terapêuticas inferiores às especialidades farmacêuticas. Conforme estudo étno-farmacêutico, focado em cosméticos, cosmecêuticos e medicamentos tradicionalmente usados para curar doenças cutâneas, Pieroni e cols. (2004) registraram 135 preparações cosméticas ou cosmecêuticas, as quais foram preparadas por mais de 70 espécies botânicas. O trabalho traz no seu bojo informações a respeito da classificação botânica, denominação popular, nomenclatura em língua inglesa, partes usadas, modo de preparação e uso popular.

No entanto, em contraste com os fármacos, esses ingredientes "cosmecêuticos", biologicamente ativos, não se encontram entre aqueles prescritos para tratar ou curar doenças cutâneas, mas corrigir suas alterações fisiológicas, tais

como o envelhecimento da pele (por meio do aumento da produção de colágeno) e a hiperpigmentação cutânea (regularizando a produção de melanina) (BRANDT; CAZZANIGA; HANN, 2011; MORGANTI, 2008; MUKHERJEEA et al., 2011; RINALDI, 2008).

Por outro lado, alguns ingredientes botânicos dotados de atividades antioxidantes têm-se mostrado eficazes na prevenção do envelhecimento cutâneo, quando administrados por via oral, o que fez possível nascer outra modalidade farmacêutica, os nutracêuticos. Entre eles estão relacionados os extratos antioxidantes preparados com chás verde e preto, carotenoides, café e muitos flavonoides, que têm evidenciado ação protetora na formação de eritema UV-induzido, envelhecimento precoce e câncer induzido por radiação (REUTER; MERFORT; SCHEMPP, 2010; REVERCHON; DE MARCO, 2006).

#### 5.1 COSMECÊUTICOS E NUTRACÊUTICOS: ASPECTOS REGULATÓRIOS

Sob o ponto de vista regulatório, nutracêuticos e cosmecêuticos estão situados na famosa "zona cinzenta" (como conhecida no jargão regulatório), ou seja, entre alimentos ou cosméticos (respectivamente) e medicamentos (BRANDT; CAZZANIGA; HANN, 2011; MORGANTI; PAGLIALUNGA, 2008; NOHYNEK et al., 2010; RINALDI, 2008; THORNFELDT, 2005).

Embora ocupando enorme espaço junto ao mercado consumidor e apresentando acentuado nível de publicações científicas e inúmeras moções regulatórias, paradoxalmente, os cosmecêuticos ainda não foram regulamentados pelos órgãos a níveis nacionais e internacionais. Mesmo sem cobertura regulatória, mais de 60 plantas estão sendo utilizadas na formulação de cosmecêuticos tópicos, dotados de atividades biológicas, visando à melhoria da pele (ALLEMANN; BAUMANN, 2009; BRANDT; CAZZANIGA; HANN, 2011; CASETTI et al., 2011; CHANCHAL; SWARNLATA, 2008; CRONIN; DRAELOS, 2010; MORGANTI, 2008; PIERONI et al., 2004; THORNFELDT, 2005).

Alguns produtos, entre eles o retinol, graças às suas propriedades fármaco-toxicológicas, têm sido indicados ora como cosméticos ora como medicamentos. Na Comunidade Europeia, sob o ponto de vista regulatório, determinado produto não pode ser regulado simultaneamente pelas Diretivas de Cosméticos e de Medicamentos, pois são mutuamente exclusivas. Por outro lado, o

FDA tem vivido situação com resultados regulatórios diferentes, ou seja, uma formulação pode ter uso tanto cosmético quanto medicamentoso, desde que cumpra com os requisitos regulatórios para ambos os tipos de produtos (MORGANTI, 2008; RINALDI, 2008).

Nesse contexto, não devemos deixar cair no esquecimento que as atividades biológicas atribuídas às formulações cosmecêuticas e nutracêuticas somente poderão lhes ser atribuídas após a realização de ensaios comprobatórios, pois essas avaliações, além da validação de processos farmacotécnicos e das boas práticas laboratoriais e de fabricação, podem levar os órgãos regulatórios à tomada de decisões coerentes, assegurando a saúde dos usuários (BRANDT; CAZZANIGA; HANN, 2011; BUTTERWECK; NAHRSTEDT, 2012; REUTER; MERFORT; SCHEMPP, 2010; THORNFELDT, 2005).

Graças aos curiosos conselhos e indicações que prometem milagres, além do crescente interesse do parque industrial, sempre afeto a contribuir com as verdadeiras premissas cosmecêuticas e nutracêuticas, esses tipos de produtos têm merecido especial atenção da população. Ao lado de tantas esperanças, a comunidade científica está se desdobrando em conhecimentos, enquanto que os órgãos regulatórios esperam que o tempo passe e que este assunto esteja na pauta das suas preocupações, conforme pode ser visto quando se passeia pelas revistas científicas, bancos de dados e órgãos regulatórios (RINALDI, 2008).

*The cosmeceutical category is undefined, unclassified and unregulated area of dermatology that is yet in its infancy" (DRAELOS, 2009).*

## 6 COSMÉTICOS NATURAIS E ORGÂNICOS

O setor produtivo, de forma ampla e irrestrita, vem observando um contínuo aquecimento do mercado de produtos cosméticos, os quais contêm em sua composição ingredientes sintéticos e a intensa participação de extratos botânicos. Estes produtos têm-se apresentados aos consumidores ora rotulados como naturais, ora como orgânicos. Este mercado consumidor pode estar associado ao menor custo, à onda do verde, ao estilo de vida, à menor exposição ao perigo e ao forte poder exercido pelo marketing sistêmico. Ademais, os consumidores sensíveis a irritações dérmicas e processos alérgicos às substâncias sintéticas, presentes nas formulações cosméticas, são importantes usuários-alvo para uso de cosméticos naturais. Frente a tantas premissas, a presença no mercado consumidor dos cosméticos naturais e orgânicos deve ser de responsabilidade do fabricante no cumprimento da lei "a segurança do produto é de inteira responsabilidade do fabricante" (ALLEMANN; BAUMANN, 2009; BRASIL, 2005; CHANCHAL; SWARNLATA, 2008; CLARK et al., 2011; REUTER; MERFORT; SCHEMPP, 2010; VEERMAK et al., 2011).

Segundo as últimas estatísticas da Organic Monitor (companhia de pesquisa e consultoria especializada em indústrias de produtos orgânicos), 3% das vendas de produtos cosméticos, na Europa, no ano de 2009, foram representadas pelos produtos naturais e orgânicos. Apesar de porcentagem relativamente pequena, o mercado cresceu 20% ao ano. Em alguns países essa fatia deverá se aproximar dos 10% até 2012, graças à demanda do público por produtos que são naturais e/ou orgânicos, considerados saudáveis (NOHYNEK et al., 2010).

### 6.1 COSMÉTICOS NATURAIS: CONCEITOS E DEFINIÇÕES

Nos últimos 30 anos, a crescente utilização de produtos naturais e o retorno à medicina alternativa têm motivado discussões a respeito destes temas, bem como o aumento na demanda por produtos naturais, especialmente quando se sabe que os mesmos contam, inclusive, com o apoio de órgãos de fomento à pesquisa. Se de um lado os processos de inovação tecnológica, à custa dos ingredientes ditos naturais, vêm se desenvolvendo, do outro lado estão os desmatadores ou inescrupulosas organizações que não se preocupam com o desmatamento danoso e

o consequente dano ambiental (DAYAN; CANTRELL; DUKE, 2009; NEVES, 2009; PIERONI et al., 2004; SUNEETHA, 2010).

O produto natural tem, a princípio, conotação de produto "seguro e eficaz", porém substantivadas "segurança" e/ou "eficácia" não assumem a veracidade do preposto. A popularidade dos produtos naturais está baseada, também, no acesso da população a informações divulgadas pela mídia, notadamente a eletrônica, que têm levado à população informações controversas e até leigas, abordando possíveis preocupações pertinentes aos eventos adversos. A questão principal quanto à segurança ainda está fortemente atrelada à credence popular, mesmo com suas verdades, mitos suportados pela mídia e atores políticos e econômicos. De fato, os consumidores de produtos obtidos de fontes naturais associam a segurança dos mesmos, sustentados em experiências pessoais e tradições de uso, porém, na maioria das vezes carentes de informações científicas que corroboram o uso seguro de extratos botânicos (ALLEMANN; BAUMANN, 2009; BARRETT, 2005; MILLIKAN, 2001; REUTER; MERFORT; SCHEMPP, 2010).

Ser natural não significa ausência de toxicidade ou de riscos potenciais menores à saúde humana. Durante a última década tem havido significativa incidência de intoxicações ocasionadas por ingredientes derivados de plantas utilizados como suplementos alimentares e fitoterápicos. A real prevalência dos efeitos adversos, em humanos, tem sido relacionada aos produtos botânicos, inclusive desconhecidos e/ou sub-relatados. Ademais, fragrâncias e conservantes sintéticos podem estar presentes em formulações que alegam ser à base de ingredientes naturais e, com isso, levam informações errôneas aos usuários (CORAZZA et al., 2009; DI GIOVANNI et al., 2006; THORNFELDT, 2005).

Adicionalmente, o termo "natural" pode ser indicativo de ausência de risco e de baixa incidência de eventos adversos aos usuários, que além de mal informados não têm contado com um sistema de cosmetovigilância efetivamente vigilante. Assim, acompanhando o crescimento da popularidade de preparações tópicas, contendo extratos botânicos, espera-se um aumento na ocorrência de eventos adversos a esses produtos naturais (DI GIOVANNI et al., 2006; DRAELOS, 2001).

O crescimento dos cosméticos naturais, certamente não deve passar despercebido pelos órgãos regulatórios e pela comunidade científica, pois a expressão "natural" tem significado forte, amplo e generalizado. Neste sentido, o

Governo da UE, já há 12 anos, tem se preocupado com o assunto e aprovou por meio do Committee of Experts on Cosmetic Products que (COMMITTEE OF EXPERTS ON COSMETIC PRODUCTS, 2000):

*[...] os cosméticos naturais são preparações de natureza complexa, de origem botânica, animal ou mineral, dotadas de caráter emocional, passíveis de interações e atitudes mentais, atividades curativas naturais, inteirações e atitudes mentais ou esotéricas, que interagem com o corpo e alma.*

Por outro lado segundo Chen (2009), "nós compreendemos e nos deleitamos com o delicado balanço da natureza e tentamos, com o nosso melhor, manter a melodia em existência no mesmo nível".

Apesar de não existirem regulamentos ou definições para produtos naturais, conforme U.S. Department of Agriculture (USDA), o termo natural pode ser usado quando o produto não contenha quaisquer aromas ou corantes artificiais, conservantes químicos e outros produtos sintéticos ou artificiais. Entretanto, a USDA não tem autoridade para regulamentar sobre cosméticos (DUBER-SMITH et al., 2012).

Mesmo sem o reconhecimento por parte dos órgãos regulatórios, a palavra "natural" tem sido usada pela Natural Products Association, que já certificou mais de 700 produtos e ingredientes como parte do programa "Selo Natural", para produtos comercializados nos Estados Unidos. Ainda, segundo esta Associação, o programa "Selo Natural" tem como objetivo cooperar com os consumidores, tendo abarcado 63 empresas que certificaram 472 produtos e 233 ingredientes (NATURAL COSMETIC NEWS, 2012).

A Alemanha, apesar de viver um período de estagnação mercantil, ainda tem mostrado significativa expansão no mercado de cosméticos. Especificamente, os ingredientes naturais estão sendo preferidos pelos consumidores alemães, não somente em razão da qualidade, mas também com o intuito de proteger o meio ambiente e impactar positivamente o corpo e alma. Das 30 milhões de pessoas alérgicas que vivem na Alemanha cerca de 5 a 10% tem tido reações alérgicas a certos ingredientes cosméticos usuais. Por esta razão, estima-se que 25% deles tem preferido cosméticos naturais (INTERNATIONAL BUSINESS STRATEGIES, 2005).

Ainda na Alemanha, os projetos do Ministério da Saúde foram considerados impraticáveis pelo setor produtivo e, por isso, cerca de 50 fabricantes de cosméticos naturais criaram a sua própria definição e respectivas diretrizes. A organização denominada BDIH - Bundesverband Deutscher Industrie- und Handelsunternehmen für Arzneimittel, Reformwaren und Körperpflegemittel - criou um grupo de trabalho para desenvolver um programa padrão que contivesse os requisitos desejáveis e viáveis à indústria, editando um guia que estipulasse normas para produtos cosméticos naturais no que diz respeito à preparação e à produção de matérias-primas cosméticas e o seu processamento. Para o processamento de matérias-primas, as orientações são explícitas de que os processos naturais não devem ser seriamente perturbados (CERTIFIED NATURAL COSMETICS, 2012; INTERNATIONAL BUSINESS STRATEGIES, 2005).

Assim, apenas os produtos que cumpram os padrões rígidos das orientações têm sido capazes de exibir o selo apropriado no rótulo BDIH "Certified Natural Cosmetics". A BDIH não está juridicamente vinculada a qualquer fabricante de cosméticos naturais, mas representa um movimento visando à adesão voluntária (CERTIFIED NATURAL COSMETICS, 2012).

## 6.2 COSMÉTICOS ORGÂNICOS: CONCEITOS E DEFINIÇÕES

O interesse dos consumidores por alimentos e cosméticos orgânicos tem-se mostrado bastante promissor, principalmente na Europa e América do Norte. No Brasil, embora os dados não sejam oficiais, este mercado tem tido interesse frente ao mercado internacional. Em termos quantitativos, de acordo com a Organic Trade Association, o mercado mundial de produtos orgânicos inclui 130 países, com produção estimada superior a 22 bilhões de dólares. Ainda, segundo a mesma associação, o crescimento de cosméticos orgânicos vem ocorrendo de forma bastante rápida exigindo, por isso, urgentes normas regulatórias, uma vez que regulamentações estabelecidas para alimentos orgânicos vêm sendo aplicadas a produtos cosméticos (ORGANIC TRADE ASSOCIATION, 2012; VERMAAK et al., 2011).

Ribeiro (2009) publicou recente trabalho abordando a formulação de cosméticos orgânicos onde destacou as particularidades características do "consumidor verde": valorização da qualidade intrínseca do produto; preocupação

com o impacto ambiental na produção (economia de água e energia) e no consumo (preferências às embalagens biodegradáveis e/ou retornáveis); preferência por produtos isentos de corantes; recusa aos produtos da flora em extinção e produtos animais quando provenientes do sacrifício destes, além de não aceitar produtos testados em animais; preferência por produtos certificados e seguros. Ainda, de maneira a garantir todas as exigências acima listadas, o "consumidor verde" não se incomoda com os custos mais elevados agregados aos produtos finais desta "cadeia verde".

Nesta mesma linha de raciocínio, os fabricantes de cosméticos orgânicos têm contado com certificações de matérias-primas, enquanto que os fabricantes de ingredientes cosméticos também têm exigido ensaios, preferencialmente validados, mostrando que seus produtos são seguros, eficazes e não contribuem para o aumento da poluição ou causam dano ambiental (LIN, 2010).

Devido aos novos processos tecnológicos conquistados, à criatividade e ao forte trabalho de marketing promovido pelo do setor produtivo, o vocábulo "orgânico" tem-se tornando ícone de "efeito ou eficácia", quase sempre preconizado pelos próprios fabricantes. No entanto, segundo Schneider (2009), esta visão geralmente tem tido apenas valor comercial. Além disso, os produtores frequentemente têm reivindicado benefícios à saúde e/ou éticos para os ingredientes naturais e orgânicos certificados, porém, ainda, possivelmente, desprovidos de pesquisas cientificamente conclusivas para avaliação de eficácia e segurança.

No Brasil, a Lei nº 10831 de 23 de dezembro de 2003, o Decreto nº 6323, de 27 de dezembro de 2007 e respectivas instruções normativas contêm as diretrizes para sistemas de fabricação de produtos orgânicos, dentre eles os cosméticos (BRASIL, 2003; BRASIL, 2007).

Nos Estados Unidos, o FDA ainda não estabeleceu um conceito ou definição para o termo "orgânico", porém o assunto tem sido tratado pelo NOP (National Organic Program). Esse programa é responsável pela certificação dos ingredientes botânicos com finalidade cosmética, além de ser encarregado pelo desenvolvimento, programação e administração da produção nacional e pelos dizeres de rotulagem (inclusive o uso do termo "cosmético orgânico") (CLARK et al., 2011).

Na Austrália, os produtos que contêm mais de 95% de matérias-primas orgânicas, sem ingredientes sintéticos, podem ser designados com o "Certificado Orgânico" e, assim, utilizar logotipo grafado com as iniciais AQIS

(Australian Quarantine Inspection Service) em suas embalagens. Algumas empresas certificadoras da Austrália mantêm acordos de reciprocidade com outras congêneres americanas, japonesas e europeias, permitindo que o produto, uma vez certificado, receba o dito selo de garantia (SCHNEIDER, 2009).

Na União Europeia a essência para o uso dos termos "natural" e "orgânico" em cosméticos tem sido interpretada de diferentes formas. A CE n. 834/2007, de 28 de Junho de 2007, aprovou legislação referente à produção orgânica, rotulagem e propaganda de produtos orgânicos, bem como estabeleceu objetivos e princípios comuns relativos a todos os países membros. Em setembro de 2008, a CE n. 967/2008 alterou a referida regulamentação adiando a obrigatoriedade do uso do logo de orgânicos na UE até 2010 (UE, 2007; UE, 2008).

Além das Agências Regulatórias Certificadoras, os prestadores de serviços privados também estão no mercado, inclusive focados nos ingredientes cosméticos orgânicos e naturais. Cosmetique Bio - COSMEBIO e Ecocert (França), Bundesverband Deutscher Industrie- und Handelsunternehmen für Arzneimittel, Reformwaren und Körperpflegemittel - BDIH (Alemanha), Institute for Ethics and Environmental Certification - ICEA (Itália), Soil Association (Reino Unido), Natural Organic Program (EUA) e Japan Agricultural Standard (Japão), estão entre os prestadores privados. Embora os serviços prestados tenham sido úteis, cabe destacar que os mesmos não têm legitimidade regulatória. As quatro primeiras prestadoras publicaram o "Cosmetic Organic and Natural Standard", direcionado à área cosmética (CLARK et al., 2011; COSMOS, 2011; SCHNEIDER, 2009).

Em suma, os cosméticos orgânicos e naturais devem obedecer a normas pertinentes à legislação do país em que são fabricados, no entanto o emprego das expressões "cosmético natural" e "cosmético orgânico" ainda não estão oficialmente sacramentadas por falta de regulamentação, o que não deixa de ser uma agravante à legislação sanitária.

## 7 MATÉRIA-PRIMA BOTÂNICA

A cosmética natural ou orgânica vem sendo utilizada, desde os primórdios da civilização, graças ao uso de matérias-primas botânicas. As algas também são compreendidas neste contexto, porém não serão objetos de apreciação neste trabalho.

As matérias-primas botânicas podem ser definidas como sendo as espécies vegetais, cultivadas ou não, no estado fresco (coletada no momento do uso) ou seco (quando precedida de secagem), rasurada ou triturada, podendo ser estabilizadas ou não (BRASIL, 2010a; BRASIL, 2010b).

Ao uso de matérias-primas botânicas tem se atribuído maior eficácia, pois as mesmas contêm, na maioria das vezes, vários compostos ativos de ocorrência natural. Assim, o setor produtivo de cosméticos, utilizando-se dos possíveis benefícios, tem procurado, por meio da experimentação científica, explorar a riqueza da flora brasileira, investindo na busca de novas matérias-primas botânicas (ALLEMANN; BAUMANN, 2009; CORAZZA et al., 2009; DOMÉNECH-CARBÓ et al., 2012).

O Brasil pode ser considerado uma das pátrias mais ricas em recursos naturais, com vegetação diversificada, cerca de 55.000 espécies de plantas superiores catalogadas, distribuídas nos seus diversos biomas (região Amazônia, Mata Atlântica, região de Cerrado, Pantanal, etc.). Estima-se que 10 mil delas possam ser de interesse medicinal, cosmético ou para fins aromáticos. Grande parte da Floresta Amazônica, que contém, aproximadamente, dois milhões de espécies vegetais, representa a maior concentração global de biodiversidade. Além disso, a Mata Atlântica está entre uma das cinco maiores biodiversidade do mundo. Diante da riqueza da sua diversidade vegetal, o Brasil Governo e o Brasil Sociedade têm extrema responsabilidade na preservação e exploração sustentável do seu patrimônio genético (CLARK et al., 2011; SCHOCKEN, 2007).

O reino vegetal, abundante em substâncias químicas e cientificamente ainda pouco exploradas, se preservado ou utilizado de forma sustentável, ostentará inesgotável fonte de potenciais e promissoras matérias-primas para fins cosméticos, com baixa toxicidade (ao menos esperada), alta biodegradabilidade e permeabilidade. Dentre as inúmeras possíveis atividades atribuídas a essas matérias-primas destacam-se: atividades clareadoras da pele,

fotoprotetoras, imuno-estimulantes, antienvelhecimento, corantes, hidratantes, antioxidantes, adstringentes, antimicrobianas, fortificantes, estimulantes do crescimento capilar, anticaspas, esfoliantes, relaxantes, conservantes, desodorante/antiperspirantes, repelentes de insetos, entre outras (ALLEMANN; BAUMANN, 2009; CHANCHAL; SWARNLATA, 2008; CLARK et al., 2011; CORAZZA et al., 2009; REUTER; MERFORT; SCHEMPP, 2010; VEERMAK et al., 2011).

Como contribuição às informações acima, recentes publicações têm divulgado o uso de plantas para fins cosméticos. Assim, tem-se discutido o emprego de surfactantes naturais (glicolipídios) em cosméticos (LOURITH; KANLAYAVATTANAKUL, 2009); desenvolvimento de métodos para novos produtos naturais contendo licorice proveniente da raiz de *Glycyrrhiza glabra* (WEN et al., 2011); amido de *Myrosma cannifolia* em cosméticos (RINCON et al., 2005); betaglucana como valioso no combate às rugas (PILLAI; REDMOND; RÖDING, 2005); extrato de *Syzygium aqueum* como ingrediente cosmético seguro (PALANISAMY et al., 2011); loção contendo extrato de tamarindo com finalidade de limpeza facial (MAENTHAISONG et al., 2006); potencial atividade oxidante de diferentes partes de *Prosopisjuliflora* (SIRMAH et al., 2011).

A eficácia atribuída às diferentes preparações cosméticas elaboradas com matérias-primas botânicas vem sendo divulgada de maneira ostensiva, mas ainda carente de ensaios comprobatórios. Se não bastasse a preocupação referida, uma visão mais preocupante - avaliação do risco - pode estar relacionada a possíveis danos, particularmente às reações adversas ocasionadas pelo uso tópico: irritação, urticária, dermatites, reações fototóxicas, entre outras (CASTANEDO-TARDAN; ZUG 2009; CORAZZA et al., 2009; ORTIZ; YIANNIAS, 2004).

De fato, durante o último século, os óleos sintéticos já se encontram disponíveis no mercado e, em razão dos seus efeitos tóxicos, tem-se observado crescente tendência em substituí-los. Entretanto, isso não implica que todas as matérias-primas botânicas sejam seguras especialmente quando se sabe a respeito da falta de publicações regulatórias (VERMAAK et al., 2011).

O trabalho na busca de novas matérias-primas botânicas no Brasil, frente a tanta riqueza, tem merecido pouca atenção das partes envolvidas, quais sejam, comunidade científica e centros de pesquisas e desenvolvimento do setor produtivo. No entanto, este trabalho pode tomar rumo progressivo com a participação

de órgãos de fomento à pesquisa, especialmente quando a busca investigativa assumir caráter multidisciplinar e profissional.

Esta busca, mesmo com o desdobrar do conhecimento, ainda segue algumas rotinas que se preservaram ao longo dos anos. A primeira grande preocupação: Como chegar à planta de interesse? Relatos históricos, coleta de plantas que se assemelham macroscopicamente, as leigas informações colhidas junto às pessoas de diferentes regiões, as práticas caseiras e tribais dos chás e unguentos e os costumes regionais, entre outros, podem ser os caminhos para se atingir o alvo desejado, o novo ingrediente botânico. Porém, para se chegar a ele, como proposta científica, delineamento muito bem planejado deve ser executado. Assim, preliminarmente, amostras de vegetais secos ou frescos (associadas aos usos tribais), podem ser usadas como fonte para a extração dos metabólitos secundários de plantas, as substâncias químicas de maior interesse para aplicação cosmética (TIWARI et al., 2011; WANG, K. H. et al., 2006).

Segundo Allemann e Baumann (2009), EFSA (2009), Gulati e Ottaway (2006), Hexsel, Orlandi e Prado (2005), Kroes e Walker (2004), Salgueiro, Martins e Correia (2010) e SCCS (2010) vários fatores podem contribuir para a existência de variabilidades químicas nos ingredientes botânicos. A qualidade (aqui caracterizada por segurança e eficácia) do produto final depende de todas as etapas que perpassam a obtenção da matéria-prima botânica até o produto cosmético disponível ao consumidor. De fato, a grande variabilidade encontrada em matérias-primas botânicas tem sido um dos principais problemas relacionados à qualidade dos extratos. Portanto, identificação, padronização e especificação têm-se constituído como partes fundamentais e integrantes de delineamento estratégico e devem contemplar rigoroso controle da matéria-prima, abrangendo: controle da espécie vegetal, condições agrícolas, ambientais e de transporte.

## 7.1 CONTROLE DA MATÉRIA-PRIMA BOTÂNICA

O controle de matérias-primas botânicas já se encontra bem estabelecido pela Anvisa para a área de medicamentos, conforme Resoluções RDC 10/2010 e RDC 14/2010. Assim, o controle dessas matérias-primas deve considerar as metodologias dispostas na Farmacopeia Brasileira, ou, em sua ausência, em outras farmacopeias reconhecidas pela ANVISA ou, nos guias referentes ao controle

de qualidade de espécies vegetais publicados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), ou ainda métodos próprios validados. Alguns dos parâmetros descritos nestas Resoluções aplicam-se ao controle da matéria-prima botânica a ser utilizada em cosméticos, devendo contemplar metodologia, especificações e resultados dos seguintes testes de identidade e qualidade da matéria-prima botânica (BRASIL, 2010a; BRASIL, 2010b; FARMACOPEIA, 2010):

- Identificação macroscópica e microscópica, com descrição da matéria-prima botânica em Farmacopéias reconhecidas pela ANVISA, ou, em sua ausência, em publicação técnico-científica indexada ou laudo de identificação emitido por profissional habilitado;
- Perfil cromatográfico ou prospecção fitoquímica, que possa garantir a identidade da matéria-prima botânica;
- Características organolépticas;
- Granulometria (grau de divisão) da planta;
- Cinzas totais e/ou cinzas insolúveis em ácido clorídrico e/ou sulfatadas;
- Teor de umidade;
- Contaminantes macroscópicos;
- Teste limite para metais pesados;
- Contaminantes microbiológicos (de acordo com especificações da Farmacopeia Brasileira, 5 ed., para produtos não estéreis de uso tópico);
- Método de estabilização, quando empregado, secagem e conservação utilizados, com seus devidos controles, quando cabível;
- Método para eliminação de contaminantes, quando empregado, e a pesquisa de eventuais alterações;
- Local de coleta;
- Análise do(s) marcador(es) ou controle biológico da atividade cosmética.

Abaixo está apresentada uma breve discussão evidenciando a importância da análise de cada um desses parâmetros, além do contexto em que eles se inserem:

#### 7.1.1 Identificação da Matéria-Prima Botânica

A identificação de uma matéria-prima botânica tem sido fundamental, tanto do ponto de vista botânico quanto químico, podendo ser considerada a etapa mais importante na avaliação do risco. Portanto, as matérias-primas botânicas, antes de serem devidamente processadas resultando nos ingredientes cosméticos botânicos, devem passar por identificação (botânica e química) completa.

As matérias-primas botânicas geralmente têm-se apresentado para análise como partes quebradas (mecânica ou manualmente) do vegetal, com diferentes graus de hidratação, entre outros detalhes que, sem dúvida alguma, muito têm dificultado a sua identificação botânica. Ademais, diferentes quimiotipos das mesmas plantas podem ser colhidos, além de frequentemente incluírem partes botânicas estranhas, até mesmo de plantas consideradas tóxicas. Assim, a identificação dessas matérias-primas tem exigido profissionais com formação em botânica ou farmacognóstica. Nos testes preliminares de identidade devem ser realizadas as necessárias análises morfológicas e anatômicas - exames microscópicos e macroscópicos. Sempre que possível deve ser feita a avaliação comparativa com a respectiva espécie-referência (arquivada em herbários especialmente preparados para estas finalidades), bem como com comparativos de identificação química (KROES; WALKER, 2004; MUKHERJEE, 2002; SALGUEIRO, MARTINS; CORREIA, 2010; SCCS, 2010).

#### 7.1.2 Nomenclatura

A espécie vegetal, imprescindivelmente, deve ser identificada por sua nomenclatura binomial (nome científico), em latim ou grego: gênero, espécie e nome do autor. Os possíveis ingredientes botânicos, usados em produtos cosméticos, devem ser apresentados segundo nomenclatura determinada pelo INCI -International Nomenclature of Cosmetic Ingredients. Outros itens importantes como nomes comuns, nomes comerciais, nomes químicos, quimiotipos, partes da planta e tempo

de colheita (estação e estágio de crescimento) podem ser incluídos quando apropriado (BATISTA; OLIVEIRA, 2010; BRASIL, 2005; HEALTH CANADA, 2009; HEXSEL; ORLANDI; PRADO, 2005; KROES; WALKER, 2004).

Em relação às espécies vegetais para as quais ainda não se têm dados de uso relatados, uma identificação taxonômica completa pode ser realizada para identificação de possíveis espécies vegetais que se assemelham. Este trabalho deve facilitar a predição de sua composição química e perfil de segurança.

### 7.1.3 Interferentes e Contaminação

A presença de interferentes tais como substâncias químicas presentes no meio ambiente e no solo, materiais radioativos, contaminação microbiológica e materiais estranhos sempre representa preocupação adicional na avaliação de segurança de amostras de origem vegetal. Tal problemática pode ser minimizada e até mesmo evitada desde que as boas práticas e manejos agrícolas sejam utilizados, minimizando possíveis contaminações com agrotóxicos e fazendo uso correto de adubo, resultando em baixos níveis de contaminação (CAMPOS, et al., 2009; NERAMITMANSOOK, 2012; SALGUEIRO et al., 2010).

Ao lado das contaminações acima referidas, na maioria das vezes atribuídas aos homens, as plantas participam de um ecossistema ao lado de inúmeros companheiros presentes no meio ambiente, fauna e flora. Somam-se a eles os insetos, animais vivos, mortos e suas excretas, sujidades presentes tanto no solo quanto nos rios, além de descartes químicos patrocinados na maioria das vezes pelo descaso da sociedade.

Como não tem sido possível o cultivo de vegetais completamente livres de todos esses contaminantes, especificações complementares foram criadas para limitá-los. Entre elas foram incluídas o teor de cinzas, indicativo do resíduo de compostos inorgânicos presentes na planta e interferentes após o processo de incineração. No entanto, o analista não deve se esquecer de que a seiva constitui-se veio não seletivo no transporte de nutrientes sujeitos a contaminantes, especialmente os metálicos, os quais são resistentes às elevadas temperaturas empregadas no processo de calcinação (MUKHERJEE, 2002; SALGUEIRO; MARTINS; CORREIA, 2010).

As matérias orgânicas estranhas vêm sendo determinadas por meio de métodos validados descritos em compêndios oficiais, tais como as Farmacopeias, enquanto que o processo de dessecação vem sendo utilizado na determinação do teor de substâncias voláteis a uma determinada temperatura (MUKHERJEE, 2002; SALGUEIRO; MARTINS; CORREIA, 2010).

Os testes microbiológicos são comumente realizados mediante inoculação da amostra em meios de cultura que permitem a identificação dos microrganismos potencialmente patogênicos em humanos, respeitados os limites estabelecidos internacionalmente (HEXSEL; ORLANDI; PRADO, 2005).

#### 7.1.4 Adulteração e Falsificação

A adulteração observada frente à presença de outros vegetais ocorre de forma acidental. No caso de matérias-primas botânicas esta prática pode estar relacionada a erros primários, ou seja: substituição acidental (erro na identificação das espécies) e adição intencional de outras plantas ou compostos sintéticos. Os casos de falsificação ocorrem com substituição intencional da planta de forma integral ou parte dela. Com efeito, muitos dos problemas relacionados com a qualidade de produtos botânicos baseiam-se na substituição das plantas que foram declaradas (JORDAN; CUNNIGHAM; MARLES, 2010).

#### 7.1.5 Identificação Química

A identificação química das matérias-primas botânicas está sujeita a diversas variáveis: inerentes ao próprio vegetal (como aqui já relatados); formação e treinamento de recursos humanos (caráter multiprofissional e disciplinar); laboratórios de pesquisas bem equipados e dotados de boas práticas laboratoriais; recursos financeiros com apoio dos órgãos de fomento; criação de banco de dados; entre outros.

Os compostos químicos presentes nas matérias-primas botânicas podem ser determinados quali-quantitativamente (inclusive as substâncias alergênicas e fototóxicas, as de maior interesse na avaliação de segurança), bem como a presença de prováveis impurezas, por meio da realização de testes físico-químicos, dos mais simples (ensaios de solubilidade) aos mais sofisticados

(análises cromatográficas e espectrofotométricas) (EFSA, 2009; HEXSEL; ORLANDI; PRADO, 2005).

Ao lado das grandes conquistas com técnicas cromatográficas, não se pode deixar de lado o clássico método de cromatografia em camada delgada, provavelmente a mais utilizada nos anos 70, ainda de grande utilidade, destarte, por vezes postergada na avaliação do perfil cromatográfico de matérias-primas botânicas.

O fingerprinting, modelo visual único representado a presença de componentes químicos característicos conhecidos e/ou desconhecidos, pode também ser útil para a definição da variabilidade de materiais botânicos, detecção de adulteração e confirmação de autenticidade, devendo ter uso encorajado especialmente para aqueles ingredientes com marcadores desconhecidos. Dados analíticos sobre o nível de tóxicos conhecidos, que ocorrem naturalmente, devem ser incluídos no conjunto de marcadores fitoquímicos. Qualquer que seja o marcador, a adequação da sua escolha deve ser sempre justificada (EFSA, 2009; NEELY et al., 2011).

## 7.2 CONDIÇÕES AGRÍCOLAS, AMBIENTAIS E TRANSPORTE

### 7.2.1 Controle Ambiental e Condições de Crescimento

Geralmente vários fatores agrícolas podem interferir na qualidade e quantidade de ingredientes botânicos, a saber: tipo de solo (tamanho de partícula, pH, nutrientes), condições climáticas (sazonalidade, temperatura, chuva, umidade), origem geográfica, qualidade da semente, emprego de fertilizantes, período da colheita, luminosidade, praguicidas, cultivo selvagem ou controlado, flora associada, presença de herbívoros e uso de boas práticas agrícolas. Inevitavelmente, esses fatores podem ser representativos à qualidade dos respectivos extratos e a sua otimização exige que os mesmos sejam devidamente monitorados e os erros humanos evitados (ALLEMANN; BAUMANN, 2009; GULATI; OTTAWAY, 2006; KROES; WALKER, 2004; THORNFELDT, 2005; YVONNE et al., 2007).

### 7.2.2 Condições de Coleta e Armazenamento

Durante o cultivo, a quantidade e qualidade dos compostos de interesse podem ser monitoradas ao longo do período de crescimento, possibilitando, com isso, até mesmo a determinação do tempo ótimo de coleta. Portanto, a fim de minimizar a variabilidade química e garantir fornecimento mais uniforme, as plantas cultivadas maneira selvagem, na mesma região geográfica, deveriam, ao menos, ser colhidas na mesma época. Este procedimento pode contribuir para garantir composição química mais consistente entre os diferentes lotes de materiais vegetais. Também, existe forte relação entre o estágio da ontogênese e o conteúdo de compostos ativos específicos em um órgão da planta. Assim, é de grande importância ter conhecimento da variabilidade ontogenética, tornando-se possível selecionar o período ótimo de coleta a fim de obter matérias-primas de alta qualidade e em grande quantidade. Adicionalmente, a coleta em estágios de desenvolvimento definidos elimina a variabilidade de composição química, permitindo sua padronização (SALGUEIRO; MARTINS; CORREIA, 2010).

### 7.2.3 Processamento Pós-Coleta

O processamento pós-coleta tem sido outro passo bastante crítico para assegurar qualidade quali-quantitativa da matéria-prima. Após coleta, os vegetais têm sido submetidos a processamentos primários (limpeza/lavagem, cominuição, fumigação, congelamento, destilação, secagem, etc) e posterior empacotamento e armazenamento enquanto aguardam a distribuição. Especificidades para cada planta devem ser avaliadas, estabelecidas e descritas, caso a caso. As condições pós-coleta devem ser estritamente controladas como um parâmetro de qualidade (GULATI; OTTAWAY, 2006; KROES; WALKER, 2004; SALGUEIRO; MARTINS; CORREIA, 2010).

### 7.2.4 Condições de Armazenamento e Transporte

As condições de armazenamento, estabilidade e o sistema de transporte também têm sido extremamente importantes na prevenção dos processos de deterioração, envelhecimento ou degradação que eventualmente podem ocorrer

durante essas etapas. Os requisitos de armazenamento e embalagem devem ser selecionados com o objetivo de proteger o material de fatores como umidade, luz, fungos, oxigênio, insetos e bactérias (BENAIGES; GUILLÉN, 2007; GULATI; OTTAWAY, 2006; KHAIAT, 2002; KROES; WALKER, 2004; SALGUEIRO, MARTINS; CORREIA, 2010; THORNFELDT, 2005; YVONNE et al., 2007).

Após todas essas etapas, a matéria-prima botânica deve ser devidamente identificada mediante a designação do número de lote, data de recebimento, registro da temperatura do armazém (sempre que possível) e assinatura do responsável. Estas preocupações podem permitir rastreabilidade da amostra (EFSA, 2009).

## 8 DERIVADO BOTÂNICO

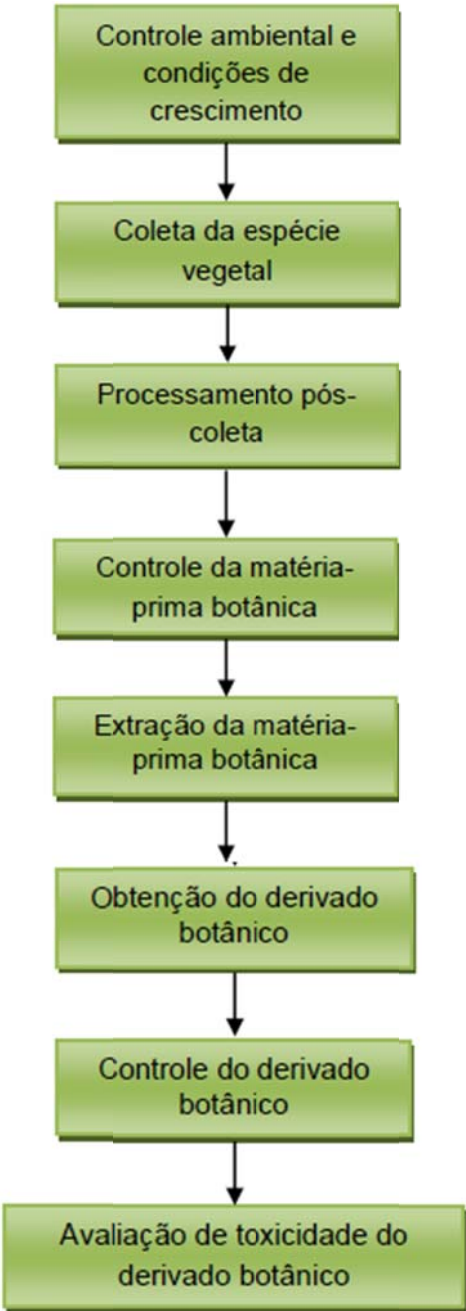
Os derivados botânicos são produtos obtidos por processo extrativo da matéria-prima botânica, com ou sem utilização de solventes (como ocorre na prensagem para óleos), podendo ser elaborados a partir da matéria-prima botânica fresca ou seca. Podem ocorrer na forma de extratos, tintura, alcoolatura, óleo fixo e volátil, cera, exsudato e outros, estando na sua forma líquida ou seca. São considerados, quali e quantitativamente, agregados complexos de substâncias químicas, constituindo-se como "ingrediente único" de uma formulação cosmética. Este agregado de substâncias químicas pode estar distribuído nas diferentes partes anatômicas do vegetal (raiz, caule, folha, flores, sementes, frutos, etc), em concentrações variadas, por diferentes razões, conseqüentemente, não possuindo, in natura, composições padronizadas.

A obtenção de derivados botânicos tem sido um procedimento rotineiramente utilizado onde, em meio a esses ingredientes, estão os metabólitos, muitas vezes proporcionando ações sinérgicas, bem como mantendo no anonimato a(s) verdadeira(s) substância(s) ativa(s). Eles podem ser obtidos de plantas comestíveis (cereais, frutas, legumes, raízes, bulbos, especiarias) até ervas que têm sido usadas na medicina tradicional, além de plantas exóticas. O modo de preparo, para aqueles considerados oficiais, pode ser encontrado em farmacopeias tradicionais (Brasil, China, Índia, África, Europa, América) ou por meio da observação de xamãs ou praticantes tradicionais (CHANCHAL; SWARNLATA, 2008; CORAZZA; 2009; CRONIN; DRAELOS, 2012; HEXSEL; ORLANDI; PRADO, 2005; KHAIAT, 2002; PIERONI et al., 2004; THORNFELDT, 2005).

Santos (2006) desenvolveu trabalho onde discutiu extratos botânicos em cosméticos. Procurou abordar todas as variáveis envolvidas no processo: o conhecimento da planta, cultivo, partes do vegetal utilizadas, principais ativos (alcalóides, taninos, glicosídeos, heterosídeos, saponinas, óleos essenciais), solventes de extração, partes úteis da planta, métodos de extração e os extratos obtidos. O autor concluiu que muitos extratos de plantas vêm sendo incorporados a produtos cosméticos devido ao seu uso consagrado. Além do exposto, o autor enfatizou a necessidade dos fabricantes de extratos e de cosméticos se entenderem na busca do melhor produto, ao que deve ser acrescentada também a avaliação de segurança.

O delineamento proposto no desenvolvimento de um projeto de pesquisa para obtenção desses derivados botânicos envolve vários caminhos analíticos e suas respectivas implicações, devendo ser muito pensado e planejado, para que se evitem os costumeiros insucessos. O fluxograma 1 abaixo retrata as variáveis envolvidas desde a obtenção da matéria-prima botânica até a avaliação de toxicidade dos derivados cosméticos botânicos.

**Fluxograma 1** - Variáveis envolvidas desde a obtenção da matéria-prima botânica até a avaliação de toxicidade dos derivados cosméticos botânicos.



As barreiras técnicas encontradas para a obtenção de derivados botânicos para uso em cosméticos, com qualidade assegurada, têm se tornando constante desafio para todo o segmento que se vê com ele envolvido, pois as dificuldades começam no campo e se completam junto aos laboratórios produtores, fabricantes e órgãos regulatórios, especialmente quando se fala a respeito de controle de qualidade. Estes últimos, na grande maioria das vezes, não contam com suficiente estrutura para trabalho de fiscalização e aplicação de sistema de cosmetovigilância. Dessa maneira, os derivados botânicos para uso em cosméticos disponíveis no mercado podem estar sujeitos a qualidades questionáveis, colocando em risco toda uma cadeia envolvida no sistema, especialmente os usuários. Portanto, a seguir estão listadas etapas importantes para a garantia da qualidade de derivados botânicos para uso em cosméticos:

#### 8.1 CONTROLE DOS DERIVADOS BOTÂNICOS PARA USO EM COSMÉTICOS

Em relação aos ingredientes cosméticos isolados, os organismos internacionais têm recomendado a caracterização dos seguintes pontos (ANVISA, 2002; SCCS, 2010):

- Identidade química;
- Forma física;
- Peso molecular;
- Caracterização e pureza do ingrediente;
- Caracterização das impurezas ou contaminantes;
- Solubilidade;
- Coeficiente de partição;
- Especificações físicas e químicas adicionais relevantes;
- Homogeneidade e estabilidade;
- Funções e usos;
- Formas isoméricas.

Entretanto, este elenco de itens aplica-se integralmente somente a substâncias isoladas, pois muitas dessas características, tais como identidade química, peso molecular, solubilidade e formas isoméricas, não são pertinentes aos complexos ingredientes botânicos. Neste sentido, urge a necessidade de início de

discussão regulatória com estabelecimento de parâmetros, mesmo que inicialmente sob forma de proposta regulatória, apresentada neste trabalho.

Conforme já discutido no presente capítulo, o processo de extração utilizado para a obtenção de derivados botânicos, em função das inúmeras variáveis envolvidas, consiste em etapa importante para a obtenção de ingredientes quimicamente uniformes, pois, caso contrário, poderão ocorrer alterações na composição quali-quantitativa dos mesmos, conseqüentemente, sendo passíveis à formação de subprodutos que podem influenciar na avaliação da segurança.

As partes utilizadas das espécies vegetais, seu estado de processamento (integral, fragmentada, cortada), tempo de secagem e grau de hidratação devem ser devidamente detalhadas para a obtenção de extratos confiáveis, pois as composições intraespécies geralmente são dependentes destes fatores. Além disso, sabe-se que processos como a extração podem modificar significativamente a composição de derivados botânicos, bem como a sua segurança, sendo a caracterização fitoquímica desses derivados um ponto crítico na avaliação de segurança. Assim, os métodos de extração utilizados, a razão de extração e os solventes devem ser devidamente estabelecidos. No caso de extratos botânicos já padronizados, uma revisão da literatura pode ajudar sobremaneira o trabalho de investigação científica e poupa tempo (ALLEMANN; BAUMANN, 2009; EFSA, 2009; SALGUEIRO; MARTINS; CORREIA, 2010).

Avaliações referidas em várias monografias e farmacopeias têm sido utilizadas por parte dos fabricantes, especialmente quando os marcadores fixados para ingredientes botânicos e os respectivos intervalos aceitáveis de tolerância já foram determinados. Entre estes compêndios estão a Farmacopeia Brasileira, 'European Pharmacopoeia', 'US Pharmacopoeia, -National Formulary', 'American Herbal Pharmacopoeia and Therapeutic Compendium', 'British Herbal Pharmacopoeia', 'Japanese Pharmacopoeia' e 'Pharmacopoeia of the People's Republic of China' e nas monografias 'WHO Monographs on Selected Medicinal Plants.'

Atualmente, a Farmacopeia Brasileira conta com um pequeno número de monografias de extratos botânicos, o que pode dificultar o uso de critérios de qualidade pelo fabricante destes ingredientes, principalmente quando se trata de extratos obtidos a partir de espécies vegetais nativas. Desta maneira, uma ampliação do número destas monografias mostrar-se-ia de grande utilidade para o setor cosmético brasileiro.

Ainda, quando os marcadores são desconhecidos, obviamente as dificuldades têm sido maiores, mas mesmo assim não se deve deixar de avaliar a composição química e registrar prováveis marcadores. A avaliação por meio do sistema fingerprints tem-se mostrado bastante útil, quando são empregados sistemas cromatográficos e seus respectivos métodos de detecção (HPLC, HPLC-MS e HPLC-UV).

Ademais, as incertezas observadas ao longo do processo de obtenção dos extratos podem ser minimizadas pela identificação de derivados botânicos e respectivas funções químicas (flavonoides, óleos essenciais, procianidinas oligoméricas, etc) ao invés dos constituintes químicos isolados. Ainda, a utilização de mais de um marcador pode proporcionar melhor avaliação de atividade e pureza, a partir do material inicial até o produto final. Esta relação atividade/pureza pode, inclusive, mostrar-se suficientemente aplicável para a validação da eficácia do produto acabado em função da matéria-prima utilizada (MUKHERJEE, 2002; NEELY et al., 2011; SCHILTER, 2003).

Segundo Hexsel, Orlandi e Prado (2005), Kroes e Walker, (2004), Neramitmansook (2012), Salgueiro et al. (2010) e SCCS (2010), para a realização do controle de qualidade de derivados botânicos devem ser observados os seguintes itens:

- Padronização mediante o uso de marcadores;
- Teores de marcadores;
- Identificação de componentes característicos;
- Componentes tóxicos;
- Propriedades físico-químicas dos constituintes relevantes;
- Estabilidade;
- Critérios de pureza;
- Contaminantes microbiológicos, micotoxinas, pesticidas, ambientais;
- Condições de armazenamento;
- Forma comercial: solução, pó, suspensão;
- Conservantes e/ou outros aditivos adicionados.

Em consonância e complementação às informações dos autores acima, ainda que aplicado para a área de medicamentos, a RDC 14 de 2010 estabelece que o controle de qualidade do produto da extração da planta deve contemplar laudo de análise indicando o método utilizado, especificação e resultados obtidos para os ensaios abaixo descritos e, aqui, adaptados para a realidade de cosméticos (BRASIL, 2010a; FARMACOPEIA, 2010):

- Solventes utilizados na extração do derivado;
- Rendimento do derivado botânico em relação à matéria-prima botânica empregada (%);
- Testes de pureza e integridade, incluindo:
  - > pesquisa de contaminantes microbiológicos (de acordo com especificações da Farmacopeia Brasileira, 5 ed., para produtos não estéreis de uso tópico);
  - > pesquisa de metais pesados;
  - > resíduos de solventes (para extratos que não sejam obtidos por etanol e/ou água);
- Método para eliminação de contaminantes, quando empregado, e a pesquisa de eventuais alterações;
- Caracterização físico-química do derivado botânico incluindo (outros testes podem ser adicionados ou, até mesmo, substituir os abaixo descritos, de acordo com a respectiva monografia da farmacopeia):
  - > caracterização organoléptica, resíduo seco, pH, teor alcoólico, densidade (para extratos líquidos);
  - > umidade/perda por dessecação, solubilidade e densidade aparente (para extratos secos);
  - > densidade, índice de refração, rotação óptica (para óleos essenciais);
  - > índice de acidez, de éster, de iodo (para óleos fixos);
- Perfil cromatográfico ou prospecção fitoquímica; e
- Análise quantitativa do(s) marcador(es) ou controle biológico da atividade cosmética.

A fim de garantir a qualidade intralote dos extratos produzidos, todas as atividades envolvidas no processo devem ser rigorosamente controladas, as informações colhidas devidamente registradas e as especificações devem focar as características úteis para a segurança. Também se deve garantir que os derivados sejam rastreáveis por seu número de lote, bem como deve ser determinada sua data de validade.

Da mesma forma, procedimentos operacionais padrões para o controle biológico e de contaminação química (que podem ocorrer durante toda a cadeia produtiva, desde a colheita até a distribuição) devem ser estabelecidos e integrados no sistema de garantia de qualidade. Uma abordagem tal como a Análise de Perigos de Pontos Críticos de Controle do Codex Alimentarius pode ser aplicada com a flexibilidade necessária e adaptada para cada ingrediente botânico (ANTIGNAC et al., 2010).

Neste contexto, as boas práticas de laboratório não devem ser objeto para simples leitura, mas o exercício no cotidiano (trabalho, acadêmico ou produtivo). Quando se pensa no uso de plantas para fins cosméticos, recomenda-se que a formação de recursos humanos esteja vinculada à academia, setor produtivo, órgãos regulatórios e com intercâmbio científico. No entanto, para que o ciclo se complete, ratifica-se que os custos para a implantação de laboratórios são altíssimos e nem sempre, disponíveis. Esta manifestação vem ao encontro de recentíssima publicação de JIYING e cols. (2012) que se utilizaram os mais modernos equipamentos para a avaliação de antioxidantes na casca do amendoim.

## 9 AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA DE INGREDIENTES BOTÂNICOS

O empirismo de ontem e a realidade de hoje têm levado a indústria de produtos cosméticos a manipular cerca de 13.000 substâncias químicas e mais de 30.000 diferentes denominações comerciais, desde simples às mais complexas estruturas, pertencentes a diversas funções orgânicas ou inorgânicas. Toda esta emblemática deveria ser resolvida da melhor maneira possível, pois quando se pensa em cosmético, a segurança é a principal ferramenta dos setores produtivos e regulatórios (DI GIOVANNI et al., 2006).

A grande diversidade de substâncias presentes nos extratos botânicos, normalmente variáveis quali-quantitativamente, passíveis de interação entre elas, podem ser responsabilizados pela eficácia, bem como pelas reações adversas em humanos. Esta informação não está solta no tempo e muito menos no espaço, mas conclama a comunidade científica a se integrar, bem como somar esforços, visando à implantação de banco de dados, especialmente em caráter cooperativo, seguramente com menores custos (NOHYNEK et al., 2010).

Mesmo procurando vencer todas as barreiras na busca de ingredientes seguros, não se deve continuar pensando que os ingredientes botânicos são isentos de risco, especialmente quando se sabe que a exposição a eles ocorre em baixas doses e, frequentemente, de maneira contínua (BOOBIS et al., 2011; RIETJENS; GERRIT, 2006).

Assim, os ensaios destinados à avaliação de toxicidade de ingredientes cosméticos, aqui necessariamente incluídos os botânicos, tem se constituído como uma das principais etapas a serem vencidas. À semelhança de todos os produtos químicos possíveis de causar danos à saúde humana, os ingredientes cosméticos botânicos também estão sujeitos aos testes para a avaliação de toxicidade de acordo com as normas regulatórias.

### 9.1 MÉTODOS ALTERNATIVOS PARA AVALIAÇÃO DE TOXICIDADE

O atrativo assunto - segurança de ingredientes cosméticos - ainda continua em alta junto à bolsa de valores científicos, pois, finalmente, a concepção de que os mesmos permanecem ad-eternum na superfície cutânea está sendo posta de lado, especialmente quando se associou o conhecimento dos avanços da toxicologia

analítica às recentes conquistas instrumentais, tecnologias ômicas e in silico. Com essa última parceria, juntamente com o conhecimento de anatomia e fisiologia da pele, a passagem de ingredientes cosméticos para a circulação sanguínea tem alcançado grandes avanços.

Assim, os ingredientes cosméticos que ontem não atravessavam a barreira cutânea e, hoje começam a ser pesquisados na corrente circulatória, não representam um movimento de mágica, mas de muito trabalho. A absorção sistêmica, após aplicação tópica, inicia-se a partir de uma série de fatores, a saber: características do ingrediente (forma estrutural, estados isoméricos, pKa), natureza da formulação (emulsão, pasta, gel), anatomia, temperatura e vascularização da região aplicada, idade do usuário, condições da pele, presença de (parcial) oclusão, duração do contato (produtos enxaguados ou de uso contínuo), frequência da exposição, entre outros (DURAND et al., 2009; FITZPATRICK; CORISH; HAYES, 2004; GREGOIRE et al., 2009; KRAELING; BRONAUGH, 2007; NGO; MAIBACH, 2010; SCHÄFER-KORTING et al., 2008).

A absorção percutânea de substâncias pode ser estimada a partir de dados in vitro. De fato, os resultados dos estudos de penetração cutânea têm sido utilizados para estimar a exposição sistêmica humana a pequenas moléculas com capacidade intrínseca de penetrar através da pele humana. Alguns ingredientes botânicos, a exemplo do metil-salicilato, podem atravessar a barreira cutânea e desencadear efeitos adversos sistêmicos (LIN, 2002; NGO; MAIBACH, 2010).

Os ensaios de toxicidade aguda têm sido utilizados para a avaliação de efeitos adversos à saúde, resultantes de exposição única às substâncias químicas através das vias oral, dérmica ou inalatória. Os testes de toxicidade aguda têm como premissa a determinação da dose letal mediana (DL50) para uma substância química, cujo valor tem sido utilizado como ponto de partida para a devida classificação toxicológica (UE, 2001).

Inicialmente previsto para toxinas e outros produtos naturais, a comunidade científica tomou conhecimento, pela primeira vez, no ano de 1927, do trabalho de TREVAM, utilizado na avaliação da toxicidade de digitálicos e insulina. Mais tarde o método foi utilizado para avaliação de toxicidade aguda de substâncias químicas, fármacos, pesticidas e substâncias sintéticas, conforme relatado por Botham (2002 e 2004), enquanto que Schlede e cols. (2005) se referiram à sua aplicação aos aditivos alimentares, ingredientes cosméticos e produtos

domissanitários. A partir dos anos 70, o teste foi utilizado por órgãos regulatórios para avaliação e comparação de toxicidade das substâncias químicas, empregando-se duas espécies (ratos e camundongos) e até 100 animais de cada um deles por teste (BOTHAM, 2002; BOTHAM, 2004; SCHLEDE et al., 2005; TREVAM, 1927).

Já prevendo as prováveis implicações quanto ao uso de animais de experimentação, Deichmann e Blanc, em 1943, publicaram trabalho mostrando a viabilidade na redução do número de animais de experimentação, ou seja, utilizando-se apenas 6 deles, os autores determinaram valores comparáveis de DL50 para 80% das substâncias químicas ensaiadas por outros métodos.

Em contrapartida, um grande avanço que marcou época no campo da dermatotoxicologia surgiu no ano de 1944 com o clássico e ainda objeto de constante discussão, teste de Draize. Embora criticado por razões éticas, ainda mantém o seu status de criatividade. O referido teste foi desenvolvido para avaliar o nível de irritação dérmica aguda utilizando-se do coelho como um modelo experimental. Ensaios adicionais criados por Draize incluíram o de irritação ocular, dermatite de contato alérgica em cobaia e insulto repetido por patch em humanos (para avaliação de dermatite de contato alérgica) (NGO; MAIBACH, 2010; PINTO et al. 2009; COLLINS; PINCH, 2005).

No ano de 1959, os sábios princípios introduzidos por Russel e Burch, imortalizados como os 3Rs (replace, reduce, refine), foram baseados em ensaios que não se utilizavam animais vivos, ou que reduziam significativamente o número deles, ou que refinassem os métodos que utilizavam animais.

Assim, somente 54 anos após a primeira publicação de Trevam, a OECD, após implementar as adequações necessárias ao ensaio, exigidas com o decorrer do tempo, validou o primeiro método para a determinação da toxicidade aguda oral -

LD50, que recebeu o número OECD 401. Em 1987 a OECD revisou o referido teste e determinou o seu emprego utilizando-se de 20 a 30 animais de um único sexo e redução das concentrações limites (OECD, 1987).

Em 1984 um grupo de trabalho da British Toxicology Society, propôs um novo método, denominado "procedimento doses fixas" ou FDP- Fixed Dose Procedure, o qual foi publicado somente 6 anos após, por Van Der Heuvel e cols. O método FDP foi validado em 1992 pela OECD sob n° 420 como método alternativo e não como substitutivo ao OECD 401. Outros métodos válidos se seguiram, a exemplo

do clássico método para avaliação de toxicidade aguda - ATC (Acute Toxic Classic Method) agregado a OECD sob nº 423 e o método "Up and Down procedure" sob número OECD 425 (OECD, 1996; OECD, 1998; OECD, 2001; Van Der Heuvel et al., 1990).

De forma clara e resumida, os pontos de relevância dos métodos OECDs acima discutidos, podem ser assim considerados:

- a) O método OECD 401 que preconizava o uso de 3 a 5 concentrações para cada grupo de 5 a 10 animais, foi cancelado em 2001 (OECD, 1987).
- b) O método de doses fixas OECD 420 deixou de usar a letalidade dos animais de experimentação como *endpoints*, consequentemente constituindo-se refinamento do delineamento metodológico (OECD, 2001).
- c) O método de toxicidade aguda clássica (OECD 423) tem como objetivo avaliar a faixa de exposição onde se espera a letalidade, além de oferecer uma redução significativa no número de animais de experimentação (OECD, 1996).
- d) O procedimento dito superior/inferior (*Up-and-down procedure*) OECD 425 permite a avaliação da LD50 dentro de determinados intervalos de confiança e com especial ênfase para a observação de sinais de toxicidade (OECD, 1998).

Entretanto, considerando o foco central deste trabalho, os cosméticos - de uso tópico e aplicações repetidas - a avaliação de toxicidade de uma substância química não está limitada somente à aguda, mas também à frequência e tempo de exposição e, por isso, deve ser exigido o pleno conhecimento do comportamento quimiocinético, o qual deve ser avaliado mediante a realização de testes utilizando doses repetidas e tempos variados. Assim, a avaliação de toxicidade, utilizando-se de doses repetidas, tem sido utilizada, pois permite identificar os órgãos e/ou sistemas envolvidos à custa de exames patológicos, bem como explicar os prováveis mecanismos de ação.

A realização de avaliações de toxicidade aguda, sub-crônica e crônica está sujeita a uma série de parâmetros interativos e, sobretudo avançados, sólidos e robustos conhecimentos de toxicologia. Especialmente nos casos em que o teste via dérmica mostrar concentrações absorvidas elevadas, estudos sequenciais deverão

ser realizados (toxicidades subcrônica e crônica, além de ensaios de farmacocinética). Desta maneira, os testes para a avaliação de toxicidade de ingredientes cosméticos em animais de experimentação, sempre que possível, devem ser realizados via dérmica evitando-se extrapolações de dados obtidos através da via oral.

Os estudos de toxicidade crônica têm sido referidos como de importância, especialmente para o entendimento dos intrigados processos toxicodinâmicos envolvendo absorção, distribuição, metabolização e excreção. Segundo a Diretiva 67/548/EEC, esforços têm sido realizados no sentido de que os estudos de neurotoxicidade e nefrotoxicidade também sejam incluídos nesta avaliação, porém, a inexistência de métodos validados para os fins acima propostos tem impedido este procedimento. Convém destacar a importância assumida na avaliação de toxicidade envolvendo misturas de substâncias químicas e de baixas doses, nos quais se enquadram plenamente aos ingredientes cosméticos (SCCNFP, 2003; UE, 2001).

Os membros do SCCS elaboraram informações relevantes na avaliação de toxicidade as quais podem servir como guia para as autoridades públicas, órgãos regulatórios e setor produtivo. Alguns dos métodos validados, que podem ser utilizados na avaliação de segurança de ingredientes cosméticos, estão a seguir indicados na Tabela 1 (SCCS, 2010):

**Tabela 1** – Alguns métodos alternativos validados aplicáveis a cosméticos

Teste	Observações	Método
Toxicidade oral	Doses repetidas 28 dias	OECD 407
Toxicidade dérmica	Doses repetidas 28 dias	OECD 410
Toxicidade inalatória	Doses repetidas 28 dias	OECD 412
Subcrônica - oral – roedores	Doses repetidas 90 dias	OECD 408
Subcrônica - oral - não roedores	Doses repetidas 90 dias	OECD 409
Subcrônica - dérmica – roedores	Doses repetidas 90 dias	OECD 411
Subcrônica - inalatória – roedores	Doses repetidas 90 dias	OECD 413
Crônica	Roedores e não roedores	OECD 452
Mutação bacteriana reversa - teste de Ames	Mutagênese	OECD 471
Mutação genética de células de mamíferos	Mutagênese	OECD 476
Aberração cromossômica em células humanas	Mutagênese	OECD 473
Carcinogenicidade		OECD 452
Carcinogenicidade/toxicidade crônica combinada		OECD 453
Toxicidade para duas gerações	Toxicologia desenvolvimental e reprodutiva	OECD 416
Teste de Teratogenicidade	Roedores e não roedores	OECD 414

Fonte: SCCS (2010)

Segundo "Report for the International Cooperation on cosmetic - Applicability of animal testing in regulatory frameworks within ICCR Regions" métodos alternativos válidos e/ou validados já têm sido utilizados rotineiramente com sucesso pelos fabricantes de cosméticos para as seguintes avaliações: fototoxicidade, penetração dérmica, corrosividade cutânea, irritação e sensibilização dérmica. Além desta publicação, os interessados pelo assunto devem visitar o web site da AltTox, dedicado aos avanços do uso de métodos alternativos aos animais de experimentação, especialmente a publicação "Toxicity testing overview" (ALTTOX, 2012; ICCR INDUSTRY COMMITTEE (COSMETICS EUROPE, PCPC, CCTFA, JCIA), 2012).

Recente publicação de WAGNER, FACH e KOLAR (2012) prestou excelentes esclarecimentos à comunidade científica e órgãos regulatórios, mediante a compilação de métodos alternativos e os respectivos aceites regulatórios a nível internacional, conforme consta na Tabela 2 a seguir:

Tabela 2 - Métodos Alternativos com aceitação regulatória

<i>Endpoint</i>	<i>Nome do Método</i>	<i>Tipo de teste</i>	<i>Aceitação Regulatória Internacional</i>
<b>Toxicidade aguda aquática</b>	Upper threshold concentration step-down approach	<i>In vivo</i>	OECD TG 126 (2010)
<b>Toxicidade aguda em mamíferos (oral)</b>	Acute toxic class method	<i>In vivo</i>	OECD TG 423 (2001)
	Fixed dose procedure	<i>In vivo</i>	OECD TG 420 (2001)
	Up-and-down procedure	<i>In vivo</i>	OECD TG 425 (2006)
	Normal human keratinocyte neutral red uptake (NHK NRU) assay	<i>In vitro</i>	OECD GD 129 (2010)
	Balb/c 3T3 neutral red uptake assay	<i>In vitro</i>	OECD GD 129 (2010)
<b>Toxicidade aguda em mamíferos (inalação)</b>	Acute toxic class method	<i>In vivo</i>	OECD TG 436 (2009)
	Fixed concentration procedure	<i>In vivo</i>	Draft TG OECD 433
<b>Penetração dérmica</b>	<i>In vitro</i> skin absorption methods	<i>In vitro</i>	OECD TG 428 (2004) OECD GD 28 (2004)
<b>Toxicidade endócrino-mediada</b>	Estrogen receptor (ER)- $\alpha$ transcriptional activation assay for estrogen agonists (STTA)	<i>In vitro</i>	OECD TG 455 (2009)
	H295R steroidogenesis assay	<i>In vitro</i>	OECD TG 456 (2011)
<b>Corrosão ocular</b>	Bovine Corneal Opacity and Permeability (BCOP) Test Method	<i>Ex vivo</i>	OECD TG 437 (2009)
	Isolated Chicken Eye (ICE) Test Method	<i>Ex vivo</i>	OECD TG 438 (2009)
<b>Genotoxicidade</b>	Bacterial reverse mutation (Ames test)	<i>In vitro</i>	OECD TG 471 (1997)
	<i>In vitro</i> cell gene mutation	<i>In vitro</i>	OECD TG 476 (1997)
	<i>In vitro</i> cromossomal aberration test	<i>In vitro</i>	OECD TG 473 (1997)
	<i>In vitro</i> mammalian cell micronucleus test	<i>In vitro</i>	OECD TG 487 (2010)
	<i>In vitro</i> sister chromatid exchange test	<i>In vitro</i>	OECD TG 479 (1986)
	<i>In vitro</i> unscheduled DNA synthesis test	<i>In vitro</i>	OECD TG 482 (1986)
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> gene mutation assay	<i>In vitro</i>	OECD TG 480 (1986)

Imunotoxicidade/ Sensibilização cutânea	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> mitotic recombination assay	<i>In vitro</i>	OECD TG 481 (1986)
	Murine local lymph node assay (LLNA)	<i>In vivo</i>	OECD TG 429 (2002); updated OECD TG 429 (2010)
	Reduced LLNA (rLLNA)	<i>In vivo</i>	Update to OECD TG 429 (2010)
Fototoxicidade	Nonradioactive LLNA: DA	<i>In vivo</i>	OECD TG 442A (2010)
	Nonradioactive LLNA protocol (LLNA: BrdU-ELISA)	<i>In vivo</i>	OECD TG 442B (2010)
Toxicologia desenvolvimental e reprodutiva	3T3 NRU Phototoxicity Test	<i>In vitro</i>	OECD TG 432 (2004)
	3T3 NRU Phototoxicity Test: Application to UV Filter Chemicals	<i>In vitro</i>	OECD TG 432 (2004)
Corrosividade cutânea	Extended one-generation reproductive toxicity study	<i>In vivo</i>	OECD TG 443 (2011)
	Corrositex <sup>®</sup> noncellular membrane	<i>In vitro</i>	OECD TG 435 (2006)
	EpiSkin <sup>®</sup> human skin model	<i>In vitro</i>	OECD TG 431 (2004); draft updated TG 431 (2009)
	EpiDerm <sup>™</sup> human skin model	<i>In vitro</i>	OECD TG 431 (2004); draft updated TG 431 (2009)
	SkinEthic <sup>™</sup> human skin model	<i>In vitro</i>	OECD TG 431 (2004); draft updated TG 431 (2009)
	EST-1000 human reconstructed epidermis	<i>In vitro</i>	OECD TG 431 (2004); draft updated TG 431 (2009)
	Rat skin transcutaneous electrical resistance (TER) assay	<i>Ex vivo</i>	OECD TG 430 (2004); draft updated TG 430 (2009)
Irritação cutânea	Vitrolife-Skin human reconstructed epidermis	<i>In vitro</i>	OECD TG 431 (2004); draft updated TG 431 (2009)
	EpiSkin <sup>®</sup> skin irritation test (with MTT reduction)	<i>In vitro</i>	OECD TG 439 (2010)
	EpiDerm <sup>™</sup> SIT model (EPI-200)	<i>In vitro</i>	OECD TG 439 (2010)
	SkinEthic RHE model	<i>In vitro</i>	OECD TG 439 (2010)

Fonte: Wagner, Fach e Kolar (2012)

### 9.1.1 Organismos para Promoção e Desenvolvimento de Métodos Alternativos

Durante as últimas décadas, enormes esforços vêm sendo desenvolvidos para a substituição dos animais de experimentação utilizados em testes em avaliação de toxicidade. No ano de 1992, com sede em Ispra, na Itália, foi criado o ECVAM -European Centre for the Validation of Alternatives Methods - com

apoio técnico e financeiro de Estados membros da Comunidade Europeia, tendo como finalidade precípua: "promover o desenvolvimento de métodos alternativos e manter e controlar banco de dados, contando com a participação de órgãos regulatórios, setor industrial, comunidade científica, organização de consumidores, sociedade protetora dos animais, laboratórios de pesquisas e organismos semelhantes" (ECVAM, 2012).

Nos Estados Unidos foi criado pelo governo federal o NICETAM - The NTP Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods - cuja finalidade estava assentada em propostas de trabalho necessárias ao desenvolvimento, validação, revisão e adoção de novos métodos alternativos, incluindo aqueles representados pelos 3Rs. Para isso foi criado o ICCVAM-Interagency Coordinating Committee for the Validation of Alternatives Methods, no ano de 1997. O ICCVAM conta com um comitê permanente constituído por de quinze representantes de órgãos regulatórios, agências de pesquisas e pesquisadores consultores (NTP, 2012).

Criado em 2005, na Suécia, o projeto "ACuteTox" pode servir de modelo e estímulo à implantação de núcleos interativos na busca de estratégias simples e robustas, necessárias à avaliação de toxicidade sistêmica. Deste projeto participam 35 pesquisadores, 13 países da comunidade Europeia, academia e setor produtivo (ACUTETOX, 2012).

Além dos projetos citados, segundo Barile (2007), diversas organizações científicas e regulatórias têm-se dedicado ao desenvolvimento de modelos alternativos aos testes animais, conforme abaixo relacionado:

- *Belgium Platform for Alternatives Methods*
- *British Union for the Abolition of Vivisection*
- *Center for Alternatives and complementary Methods in Animal Experiments*
- *Center for Documentation and Evaluation of Alternatives Methods to Animal Experiments*
- *European Research Group for Alternatives in Toxicity Testing*
- *Evaluation-Guided Development of in vitro Tests*
- *Fund for the Replacement of Animals in Medical Experiments*
- *In vitro Specialty Section of U.S. Society of Toxicology*

- *Institute for in vitro Sciences*
- *JaCVAM (Japanese Center for Validation of Alternatives Methods)*
- *John Hopkins Center for Alternatives Methods*
- *Multicenter Evaluation of In vitro Citotoxicity*
- *Netherlands Center for Alternatives to Animal Uses*
- *Nordic Information Center for Alternatives Methods*

No Brasil, a primeira iniciativa relativa ao uso de animais de experimentação resultou da criação do Concea - Conselho Nacional de Controle Experimentação Animal - mediante Decreto n. 6.899, de 15 de julho de 2009, tendo em vista o disposto na Lei no 11.794, de 8 de outubro de 2008, que dispõe sobre procedimentos para o uso científico de animais, e dá outras providências (BRASIL, 2008; BRASIL, 2009).

Conforme documento firmado entre a FIOCRUZ e a ANVISA foi estabelecido protocolo de Cooperação Técnica com o objetivo de "subsidiar trabalhos e ações conjunta de estudos, pesquisas, intercâmbio de informações, planejamento e estruturação que viabilizem a criação do Centro Brasileiro de Validação de Métodos Alternativos - BRACVAM" (ANVISA, 2011).

Mais tarde, mediante Portaria 491, de 3 de Junho de 2012, o Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação instituiu a Rede Nacional de Métodos alternativos (Renama) cujo objetivo é atuar no desenvolvimento, validação e certificação de tecnologias de métodos alternativos ao uso de animais para testes de segurança e eficácia de medicamentos e cosméticos (BRASIL, 2012c).

Depois de tantos atos regulatórios ainda não se tem uma definição com poder de decisão a respeito do BRACVAM. Mas, para comunidade científica o mais importante até agora acontecido se prende à Chamada Pública n. 25/2012 MCTI/CNPq de "apoio a projetos para a estruturação da Rede Nacional de Métodos Alternativos (RENAMA)" (CNPQ, 2012).

Mesmo observando toda essa tendência do mundo científico, sabe-se que resultados falso-positivos in vitro, até certo ponto esperados, ainda alimentam a realização de ensaios in vivo, os quais se utilizam de excessivo número de animais, além de longo tempo de realização, recursos humanos e biotérios de excelência. O reconhecimento do desenvolvimento científico não pode ser ignorado mesmo por

aqueles que ainda não têm a oportunidade de aproveitá-lo no seu cotidiano de pesquisa ou de trabalho. Por isso, ainda que os estudos com animais continuem ocupando as primeiras páginas dos periódicos científicos, noticiários de órgãos regulatórios e também da imprensa leiga, a saúde do usuário está em primeiro lugar, devendo a avaliação de segurança de matérias-primas e produtos acabados ser realizada utilizando-se, sempre que possível, de métodos alternativos.

## 9.2 PROCEDIMENTOS PARA AVALIAÇÃO DE TOXICIDADE DE DERIVADOS BOTÂNICOS PARA USO EM COSMÉTICOS

Atualmente, os dados toxicológicos mínimos sugeridos pelo CIR e considerados necessários na avaliação de segurança de um ingrediente cosmético foram abaixo arrolados (CORBERT; SHARMA; DRESSLER, 1999):

- Concentração de uso;
- Dados químicos, incluindo impurezas;
- Irritação e sensibilização dérmica;
- Absorção/penetração dérmica (absorção significativa exige toxicidade cutânea repetida, toxicidade da reprodução e desenvolvimento);
- Genotoxicidade. Se confirmada, deve ser realizado ensaio de carcinogenicidade via dérmica.
- Dados adicionais podem ser solicitados com base na natureza e uso de cada ingrediente.

De acordo com o SCCS (2010) os requerimentos gerais de segurança de um ingrediente cosmético incluem:

- Dados de uso e físico/químicos;
- Toxicidade aguda;
- Absorção/penetração dérmica;
- Irritação dérmica;
- Irritações na mucosa;
- Sensibilização cutânea;
- Toxicidade sub-crônica;
- Toxicidade genética;

- Foto-toxicidade e foto-genotoxicidade;
- Dados em humanos;
- Toxicocinética;\*
- Teratogenicidade, toxicidade reprodutiva, carcinogenicidade e genotoxicidade adicional.\*

\* Quando ocorre significativa absorção sistêmica.

Geralmente tanto o CIR quanto os guias regulatórios aprovados pela UE e ANVISA têm sido mais propícios para avaliação de segurança de ingredientes quimicamente bem definidos, enquanto que para ingredientes botânicos ainda têm-se apresentado como bastante incipientes. No entanto, quando se trata da avaliação de segurança de ingredientes botânicos usados como alimentos ou para fins medicinais, a situação regulatória tem tido um constante avanço científico. Recente publicação que tratou do futuro da regulamentação global de produtos derivados de botânicos na China discutiu com muita qualidade científica o que se passa ao redor do mundo, inclusive no Brasil (ANVISA, 2002; FAN et al., 2012; SCCS, 2010).

De acordo com o Guia da ASEAN (2003), os ensaios toxicológicos para os ingredientes químicos vêm caminhando em paralelo a normas regulatórias praticadas pela maioria dos países aqui citados. Como destaque, o Guia trouxe em primeira mão algumas especificidades para extratos botânicos, destacando-se:

- A identificação da planta/parte usada;
- Especificações física, química, microbiológica e de pureza;
- Teores de agrotóxicos;
- Ausência de ingredientes do Anexo II (ingredientes proibidos em cosméticos);
- Estudos de toxicidade obrigatórios: irritação e sensibilização cutânea, fototoxicidade, fotossensibilização (se necessário) e mutagenicidade.

A partir dos resultados obtidos com os ensaios toxicológicos, o avaliador de segurança, já reconhecido na China, dispõe de resultados que permitem avaliar a segurança do ingrediente. Entretanto, não se deve olvidar que os dados de segurança disponíveis devem ser tratados com cautela e somente após a avaliação das inúmeras variáveis naturais previstas, dos processos de extração e dos testes

realizados no produto acabado, a segurança poderá ser conclusiva. O avaliador deve se cercar de todos os cuidados, considerando a segurança das fontes informativas e os resultados em mãos, para emissão de parecer (ASEAN, 2003; SCCS, 2010).

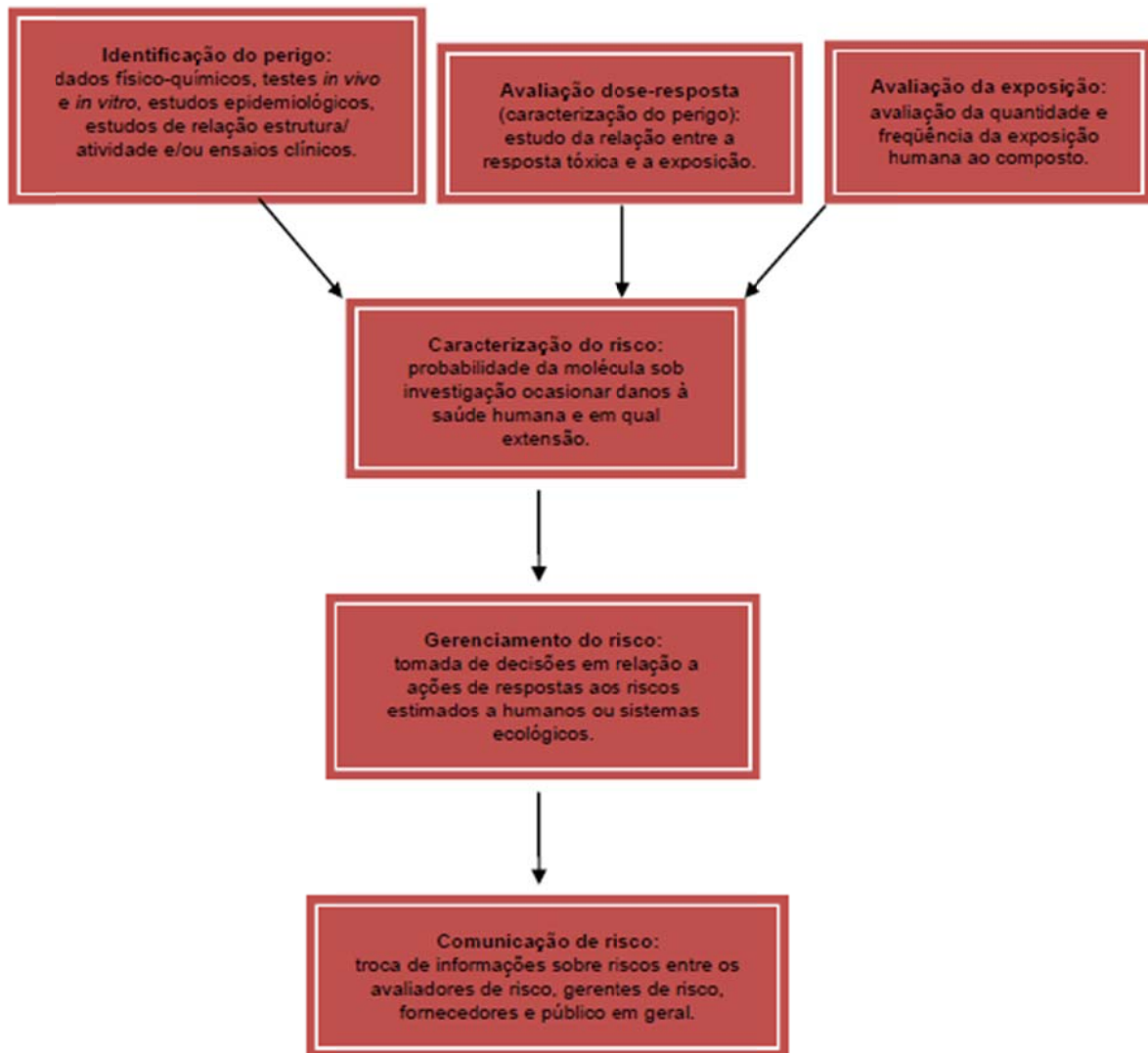
De forma geral, a avaliação de segurança de ingredientes cosméticos se completa após um ciclo de trabalho, sustentado sob a responsabilidade do Avaliador de Segurança. Ao longo desse ciclo, o Avaliador de Segurança se vê envolvido entre expectativas, resultados laboratoriais, publicações acadêmicas e regulatórias e de entidades pertinentes ao setor cosmético. Depois de analisar todo o material que lhe foi disponibilizado, decisões quanto aos próximos caminhos a serem seguidos poderão ser tomadas: a) os dados não foram suficientes para a avaliação de segurança do ingrediente avaliado, ou ainda, apontam para a necessidade de avaliações complementares; b) os resultados das análises foram concluídos com êxito, pois indicaram que os ingredientes avaliados mostraram-se seguros nas condições previsíveis de uso, conseqüentemente, aptos para o desenvolvimento do produto acabado; c) os resultados permitiram concluir que o ingrediente não é seguro para uso cosmético.

*A origem do ingrediente não determina a sua segurança.*

### 9.3 ETAPAS A SEREM CONSIDERADAS NA AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA

Para avaliação de segurança de ingredientes e produtos cosméticos, segundo Engasser et al., (2007); Rogiers e Pauwels (2008), várias etapas deverão ser cuidadosamente avaliadas, conforme destacadas no Fluxograma 2:

## Fluxograma 2 – Etapas para avaliação de segurança de ingredientes e produtos cosméticos



Fonte: Engasser et al. (2007); Rogiers e Pauwels (2008).

O risco tem sido conceituado como uma medida da probabilidade de que um efeito adverso possa ocorrer sob um determinado conjunto de condições de exposição. Nesse sentido, a abordagem fundamental utilizada para garantir a segurança dos produtos cosméticos tem sido o processo de avaliação do risco, que deve ser iniciado com uma revisão dos dados de segurança disponíveis, incluindo: testes preliminares e história de uso; informações de bancos de dados públicos online, tais como aqueles mantidos pelos CDC (Centers for Disease Control and

Prevention) dos EUA e pela EPA (Environmental Protection Agency); informações de fornecedores e relatórios de organizações científicas como o Painel

de Especialistas do CIR, o Comitê SCCS e a CATEC (ANVISA, 2012a; BENFORD, 2008; ENGASSER et al., 2007).

A preocupação pública a respeito do potencial de risco a exposições de misturas químicas tem aumentado graças às múltiplas fontes de exposição ou co-exposição, resultando no acúmulo de inúmeros compostos no corpo humano. Na avaliação do risco de cosméticos botânicos podem ser empregadas as propostas da Agency for Toxic Substances and Disease (ATSDR) e US EPA Supplementary Guidance for Conducting Health Risk Assessment of Chemical Mixture (ATSDR, 2012; EPA, 2002).

O passo final na avaliação do risco à saúde humana tem sido a determinação da margem de segurança, que quantifica o risco e permite aos toxicologistas tomarem decisão a respeito do uso seguro para determinado ingrediente. O resultado deste cálculo tem-se mostrado importante aos fabricantes e às agências reguladoras sobre os limites para a utilização de um ingrediente cosmético (ENGASSER et al., 2007).

A margem de segurança pode ser definida através da seguinte expressão matemática:

$$MS = \frac{NOAEL}{SED}$$

Onde:

MS= Margin of Safety

NOAEL= Non Observed Adverse Effect Level

SED= Systemic Exposure Dose

Ademais, além de rigorosa avaliação do risco dos ingredientes que participam da formulação, a avaliação de segurança do produto final se completa com a realização de ensaios clínicos, por exemplo, avaliações de compatibilidade cutânea em humanos (ANVISA, 2002).

Entretanto, a Vigilância de segurança não para quando um produto chega ao mercado. Por meio do sistema de Cosmetovigilância, uma das ferramentas de comunicação de risco, empresas e autoridades sanitárias devem conduzir extensa

vigilância pós-comercialização e acompanhamento de relatos de reações adversas por parte dos consumidores (BRASIL, 2005c; DI GIOVANNI, 2006).

Em trabalho, Draelos (2009) exemplificou as etapas para desenvolvimento de novo produto cosmecêutico, desde a obtenção da matéria-prima botânica, até a fabricação do produto final disponibilizado ao consumo. O referido trabalho sintetiza um pouco da prática científica pela qual estamos percorrendo nesta dissertação. A autora propõe que, após observação de provável efeito fisiológico provocado pelo "ingrediente ativo", o mesmo deve ser testado *in vitro* para determinação de efeito sobre culturas de fibroblastos. Se dados positivos são obtidos, o ingrediente deve ser estudado em modelo experimental animal, para confirmação. Em seguida, o ingrediente deve ser colocado em um veículo adequado para a aplicação em humanos visando à realização de estudos clínicos. Caso esses últimos estudos também sejam bem sucedidos, fica comprovada a segurança do ingrediente para fins cosméticos (DRAELOS, 2009).

#### 9.4 AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA DE INGREDIENTES COSMÉTICOS BOTÂNICOS: ABORDAGENS COMPLEMENTARES

Conforme consenso científico e regulatório de anos recentes, especificações adequadas de identidade e composição são elementos fundamentais para a avaliação de segurança de novas plantas e de ingredientes derivados de plantas usados como alimentos. Assim, as abordagens de segurança dependem de identificação química e botânica abrangentes, que devem ser incorporadas como paradigma geral da avaliação do risco, ou seja, identificação e caracterização do perigo, avaliação da exposição e caracterização do risco, tendo em mente, para o caso dos cosméticos, a natureza tópica da exposição em humanos (ANTIGNAC et al., 2010; OECD, 2007; NOHYNEK, 2010).

A complexidade de alguns ingredientes cosméticos botânicos, assim como ocorre em alimentos, não tem permitido que sejam utilizadas abordagens tradicionais para sua avaliação de segurança (como as aplicadas para substâncias puras). De fato, apesar de comprovada a segurança, quando usados via oral, os ingredientes cosméticos botânicos (de aplicação tópica) podem ser danosos aos usuários, razão pela qual não deve ser postergada a necessidade da realização de ensaios de tolerância local: irritação e sensibilização dérmicas e fototestes (ANVISA,

2002; BARLOW et al., 2002; ICCR INDUSTRY COMMITTEE (COSMETICS EUROPE, PCPC, CCTFA, JCIA), 2012; WHO, 1987).

As abordagens de segurança discutidas a seguir são uma tentativa de compor uma abordagem mais completa e específica para avaliação da segurança de ingredientes cosméticos botânicos, baseadas em métodos aceitos para avaliação de segurança de ingredientes derivados de plantas alimentícias e fitoterápicos. Do ponto de vista regulatório, estes procedimentos têm sido aplicados para assuntos cosméticos na UE, conforme projeto de reformulação da Diretiva de Cosméticos Europeia e Regulamento REACH n.º 1907/2006 (SCHILTER, 2003; UE, 2006; UE, 2009).

#### 9.4.1 Abordagem de Suficiência de Prova

A abordagem de suficiência de prova (Weight of Evidence - WoE) tem como finalidade indicar parâmetros toxicológicos cruciais na avaliação de segurança. Apesar da inexistência de um processo formal para aceitação regulatória, a legislação que vem sendo praticada na UE tem incentivado as empresas a utilizarem todas as fontes de dados disponíveis, demonstrando, caso-a-caso, a validade científica na sua avaliação de segurança. Alguns exemplos de informações de segurança utilizadas como parte dessa abordagem incluem (ICCR INDUSTRY COMMITTEE (COSMETICS EUROPE, PCPC, CCTFA, JCIA), 2012; PFUHLER et al., 2010):

- Dados de testes em animais que podem ser considerados pelo avaliador de segurança;
- Limiar de Risco Toxicológico - TTC (Threshold of Toxicological Concern);
- Dados *in vitro* ou de testes válidos usados como rastreamento para prever a toxicidade;
- Dados clínicos, incluindo informações de indústrias alimentícias e de medicamentos;
- Dados recolhidos a partir de vigilância pós-comercialização (Cosmetovigilância);
- Abordagens *read-across*, baseadas na estrutura química e propriedades do ingrediente, a fim de prever sua toxicidade

(incluindo *Quantitative Structure Activity Relationship* - QSAR, ou outras ferramentas computacionais *in-silico*).

Assim, a abordagem relativa à "suficiência de prova" tem-se baseado na associação que reúne evidências para confirmar hipóteses, utilizando-se, por exemplo, da observação das práticas médica e nutricional, bem como de estudos epidemiológicos, para avaliação de segurança de ingredientes botânicos, quando usados em produtos cosméticos. O histórico de uso seguro não pode ser utilizado como ferramenta única de tomada de decisão porque, na ausência de dados epidemiológicos compreensivos, geralmente não há evidência conclusiva sobre mutagênicos e carcinogênicos (PFUHLER et al., 2010).

#### 9.4.1.1 A abordagem comparativa

A avaliação da segurança de novos ingredientes cosméticos botânicos tem caminhado em paralelo com as diretrizes de segurança estabelecidas na avaliação do uso seguro de alimentos. A abordagem comparativa centra-se na comparação entre um ingrediente cosmético botânico novo e outros extratos botânicos de uso como alimento ou fitoterápico (chamados "comparadores"), com histórico de uso seguro em humanos e similares em termos de composição e especificações de qualidade e segurança, por meio das seguintes etapas (ANTIGNAC et al., 2010; OECD, 2007; NOHYNEK, 2010):

1. Determinação do comparador;
2. Reunião da informação de segurança disponível;
3. Comparação baseada na caracterização e identificação química do novo ingrediente e dados prévios em humanos;
4. Comparação da exposição humana conhecida com a exposição pretendida via dérmica.

Essa técnica pode ser completada por análises *in silico*, tais como agrupamento químico e avaliações *read-across*:

#### 9.4.1.2 Agrupamento químico e avaliações *read across*

As substâncias complexas, incluindo as naturais, tais como os extratos botânicos, podem ser bons exemplos para uso em agrupamento químico, uma vez que são misturas complexas e muitas vezes não podem ser separadas em suas espécies químicas constituintes. Entrando nas particularidades deste trabalho, o agrupamento químico mostra-se como ferramenta prática na avaliação da segurança de óleos essenciais utilizados como ingredientes cosméticos botânicos, conforme já amplamente discutido por Antignac e cols. (2010).

De acordo com as recomendações OCDE (2007), o termo agrupamento químico descreve uma abordagem geral na avaliação de mais de uma substância química simultaneamente. Assim, essa abordagem permite avaliação de grupos de substâncias *in silico*, e não de forma individual, evitando a necessidade de testar cada substância para cada parâmetro toxicológico.

Uma categoria química é representativa de um grupo de substâncias cujas propriedades físico-químicas, toxicológicas e ecotoxicológicas e/ou ambientais podem ser suficientemente semelhantes ou seguem um padrão regular de similaridade estrutural. Como resultado destas semelhanças, os dados de avaliação de toxicidade, por exemplo, ainda não avaliados para uma determinada categoria química, podem ser extrapolados por meio da aplicação de um ou mais dos seguintes processos: *Read-Across*, análise de tendência e relação estrutura-atividade (OECD, 2007; UE, 2006).

A abordagem *read-across* tem sido descrita como técnica de previsão a respeito de um endpoint toxicológico para uma substância a partir de dados sobre o mesmo endpoint de outra substância (UE, 2006).

#### 9.4.1.3 Limiar de risco toxicológico (TTC)

O TTC (Threshold of Toxicological Concern) cuja tradução para língua portuguesa pode ser interpretada como Limiar de Risco Toxicológico ou Limiar de preocupação Toxicológica, foi inicialmente proposto por Frawley (1967) e de lá pra cá vem sendo constantemente atualizado à luz de novos conhecimentos, especialmente com respeito ao seu uso durante triagem toxicológica, apresentando aplicações potenciais para avaliações de risco de ingredientes cosméticos, saneantes e

impurezas em drogas terapêuticas (MUNRO; RENWICK; DANIELEWSKA-NIKIELA, 2008).

Esta abordagem aplica-se a substâncias utilizadas em pequenas concentrações que podem produzir exposição sistêmica mínima em humano e não produzem efeitos adversos locais ou intolerância. Pretende estabelecer um valor de limiar abaixo do qual há uma probabilidade muito baixa de ocorrer exposição humana com risco apreciável para a saúde. Níveis seguros de exposição podem ser identificados para produtos químicos isolados com perfis toxicológicos conhecidos. Para produtos químicos com dados toxicológicos desconhecidos, o valor também pode ser estabelecido com base na estrutura química e nos dados de toxicidade de produtos químicos estruturalmente relacionados (SCCP, 2008).

O grupo de trabalho do SCCP, SCHER e SCENIHR concluiu, segundo relatório SCCP 1171/08, que o TTC constitui-se: a) útil ferramenta adicional na avaliação de segurança de ingredientes cosméticos e impurezas de estrutura químicas conhecidas, em situações de excepcionalidade, ou seja, na ausência de dados toxicológicos específicos; b) a abordagem diz respeito aos efeitos sistêmicos e não fornece a avaliação dos efeitos no local de aplicação; c) os valores orais TTC são válidos para as exposições tópicas e a relação entre a dose tópica externa e a dose interna pode ser considerada com o uso de fatores de correção (SCCP, 2008).

No contexto deste trabalho, o ponto principal da aplicação do TTC deve estar voltado à garantia da segurança de materiais complexos, tais como ingredientes botânicos (que geram reduzido nível de exposição sistêmica humana) sem depender de testes de toxicidade animal (RE et al., 2009).

O Limiar de Sensibilização Dérmica (DST- Dermal Sensibilization Threshold), uma abordagem TTC para dermatite de contato alérgica, pode ser outro instrumento pragmático para priorizar a realização de estudos de toxicidade local (OECD, 2007; SAFFORD, 2008).

## 9.5 ASPECTOS REGULATÓRIOS NA AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA DE INGREDIENTES COSMÉTICOS BOTÂNICOS

A harmonização internacional por vezes tem sido contraditória mesmo em alguns aspectos básicos de avaliação do perigo. Assim pensando, diretrizes da UE direcionadas às avaliações de segurança e do risco para ingredientes

cosméticos, têm-se baseado em dados toxicidade oral de dose repetida, geralmente realizados por gavagem oral. De fato, segundo os autores Nohynek e col. (2010), na UE, para alguns ingredientes, a exemplo dos filtros ultravioletas, conservantes ou corantes capilares, a avaliação de segurança tem sido baseada em dados experimentais relativos à toxicidade oral e subsequentemente extrapolados para via dérmica. Nos Estados Unidos e no Japão, para fármacos, drogas e substâncias químicas, tem sido sugerida a realização de testes de toxicidade pela via de administração correspondente à via de exposição humana. Há consenso de que a extrapolação de dados entre diferentes vias de administração deve ser evitada na avaliação de risco, a menos que os dados cinéticos do composto avaliado estejam disponíveis. Em razão do exposto, há um clamor por harmonização regulatória internacional urgente, a fim de solucionar estas pendências, contrariamente ao que ocorre quando se trata de fármacos e a legislação preconizada pelo ICH -International Conference of Harmonization (ICH, 1996; NOHYNEK, et al., 2010).

Em razão das semelhanças, especialmente químicas, entre fitoterápicos e ingredientes botânicos, era de se esperar que o lado regulatório também caminhasse no mesmo sentido, entretanto, estão em extremos distanciados: os fitoterápicos estão bem regulados enquanto que os cosméticos ainda caminham em meios cinzentos. Os Estados-Membros da Região do Sudeste Asiático têm procurado compartilhar informações obtidas de fontes confiáveis que tratam de assuntos regulatórios afetos a medicamentos fitoterápicos, compartilhamentos que poderiam ser pensados para os ingredientes cosméticos de forma geral (WHO, 2003).

Ainda, ratificando as informações acima referidas, outros procedimentos utilizados para fitoterápicos poderão ser aplicados, guardadas as especificidades, para cosméticos fabricados com ingredientes botânicos: Boas Práticas de Fabricação (BPF), Boas Práticas Agrícolas (BPA) e Boas Práticas Laboratoriais (BPL). Além dos órgãos já referidos neste trabalho, outros importantes como OMS (Organização Mundial de Saúde), OPAS (Organização Pan-americana), MAPA (Ministério da Agricultura e Pecuária) e Embrapa (Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária) poderão ser úteis na tomada de várias decisões. Ademais, sendo órgãos oficiais de referência, as farmacopéias, monografias e decisões regulatórias constituem-se valiosas para aplicação de metodologias na prática do controle da qualidade de ingredientes botânicos (BRASIL, 1997; INMETRO, 2009).

No contexto regulatório, a avaliação de segurança pode influenciar no uso de determinados produtos, ou seja, restringi-los, retirá-los do mercado, ou incluir informações de segurança aprimoradas nos dizeres de rotulagem. Caso existam poucas informações relativas à toxicidade de ingredientes botânicos, decisões aditivas devem ser avaliadas na redução do risco. Por isso, abordagens cautelosas devem ser realizadas até que se disponha de informações potencialmente concisas e confiáveis para clarificar a toxicidade do produto e reduzir a incerteza na avaliação de risco (JORDAN; CUNNINGHAM; MARLES, 2010).

## 10 RESULTADO

### PROPOSTA REGULATÓRIA PARA AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA DE INGREDIENTES BOTÂNICOS EM COSMÉTICOS

Os cosméticos, perfumes e produtos de higiene pessoal podem conter ingredientes sintéticos ou naturais, dentre eles, os ingredientes botânicos. De fato, o uso desses últimos, obtidos com o emprego de processos tecnológicos, vem crescendo de forma acentuada por diferentes razões, que vão desde a onda do verde à percepção de ausência de efeitos danosos à saúde.

Esses produtos vêm sendo regulamentados mediante normas determinadas por organismos oficiais, no âmbito do seu domicílio industrial ou fora dele, entretanto, a avaliação de segurança dos ingredientes botânicos ainda vem se valendo das crenças, de algumas pesquisas isoladas e atos regulatórios que ainda estão em fases de elaboração.

As características químicas dos ingredientes botânicos e sintéticos assumem especificidades díspares, tanto nos ensaios toxicológicos quanto na avaliação de segurança, pois os primeiros exigem informações detalhadas, as quais vão desde o cultivo da matéria-prima botânica à obtenção de complexos ingredientes, que possuem composições químicas complexas e variáveis, enquanto que os ingredientes sintéticos exigem rotas de síntese, previamente estabelecidas, segundo as boas práticas de laboratório.

Assim, as condições definidas nos próximos tópicos sugerem os critérios mínimos a serem observados por empresas, pesquisadores e autoridades sanitárias para a efetiva avaliação de segurança de ingredientes cosméticos botânicos, fornecendo os subsídios para este fim, não limitando a utilização de outras ferramentas de avaliação de segurança.

## **CONTROLE DA MATÉRIA-PRIMA BOTÂNICA**

1. Controle edafoclimático:
  - 1.1. Condições de cultivo;
  - 1.2. Tipo de solo;
  - 1.3. Condições climáticas;
  - 1.4. Origem geográfica;
  - 1.5. Época e condições de coleta.
  
2. Processamento pós-coleta:
  - 2.1. Processamentos primários;
  - 2.2. Acondicionamento;
  - 2.3. Método de estabilização, quando empregado, secagem e conservação utilizados, com seus devidos controles, quando cabível;
  - 2.4. Identificação por número de lote;
  - 2.5. Transporte e distribuição.
  
3. Controle da matéria-prima botânica (*in natura* ou seca):

De maneira que se possa garantir a qualidade e a rastreabilidade da matéria-prima botânica, o laudo de análise de um lote da planta deve contemplar os seguintes ensaios, indicando o método utilizado, a especificação e os resultados obtidos:

  - 3.1. Descrição da matéria-prima botânica utilizada;
  - 3.2. Testes de autenticidade, caracterização organoléptica, identificação macroscópica e microscópica (denominando a matéria-prima botânica por meio de sua nomenclatura científica, INCI, nomes comuns e comerciais);
  - 3.3. Descrição da matéria-prima botânica em farmacopeias reconhecidas pela ANVISA, ou, em sua ausência, publicação técnico-científica indexada ou laudo de identificação emitido por profissional habilitado;
  - 3.4. Testes de pureza e integridade, incluindo:
    - 3.6.1 Teor de cinzas totais e/ou cinzas insolúveis em ácido clorídrico e/ou cinzas sulfatadas;
    - 3.6.2 Teor de umidade;
    - 3.6.3 Pesquisa de matérias estranhas;
    - 3.6.4 Pesquisa de contaminantes microbiológicos;
    - 3.6.5 Pesquisa de metais pesados;
    - 3.6.6 Teor de agrotóxicos.
  - 3.5. Método para eliminação de contaminantes, quando empregado, e a pesquisa de eventuais alterações;
  - 3.6. Perfil cromatográfico ou prospecção fitoquímica;
  - 3.7. Análise qualitativa e/ou quantitativa do(s) marcador(es) ou controle biológico do efeito cosmético.

### **CONTROLE DO DERIVADO BOTÂNICO:**

O relatório de controle de qualidade deve apresentar laudo de análise do derivado botânico indicando os métodos de preparação e análise utilizados, especificação e resultados obtidos para um lote dos ensaios abaixo descritos:

1. Solventes utilizados na extração do derivado;
2. Relação aproximada entre matéria-prima botânica e a quantidade de ingrediente botânico obtido, em percentual;
3. Testes de pureza e integridade, incluindo:
  - 3.1. Pesquisa de contaminantes microbiológicos;
  - 3.2. Pesquisa de metais pesados;
  - 3.3. Pesquisa de agrotóxicos;
  - 3.4. Resíduos de solventes (para extratos que não sejam obtidos por etanol e/ou água);
4. Método para eliminação de contaminantes, quando empregado, e a pesquisa de eventuais alterações;
5. Caracterização físico-química do derivado botânico incluindo:
  - 5.1. Caracterização organoléptica, resíduo seco, pH, teor alcoólico densidade (para extratos líquidos), quando aplicável;
  - 5.2. Umidade, solubilidade, granulometria e densidade aparente (para extratos secos);
  - 5.3. Densidade, índice de refração, rotação óptica (para óleos essenciais);
  - 5.4. Índice de acidez, de éster, de iodo (para óleos fixos);
6. Perfil cromatográfico ou prospecção fitoquímica;
7. Análise qualitativa e/ou quantitativa do(s) marcador(es) ou controle biológico do efeito cosmético;
8. Estabilidade, condições de armazenamento e prazo de validade;
9. Forma comercial de apresentação;

### **AValiação DE TOXICIDADE DO INGREDIENTE COSMÉTICO BOTÂNICO:**

Atualmente existem vários guias e atos regulatórios que orientam em relação à avaliação de segurança de ingredientes cosméticos. A segunda edição do Guia para avaliação de produtos cosméticos, editada pela Anvisa, fornece subsídios para a avaliação de segurança de ingredientes cosméticos, devendo ser utilizado como referência no Brasil. A avaliação de toxicidade deve sempre ser feita caso-a-caso, entretanto, de maneira geral, deve contemplar:

1. Dados de uso e físico/químicos;
2. Toxicidade aguda;
3. Absorção/penetração dérmica;
4. Irritação dérmica;

5. Irritações na mucosa;
  6. Sensibilização cutânea;
  7. Toxicidade sub-crônica, por administração cutânea;
  8. Toxicidade genética;
  9. Foto-toxicidade e foto-genotoxicidade;
  10. Dados em humanos;
  11. Toxicocinética;\*
  12. Teratogenicidade, toxicidade reprodutiva, carcinogenicidade e genotoxicidade adicional.\*
- \* Quando ocorre significativa absorção sistêmica.

A avaliação de segurança também deve considerar os dados de vigilância pós-comercialização (cosmetovigilância), conforme RDC 332/2005 e outras metodologias (abordagem de suficiência de prova).

## 11 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A flexibilidade responsável deve ser o ponto de equilíbrio na avaliação de segurança de ingredientes botânicos, por razões técnicas, científicas e regulatórias, explanadas e devidamente assentadas ao longo da revisão bibliográfica e que serviram de instrumento para a elaboração da proposta deste trabalho.

Em razão de suas especificidades, os ingredientes botânicos ainda estão parcialmente desprovidos, essencialmente, de atos regulatórios, tão necessários ao atendimento do crescimento mercantil que vem acontecendo ao redor do mundo. O pesquisador brasileiro ou aquele que aqui se aportar poderá ter à sua frente uma nova planta dotada de diferentes substâncias químicas e múltiplos efeitos cosméticos esperados.

Para cada um deles, novos desafios à vista.

Independentemente do seu "status quo", a segurança dos ingredientes botânicos deve ser estabelecida para o uso pretendido, bem como nos produtos acabados, levando em consideração a estrutura química e o potencial de exposição local e sistêmico em humanos. O assunto em pauta vem sendo publicado de maneira bastante tímida pelo SCCP/SCCS (2006/2010). Estas diretrizes foram aprovadas para a avaliação da segurança de ingredientes quimicamente definidos, porém, segundo nosso entendimento, devem ser adaptadas aos ingredientes botânicos. Portanto, a ausência de um consenso sobre a avaliação da segurança dos ingredientes cosméticos botânicos representa desafio para os setores regulador e regulado, extensivos à comunidade científica.

Conforme referências consultadas, pode-se perceber ausência de regulamentação específica relativa à avaliação de segurança de ingredientes cosméticos botânicos, que assegure a concepção de cosméticos seguros.

Entende-se que a harmonização de proposta regulatória, além de sua importância no processo da globalização, contribuirá para obtenção de ingredientes botânicos seguros para uso em produtos cosméticos.

Visando um melhor aproveitamento do trabalho desenvolvido seguem algumas considerações relevantes para uma boa implementação da proposta elaborada:

- O tema abordado ainda carece de pesquisas e maiores estudos. A avaliação de segurança de ingredientes cosméticos botânicos no Brasil e no mundo

ainda não está regulamentada, sendo um assunto pouco discutido pelas indústrias, por nossos pesquisadores e pela própria instituição de regulação. Dessa forma, é interessante que se criem grupos de trabalhos que possam dar continuidade e maior aprimoramento ao estudo apresentado.

- A indústria brasileira de cosméticos deve ser conscientizada sobre a falsa sensação de segurança advinda do uso de ingredientes botânicos e, desta maneira, ser incentivada a qualificar seus fornecedores, tomando como princípios as diretrizes desta proposta regulatória.

- Ainda se faz necessário estar atento às regulações no âmbito mundial, para que possa internacionalizar aspectos importantes para a avaliação de segurança de ingredientes cosméticos botânicos no Brasil, adequando essas normas à realidade de nosso país.

- Espera-se que, dessa maneira, possa-se contribuir para o crescimento da indústria de cosméticos no país apoiando pesquisas seguras que tenham como objetivo final a produção de cosméticos seguros.

Finalmente, considerando o número de parâmetros envolvidos na avaliação da segurança de ingredientes cosméticos botânicos, conforme observado ao longo da exposição apresentada, a avaliação da segurança de ingredientes botânicos tem se mostrado bastante complexa e associada a um grau mais elevado de incertezas do que ingredientes convencionais. Assim, os novos ingredientes botânicos podem conter substâncias até então não avaliadas, conseqüentemente, exigindo novas abordagens para a sua avaliação de segurança a fim de garantir a saúde do consumidor, finalidade primeira dos órgãos sanitários.

Em um futuro bem próximo, espera-se que os ingredientes cosméticos botânicos não sejam lembrados como preocupantes quanto a sua segurança, pois fica a esperança de que o assunto em apreço deva ser tratado, à semelhança do que vem acontecendo com os padrões de qualidade e de segurança aplicados aos ingredientes cosméticos sintéticos, medicamentos, alimentos e suplementos alimentares.

## REFERÊNCIAS

ABBASI, A. M. et al. Ethnopharmacological application of medicinal plants to cure skin diseases and in folk cosmetics among the tribal communities of North-West Frontier Province, Pakistan. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 128, p. 322-335, 2010.

ACUTETOX. Research Project for Alternative Testing. Disponível em: <<http://www.acutetox.eu/>>. Acesso em: 30 nov. 2012.

ALLEMANN, I. B.; BAUMANN, L. Botanicals in skin care products. **International Journal of Dermatology**, v. 48, p. 923-934, 2009.

ALTTOX. Non-animal Methods for Toxicity Testing. **Table of validated and accepted alternative methods**, jul. 2012. Disponível em: <<http://www.alttox.org/ttrc/validation-ra/validated-ra-methods.html>>. Acesso em: 30 out. 2012.

ANTIGNAC, E. et al. Safety of botanical ingredients in personal care products/cosmetics. **Food and Chemical Toxicology**, v. 49, p. 324-341, 2011.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretoria Colegiada - DICOL. **Ata - Reunião aberta ao público nº 09/2011**. Em comemoração aos 30 anos do INCQS, p. 1-2, 2011.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em <[http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Cosmeticos/As suntos+de+Interesse/Camara+Tecnica](http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Cosmeticos/As+suntos+de+Interesse/Camara+Tecnica)>. Acesso em: 28 out. 2012a.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em <[http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Agencia/Assunto+de +Interesse/Relacoes+Internacionais/Mercosul](http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Agencia/Assunto+de+Interesse/Relacoes+Internacionais/Mercosul)>. Acesso em: 28 out. 2012b.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia para avaliação de segurança de produtos cosméticos**. 2002. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/guia/html/index.htm>>. Acesso em: 23 abr. 2012c.

ASEAN. Association of Southeast Asian Nations. **Guidelines for safety evaluation of cosmetic products - Final**. 2003. Disponível em: <[http://www.hsa.gov.sg/publish/etc/medialib/hsa\\_library/health\\_products\\_regulation /cosmetic\\_products/files\\_1.Par.99988.File.dat/Guidelines%20for%20the%20Safety %20Assessment%20of%20a%20Cosmetic%20Product.pdf](http://www.hsa.gov.sg/publish/etc/medialib/hsa_library/health_products_regulation/cosmetic_products/files_1.Par.99988.File.dat/Guidelines%20for%20the%20Safety%20Assessment%20of%20a%20Cosmetic%20Product.pdf)>. Acesso em: 8 mar. 2012.

ATSDR. Agency for Toxic Substances and Disease. Disponível em: <[www.atsdr.cdc.gov](http://www.atsdr.cdc.gov)>. Acesso em: 3 dez. 2012.

AUSTRÁLIA. **Industrial Chemicals (Notification and Assessment) Act 1989-ICNA Act**. An Act to establish a national system of notification and assessment of industrial chemicals, to provide for registration of certain persons proposing to introduce industrial chemicals, to provide for national standards for cosmetics imported into, or manufactured in, Australia, and for related purposes. 1989. Disponível em: <<http://www.comlaw.gov.au/Details/C2012C00082>>. Acesso em: 28 out. 2012.

BARILE, F. A. **Principles of toxicology testing**. Boca Raton, FL: CRC Press. Taylor and Francis Group, jul. 2007.

BARRETT, J. R. The Ugly Side of Beauty Products. **Environmental Health Perspectives**, v. 113, n. 1, p. A 24, jan. 2005.

BATISTA, R.; OLIVEIRA, M. Plant natural variability may affect safety assessment data. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 58, n. 3, p. S8-S12, 2010.

BAUMANN, L. Less-known botanical cosmeceuticals. **Dermatologic Therapy**, v. 20, p. 330-342, 2007.

BENAIGES, A.; GUILLEN, P. Botanical Extracts. In: SALVADOR, A.; CHISVERT, A. **Analysis of cosmetic product**. Oxford: Elsevier, 2007. p. 345-363.

BENFORD, D. Risk - What is it? **Toxicology Letters**, v. 180, p. 68-71, 2008.

BIS. Department for Business, Innovation & Skills. **A Guide to the Cosmetic Products (Safety) Regulations 2008**. Cosmetic Safety, United Kingdom, mar. 2010. Disponível em: <<http://www.bis.gov.uk/assets/biscore/consumer-issues/docs/guide-to-cpsr.pdf>>. Acesso em: 8 mar. 2012.

BOOBIS A. et al. Critical analysis of literature on low-dose synergy for use in screening chemical mixtures for risk assessment. **Critical Reviews in Toxicology**, v. 41, n. 5, p. 369-383, 2011.

BOONSONG, P.; LAOHAKUNJIT, N.; KERDCHOECHUEN, O. Natural pigments from six species of Thai plants extracted by water for hair dyeing application. **Journal of Cleaner Production**, v. 37, p. 93-106, 2012.

BOTHAM P.A. Acute systemic toxicity. **Institute for Laboratory Animal Research J.**, v. 43, p. S28-S30, 2002.

BOTHAM, P.A. Acute systemic toxicity - prospect for tiered testing strategies. **Toxicology in vitro**, v. 18, p. 227-230, 2004.

BRANDT, F. S.; CAZZANIGA, A.; HANN, M. Cosmeceuticals: Current Trends and Market Analysis. **Semin. Cutan. Med. Surg.**, v. 30, p. 141-143, 2011.

BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. Portaria nº 491, de 3 de Julho de 2012. Institui a Rede Nacional de Métodos Alternativos - RENAMA e sua estrutura no âmbito do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação - MCTI, que será supervisionada por um Conselho Diretor. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, seção 1, n. 129, p. 19, 05 jul. 2012c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 14, de 31 de março de 2010. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, seção 1, n. 63, p. 85, 05 abr. 2010a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 10, de 09 de março de 2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dá outras providências. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, seção 1, n. 46, p. 52, 10 mar. 2010b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 211, de 14 de julho de 2005. Ficam estabelecidas a Definição e a Classificação de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, conforme Anexos I e II desta Resolução. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, seção 1, p. 58, 18 jul. 2005a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 48, de 16 de março de 2006. Aprova o Regulamento Técnico sobre Lista de Substâncias que não podem ser utilizadas em Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, seção 1, n. 53, p. 61, 17 mar. 2006a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 47, de 16 de março de 2006. Aprova o Regulamento técnico Lista de Filtros Ultravioletas Permitidos para Produtos de Higiene Pessoais, Cosméticos e Perfumes. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, seção 1, n. 53, p. 60, 17 mar. 2006b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 03, de 18 de janeiro de 2012. Aprova o Regulamento Técnico "Listas de substâncias que os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes não devem conter exceto nas condições e com as restrições estabelecidas" e dá outras providências. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, seção 1, n. 15-A, p. 2, 20 jan. 2012a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 215, de 25 de julho de 2005. Aprova o Regulamento Técnico "Listas de Substâncias que os Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes não Devem Conter Exceto nas Condições e com as Restrições Estabelecidas", que consta como Anexo e faz parte da presente Resolução. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, seção 1, n. 142, p. 22, 26 jul. 2005b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 44, de 09 de agosto de 2012. Aprova o Regulamento Técnico Mercosul sobre "Lista de substâncias corantes permitidas para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes" e dá outras providências. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, seção 1, n. 155, p. 35, 10 ago. 2012b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 162, de 11 de setembro de 2001. Aprova a Lista de Conservantes Permitidos Para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, que consta do Anexo desta Resolução. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, seção 1, n. 175, p. 37, 12 set. 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 332, de 1º de dezembro de 2005. As empresas fabricantes e/ou importadoras de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, instaladas no território nacional deverão implementar um Sistema de Cosmetovigilância, a partir de 31 de dezembro de 2005. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, 2 dez. 2005c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 348, de 18 de agosto de 1997. Determinar a todos estabelecimentos produtores de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, o cumprimento das Diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico - Manual de Boas Práticas de Fabricação para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, seção 1, n. 158, p. 54, 19 ago. 1997.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, seção 1, p. 1, 11 fev. 1999.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Decreto nº 6.323, de 27 de dezembro de 2007. Regulamenta a Lei no 10.831, de 23 de dezembro de 2003, que dispõe sobre a agricultura orgânica, e dá outras providências. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, seção 2, p. 40, 27 dez. 2007.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009. Dispõe sobre a composição do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal - CONCEA, estabelece as normas para o seu funcionamento e de sua Secretaria-Executiva, cria o Cadastro das Instituições de Uso Científico de Animais - CIUCA, mediante a regulamentação da Lei no 11.794, de 8 de outubro de 2008, que dispõe sobre procedimentos para o uso científico de animais, e dá outras providências. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, seção 1, n. 134, p. 2, 16 jul. 2009.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Lei nº 10.831, de 23 de dezembro de 2003. Dispõe sobre a agricultura orgânica e dá outras providências. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, seção 1, p. 30, 23 dez. 2003.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008. Regulamenta o inciso VII de parágrafo 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelecendo procedimentos para o uso científico de animais; revoga a Lei n. 6.638, de 8 de maio de 1979; e dá outras providências. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, seção 1, n. 196, p. 8, 09 out. 2008.

BUTTERWECK, V.; NAHRSTEDT, A. What Is the Best Strategy for Preclinical Testing of Botanicals? A Critical Perspective. **Planta Med**, v. 78, p. 747-754, 2012.

CAMPOS, M. M. A. et al. Determination of Lead Content in Medicinal Plants by Pre-concentration Flow Injection Analysis-Flame Atomic Absorption Spectrometry. **Phytochemical Analysis**, v. 20, p. 445-449, 2009.

CANADA. Consolidation Cosmetic Regulations. C.R.C., c. 869. Current to July 8, 2012. **Published by the Minister of Justice at the following address:** <http://laws-lois.justice.gc.ca/>. Disponível em <[http://laws-lois.justice.gc.ca/eng/regulations/C.R.C.,\\_c.\\_869/index.html](http://laws-lois.justice.gc.ca/eng/regulations/C.R.C.,_c._869/index.html)>. Acesso em: 02 nov. 2012.

CARVALHO, A. C. B. **Plantas medicinais e fitoterápicos:** regulamentação sanitária e proposta de modelo de monografia para espécies vegetais oficializadas no Brasil. Brasília: UnB, 2011. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade de Brasília, Brasília, 2011.

CARVALHO, D. Produtos cosméticos seguros. **Cosmetics & Toiletries**, São Paulo, v. 18, n. 6, p. 48, nov.-dez. 2006.

CASSETTI, F. et al. Dermocosmetics for Dry Skin: A New Role for Botanical Extracts. **Skin Pharmacology and Physiology**, v. 24, p. 289-293, 2011.

CASTANEDO-TARDAN, M. P.; ZUG, K. A. Patterns of Cosmetic Contact Allergy. **Dermatol Clin.**, v. 27, p. 265-280, 2009.

CAVALLO, P. et al. The first cosmetic treatise of history. A female point of view. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 30, p. 79-86, 2008.

CERTIFIED NATURAL COSMETICS. Disponível em <[http://www.kontrollierte-naturkosmetik.de/e/natural\\_cosmetics.htm](http://www.kontrollierte-naturkosmetik.de/e/natural_cosmetics.htm)>. Acesso em: 28 nov. 2012.

CHANCHAL, D.; SWARNLATA, S. Novel Approaches in herbal cosmetics. **Journal of cosmetic Dermatology**, v. 7, p. 89-95, 2008.

CHEN, Q. Evaluate the Effectiveness of the Natural Cosmetic Product Compared to Chemical-Based Products. **International Journal of Chemistry**, v. 1, p. 57-62, 2009.

CHIU, A.; KIMBALL, A.B. Topical vitamins, minerals and botanical ingredients as modulators of environmental and chronological skin damage. **British Journal of Dermatology**, v. 149, n. 4, p. 681 -691, 2003.

CIR. Cosmetic Ingredient Review. **CIR Expert Panel Meeting**. 2012. Disponível em <[http://www.cir-safety.org/sites/default/files/admin\\_build\\_w\\_tab.pdf](http://www.cir-safety.org/sites/default/files/admin_build_w_tab.pdf)>. Acesso em: 3 ago. 2012.

CIR. Cosmetic Ingredient Review. Disponível em <<http://www.cir-safety.org/about>>. Acesso em: 27 nov. 2012.

CLARK, A. et al. Promoting Sustainability in the Value Chain of Natural Bisabolol, a Brazilian Rainforest Product. **School of International and Public Affairs- SIPA**, Columbia, maio 2011.

CNPQ. Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. **Chamada MCTI/CNPq - N° 25/2012 - Apoio a projetos para estruturação da Rede Nacional de Métodos Alternativos (RENAMA)**. Disponível em:

<[http://www.cnpq.br/web/guest/chamadas-publicas;jsessionid=159C229ABB25FEFA86207047146BA0B6?p\\_p\\_id=resultadosportlet\\_WAR\\_resultadoscnpqportlet\\_INSTANCE\\_0ZaM&filtro=abertas&detalha=chamadaDivulgada&idDivulgacao=2021](http://www.cnpq.br/web/guest/chamadas-publicas;jsessionid=159C229ABB25FEFA86207047146BA0B6?p_p_id=resultadosportlet_WAR_resultadoscnpqportlet_INSTANCE_0ZaM&filtro=abertas&detalha=chamadaDivulgada&idDivulgacao=2021)>.

Acesso em: 30 nov. 2012.

COLLINS, H; PINCH, T. **Dr. Golem: How to think about medicine**. Chicago: University of Chicago Press, 2005. 258 p.

COMMITTEE OF EXPERTS ON COSMETIC PRODUCTS. **Natural cosmetic products**. 2000. Disponível em

<[http://www.coe.int/t7e/social\\_cohesion/soc-sp/natcosE.pdf](http://www.coe.int/t7e/social_cohesion/soc-sp/natcosE.pdf)>. Acesso em: 9 mar. 2012.

CORAZZA, M. et al. Use of topical herbal remedies and cosmetics: a questionnaire based investigation in dermatology out-patients. **JEADV**, v. 23, p. 1298-1303, 2009.

CORBETT, J.E., SHARMA, R.K., DRESSLER, W.E. Cosmetic toxicology. In: MARQUARDT, H., SCHÄFER, S.G., McCLELLAN, R.O., WELSCH, F. (Eds.). **Toxicology**, San Diego, CA, USA: Academic Press, 1999. p. 899-918.

CORNARA, L. et al. Traditional uses of plants in the Eastern Riviera (Liguria, Italy). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 125, p. 16-30, 2009.

COSMOS-standard. **Cosmetics organic and natural standard**. Version 1.1. Disponível em:

<[http://www.cosmos-standard.org/docs/COSMOS-standard\\_v1.1\\_310111.pdf](http://www.cosmos-standard.org/docs/COSMOS-standard_v1.1_310111.pdf)>. Acesso em: 27 out. 2012.

CRONIN, H., DRAELOS, Z. D. Top 10 botanical ingredients in 2010 anti-aging creams. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 9, p. 218-225, 2012.

DAYAN, F. E.; CANTRELL, C. L.; DUKE, S. O. Natural products in crop protection. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 17, p. 4022-4034, 2009.

DEICHMAMM, W. B.; BLANC, T. J. Determination of the approximate lethal dose with about six animals. **J. Indust. Hyg. Toxicol.**, v. 25, p. 415-417, 1943.

DI GIOVANNI, C. et al. Cosmetovigilance survey: Are cosmetics considered safe by consumers? **Pharmacological Research**, v. 53, p. 16-21, 2006.

DOMÉNECH-CARBÓ, M. T. et al. Characterization of prehispanic cosmetics found in a burial of the ancient city of Teotihuacan (Mexico). **Journal of Archaeological Science**, v. 39, p. 1043 - 1062, 2012.

DRAELOS, Z. D. Overview: Cosmetics and the art of adornment. **Dermatologic Therapy**, v. 14, p. 175-177, 2001.

DRAELOS, Z. D.; Cosmeceuticals: undefined, unclassified, and unregulated. **Clinics in Dermatology**, v. 27, p. 431-434, 2009.

DUBER-SMITH D. C. et al. Natural Cosmetics. In: **JKirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology**. John Wiley and Sons, Inc., 2012. p. 1-35.

DURAND, L. et al. *In Vitro* evaluation of the cutaneous penetration of sprayable sunscreen emulsions with high concentrations of UV filters. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 31, p. 279-292, 2009.

ECVAM. European Centre for the Validation of Alternative Methods. Disponível em: <<http://ecvam.jrc.it/>>. Acesso em: 13 out. 2012.

EFSA Scientific Committee. Guidance on Safety Assessment of Botanical Preparations Intended for Use as Ingredients in Food Supplements. **EFSA J.**, v. 1294, p. 1-18, 2009.

ENGASSER, P. et al. Safety of cosmetic products. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 6, p. 23-31, 2007.

EPA. U.S. Environmental Protection Agency. **Supplementary Guidance for Conducting Health Risk Assessment of Chemical Mixtures**. Risk Assessment Forum Technical Panel. Washigton DC, aug. 2002. Disponível em: <[http://www.epa.gov/raf/publications/pdfs/CHEM\\_MIX\\_08\\_2001.PDF](http://www.epa.gov/raf/publications/pdfs/CHEM_MIX_08_2001.PDF)>. Acesso em: 3 dez. 2012.

EU-JAPAN CENTRE FOR INDUSTRIAL COOPERATION. **Seminar Report 2009 -6. Industrial Policy Seminar Series. Cosmetics Regulation in the EU and Japan**. 2009. Disponível em: <[http://documents.eu-japan.eu/seminars/japan/industrial/report\\_cosmetics.pdf](http://documents.eu-japan.eu/seminars/japan/industrial/report_cosmetics.pdf)>. Acesso em: 27 nov. 2012.

FAN, T. P. et al. Future development of global regulations of chinese herbal products. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 140, p. 568-586, 2012.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. 5. ed. Brasília: Anvisa, 2010.

FDA. Food and Drug Administration. Disponível em: <<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/FDCActChapterVICosmetics/default.htm>>. Acesso em: 28 nov. 2012.

FDA. Food and Drug Administration. **Guidance for Industry Botanical Drug Products**, United States, jun. 2004. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070491.pdf>>. Acesso em: 28 out. 2012.

FITZPATRICK, D.; CORISH, J.; HAYES, B. Modelling skin permeability in risk assessment - the future. **Chemosphere**, v. 55, p. 1309-1314, 2004.

FRAWLEY, J. P. Scientific evidence and common sense as a basis for foodpackaging regulations. **Fd Cosmet Toxicol**, v. 5, p. 293-308, 1967.

GAGLIARDI, L.; DORATO, S. General Concepts. Current Legislation on Cosmetics in Different Countries. In: SALVADOR, A.; CHISVERT, A. **Analysis of Cosmetic Product**. Oxford: Elsevier, 2007. p. 3-28.

GREGOIRE, S. et al. Prediction of chemical absorption into and through the skin from cosmetic and dermatological formulations. **Clinical and Laboratory Investigations**, v. 160, p. 80-91, 2009.

GRINDON, C. et al. An integrated decision-tree testing strategy for repeat dose toxicity with respect to the requirements of the EU REACH legislation. **Atla**, v. 36, p. 93-101, 2008.

GULATI, O.P., OTTAWAY, P.B. Legislation relating to nutraceuticals in the European Union with a particular focus on botanical-sourced products. **Toxicology**, v. 221, p. 75-87, 2006.

HARJO, B.; WIBOWO, C.; NG, K. M. Development of natural product manufacturing processes. **Chemical Engineering Research and Design**, v. 82, p. 1010-1028, 2004.

HEALTH CANADA. **Guide to Cosmetic Ingredient Labelling**. 2009. Disponível em: <[http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/alt\\_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/indust/labelling\\_guide-etiquetage/guide-ingredient-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/indust/labelling_guide-etiquetage/guide-ingredient-eng.pdf)>. Acesso em: 08 mar. 2012.

HEXSEL, D., ORLANDI, C., PRADO, D. Z. Botanical Extracts for Treatment of Cellulite. **Dermatol Surg**, v. 31, p. 866-872, 2005.

IBS. International Business Strategies. **Natural Cosmetics in Germany**. 2005. Disponível em: <<http://www.internationalbusinessstrategies.com>>. Acesso em: 12 mar. 2012.

ICATM. International Cooperation on Alternative Test Methods. **ICATM Current Alternative Test Method Validation and Regulatory Acceptance Status Report for ICCR**. Annex to ICATM Activity Report for ICCR-6, July 10-13, 2012. Disponível em <[http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our\\_activities/alt-animal-testing/alt\\_test\\_cosmetics/ICATM%20Table%20of%20Assays%2021%20June%202012.pdf](http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_activities/alt-animal-testing/alt_test_cosmetics/ICATM%20Table%20of%20Assays%2021%20June%202012.pdf)>. Acesso em: 1 dez. 2012.

ICCR INDUSTRY COMMITTEE (COSMETICS EUROPE, PCPC, CCTFA, JCIA). **Report for the International Cooperation on Cosmetics Regulation (ICCR)**. Applicability of Animal Testing Alternatives in Regulatory Frameworks within ICCR Regions. 2012. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/Cosmetics/InternationalActivities/ConferencesMeetingsWorkshops/InternationalCooperationonCosmeticsRegulationsICCR/UCM320464.pdf>>. Acesso em: 01 dez. 2012.

ICH. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. **Guidance for Industry E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance ICH**. 1996. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM129515.pdf>> Acesso em: 20 de junho de 2010.

INMETRO. Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial. Norma N° NIT-DICLA-035 Rev. N° 01 de julho de 2009. **Princípios das Boas Práticas de Laboratório - BPL**. Disponível em: <[http://www.inmetro.gov.br/Sidoq/Arquivos/DICLA/NIT/NIT-DICLA-35\\_01.pdf](http://www.inmetro.gov.br/Sidoq/Arquivos/DICLA/NIT/NIT-DICLA-35_01.pdf)>. Acesso em: 10 dez. 2010.

JAGESSAR, R. C., COX M. Phytochemical Screening of the CHCl<sub>3</sub> and CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH Extract of Stems, Twigs, Roots and Barks of *Conocarpuserectus L.* **International Journal of Academic Research**, v. 2, p. 36-45, 2010.

JIYING, Q. et al. Screening Natural Antioxidants in Peanut Shell Using DPPH-HPLC-DAD-TOF/MS methods. **Food Chemistry**, v. 135, p. 2366-2371, 2012.

JORDAN, S. A.; CUNNINGHAM, D. G.; MARLES, R. J. Assessment of herbal medicinal products: Challenges, and opportunities to increase the knowledge base for safety assessment. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 243, p. 198216, 2010.

KHAIAT, A. Botanical Extracts. **J. Toxicol.- Cut. & Ocular Toxicol.**, v. 21 (1&2), p. 109-118, 2002.

KLIGMAN, D. Cosmeceuticals. **Dermatologic Clinics**, v. 18, n.4, p. 609-615, 2000.

KRAELING, M.E.K.; BRONAUGH, R.L. Absorption of Lawsone Through Human Skin. **Cutaneous and Ocular Toxicity**, v. 26, p. 45-56, 2007.

KROES, R. et al. Application of the threshold of toxicological concern (TTC) to the safety evaluation of cosmetic ingredients. **Food Chem. Toxicol.**, v. 45 (12), p. 2533-2562, 2007.

KROES, R.; WALKER, R. Safety issues of botanical and botanical preparations in functional foods. **Toxicology**, v. 198, p. 213-220, 2004.

LIN, R. et al. Analisis of menthol in three tradicional Chinese medicinal herbs and their compound formulation by GC-MS. **Biomedical Chromatography**, v. 16, p. 229-233, 2002.

LIN, T. J. Evolution of Cosmetics: Increased Need for Experimental Clinical Medicine. **J. Exp. Clin. Med.**, v. 2, p. 49-52, 2010.

LOURITH, N.; KANLAYAVATTANAKUL, M. Natural Surfactants used in cosmetics: glycolips. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 31, p. 255-261, 2009.

MAENTHAISONG, R. et al., Cleansing lotion containing tamarind fruit pulp extract. II. Study of cumulative irritation effects in human. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 6, p. 178-182, 2006.

MILLIKAN, L. E. Cosmetology, Cosmetics, Cosmeceuticals: Definitions and Regulations. **Clinics in Dermatology**, v. 19, p. 371 -374, 2001.

MORGANTI, P. Reflections on cosmetics, cosmeceuticals and nutraceuticals. **Clinics in Dermatology**, v. 26, p. 318-320, 2008.

MORGANTI, P.; PAGLIALUNGA, S. EU borderline cosmetic products review of current regulatory status. **Clinics in Dermatology**, v. 26, p. 392-397, 2008.

MUKHERJEE, P. K. **Quality Control of Herbal Drugs. An Approach to Evaluation of Botanicals**. New Delhi: Business Horizons, 2002.

MUKHERJEE, P.K et al. Bioactive compounds from natural resources against skin aging. **Phytomedicine**, v. 19, p. 64- 73, 2011.

MUNRO, I. C.; RENWICK, A. G.; DANIELEWSKA-NIKIEL, B. The threshold of Toxicological Concern (TTC) in risk assessment. **Toxicology Letters**, v. 180, p. 151-156, 2008.

MUNRO, I.C.; RENWICK, A.G.; DANIELEWSKA-NIKIELA, B. The Threshold of Toxicological Concern (TTC) in risk assessment. **Toxicol. Lett.**, v. 180, p. 151-156, 2008.

NATURAL COSMETIC NEWS. **Natural Products Association Certifies 700th Natural Product**. Disponível em: <<http://www.naturalcosmeticnews.com/organic-label/natural-products-association-certifies-700th-natural-product/>>. Acesso em: 9 set. 2012.

NEELY et al. A multi-criteria decision analysis model to assess the safety of botanicals utilizing data on history of use. **Toxicology International**, v. 18, p. 20-29, 2011.

NERAMITMANSOOK, et al. Application of gamma irradiation to reduce microbial contamination in herbal cosmetic products. **Radiation Physics and Chemistry**, v. 81, p. 1189-1192, 2012.

NEVES, K. Formulação Verde. **Cosmetics & Toiletries**, São Paulo, v. 21, n. 2, p. 22-29, mar.-abr. 2009.

NGO, M. A.; MAIBACH, H. I. Dermatotoxicology: Historical perspective and advances. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 243, p. 225-238, 2010.

NICNAS - National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme. **NICNAS Cosmetics Guidelines** (Modified 29 June 2012). 2007. Disponível em: <[http://www.nicnas.gov.au/current\\_issues/cosmetics/cosmetic\\_guidelines\\_pdf.pdf](http://www.nicnas.gov.au/current_issues/cosmetics/cosmetic_guidelines_pdf.pdf)>. Acesso em: 23 nov. 2012.

NOHYNEK, G. J et al. Safety assessment of personal care products/cosmetics and their ingredients. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 243, p. 239-259, 2010.

NTP. National Toxicology Program. **The NTP Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM) and the Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM)**. Disponível em: <<http://iccvam.niehs.nih.gov/>>. Acesso em: 30 nov. 2012.

NYIREDY, S. Separation strategies of plant constituents-current status. **Journal of Chromatography B**, v. 812, p. 35-51, 2004.

OECD. Organization for Economic Cooperation and Development. **OECD Guideline for testing of chemicals**, OECD 420: Acute Oral Toxicity - Fixed Dose Procedure. Paris. Adopted: 17 dec. 2001.

OECD. Organisation for Economic Co-operation and Development. **Guidance on Grouping of Chemicals**. 2007. Disponível em: <[http://search.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2007\)28&doclanguage=en](http://search.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2007)28&doclanguage=en)>. Acesso em: 9 abr. 2012.

OECD. Organisation for Economic Cooperation and Development. **OECD Guidelines for the testing of chemicals**, OECD 401: Acute oral Toxicity. Paris. Adopted 24 Feb. 1987.

OECD. Organization for Economic Cooperation and Development. **OECD Guideline for testing of chemicals**, OECD 425: Acute oral Toxicity - Modified Up-and-down procedure. Paris. Adopted 21 Sep. 1998.

OECD. Organization for Economic Cooperation and Development. **OECD Guideline for testing of chemicals**, OECD 423: Acute oral toxicity - Acute toxic class method. Paris. Adopted 22 Mar. 1996.

ORGANIC TRADE ASSOCIATION. Disponível em <<http://www.ota.com/index.html>>. Acesso em: jun. 2012.

ORTIZ, K. J., YIANNIAS, J. A. Contact dermatitis to cosmetics, fragrances, and botanicals. **Dermatologic Therapy**, v. 17, p. 264-271, 2004.

PALANISAMY, U. D. et al. Standardized extract of *Syzygium aqueum*: a safe cosmetic ingredient. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 33, p. 269-275, 2011.

PAUWELS, M.; ROGIERS, V. EU legislations affecting safety data availability of cosmetic ingredients. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 49, p. 308-315, 2007.

PFUHLER, S et al. A tiered approach to the use of alternatives to animal testing for the safety assessment of cosmetics: Genotoxicity. A COLIPA analysis. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 57, p. 315-324, 2010.

PIERONI, A. et al. Ethnopharmacognostic survey on the natural ingredients used in folk cosmetics, cosmeceuticals and remedies for healing skin diseases in the inland Marches, Central-Eastern Italy. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 91, p. 331-334, 2004.

PILLAI, R.; REDMOND, M.; RÖDING, J. Anti-Wrinkle Therapy: Significant New Findings in the Non-Invasive Cosmetic Treatment of Skin Wrinkles with Beta-Glucan. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 27, p. 292, 2005.

PINTO, T.J.A. et al. Cosmetic Safety: Proposal for the Replacement of *in vivo* (Draize) by *in vitro* Test. **The Open Toxicology Journal**, v. 3, p. 1-7, 2009.

RE, T.A. et al. Application of the threshold of toxicological concern approach for the safety evaluation of calendula flower (*Calendula officinalis*) petals and extracts used in cosmetic and personal care products. **Food and Chemical Toxicology**, v. 47, p. 1246-1254, 2009.

REUTER, J.; MERFORT, I.; SCHEMPP, C. M. Botanicals in dermatology: an evidence-based review. **Am. J. Clin. Dermatol**, v. 11, p. 247-267, 2010.

REVERCHON, E.; DE MARCO, I. Supercritical fluid extraction and fractionation of natural matter. **J. of Supercritical Fluids**, v. 38, p. 146-166, 2006.

RIBEIRO, C. Formulação de Cosméticos Orgânicos. **Cosmetics & Toiletries**, São Paulo, v. 21, p. 56-64, set-out. 2009.

RIETJENS, I. M. C. M.; GERRIT, M. A. Future of Toxicology - Low dose Toxicology and risk - Benefit Analysis. **Chemical Research in Toxicology**, v. 19, n. 8, 2006.

RINALDI, A. Healing beauty? More biotechnology cosmetic products that claim drug-like properties. **European Molecular Biology Organization**, v. 9, n. 11, p. 1073-1078, 2008.

RINCÓN, A. M. et al. 'Guapo' (*Myrosma cannifolia*) starch: a natural product with potential use in cosmetic formulations. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 27, p. 107-114, 2005.

ROGIERS, V.; PAUWELS, M. **Safety Assessment of Cosmetics in Europe**. Brussels: Karger, 2008. 232 p.

RUSSELL, W.M.S.; BURCH R.L. **The Principles of Humane Experimental Technique**. New York: Hyperion Books, 1959.

SAFFORD, R. J. The Dermal Sensitisation Threshold - A TTC approach for allergic contact dermatitis. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 51, p. 195-200, 2008.

SALGUEIRO, L.; MARTINS, A.P.; CORREIA, H. Raw Materials: the importance of quality and safety. A review. **Flavour and Fragrance Journal**, v. 25, p. 253-271, 2010.

SANTOS, C. A. P. Extratos Vegetais em Cosméticos. **Cosmetics & Toiletries**, São Paulo, v. 18, p. 96-103, mar.-abr. 2006.

SCCP. Scientific Committee on Consumer Products. **Draft Opinion on Use of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) Approach for the Safety Assessment of Chemical Substances**. 2008. Disponível em: <[http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/documents/sc\\_o\\_001 .pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/documents/sc_o_001.pdf)>. Acesso em: 8 mar. 2012.

SCCPNF. Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers. **The SCCNF'S notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation**. Adopted by the SCCNFP during 25<sup>th</sup> plenary meeting of 20 October 2003.

- SCCS. Scientific Committee on Consumer Safety. **The SCCS'S notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation (seventh revision)**. 2010. Disponível em: <[http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_s\\_004.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_s_004.pdf)>. Acesso em: 8 mar. 2012.
- SCHÄFER-KORTING, M. et al. The Use of Reconstructed Human Epidermis for Skin Absorption Testing: Results of the Validation Study. **ATLA**, v. 36, p. 161-187, 2008.
- SCHILTER, B. et al. Guidance for safety assessment of botanicals and botanical preparations for use in food and food supplements. **Food Chem. Toxicol.**, v. 41, p. 1625-1649, 2003.
- SCHLEDE, E. et al. Oral acute class method: A successful alternative to the oral LD50 test. **Regulatory toxicology and Pharmacology**, v. 42, p. 15-23, 2005.
- SCHNEIDER, S. B. Global Cosmetic Regulations? A Long Way To Go ... In: LINTNER, K. **Global Regulatory Issues for the Cosmetics Industry**. New York: William Andrew Inc., 2009. v. 2, p. 189-233.
- SCHOCKEN, N. R. L. **Obtenção de quimiotipos híbridos de *Lippia alba* (MILL) N.E. BROWN**. 2007. 96 f. Tese (Mestrado em Agronomia) - IAC Instituto Agronômico Pós-graduação, Campinas, 2007.
- SIRMAH, P. et al. Potential antioxidant compounds from different parts of *Prosopis juliflora*. **Journal of Tropical Forest Science**, v. 23, n. 2, p. 187-195, 2011.
- STALLINGS, A. F., LUPO, B. P. Practical Uses of Botanicals in Skin Care. **J. Clin. Aesthetic Derm.**, v. 2(1), p. 36-40, 2009.
- SUNEETHA, M. S. Sustainability issues for biodiversity business. **Sustain Sci**, v. 5, p. 79-87, 2010.
- TENA, M.T. et al. Supercritical Fluid Extraction of Natural Antioxidants from Rosemary: Comparison with Liquid Solvent Sonication. **Anal. Chem.**, v. 69, p. 521526, 1997.
- THORNFELDT, C.; Cosmeceuticals containing herbs: fact, fiction and future. **American Society for Dermatologic Surgery**, v. 31, p. 873-880, 2005.
- TIWARI et al. Phytochemical screening and Extraction: A Review. **Internationale Pharmaceutica Scientia**, v. 1, p. 98-106, 2011.
- TREVAM, J. The error of determination of toxicity. **Proceedings of the Royal Society of London**, v. 101B, p. 483-514, 1927.
- UE. União Europeia. Commission Directive 2001/59/EC of 6 August 2001, adapting to technical progress for the 28th time Council Directive 67/548/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labelling of dangerous substances. **Official Journal of the European Communities L 225**, União Europeia, p. 1 -333, 21 ago. 2001.

UE. União Europeia. Directiva 2003/15/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 27 de Fevereiro de 2003, que altera a Directiva 76/768/CEE do Conselho relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes aos produtos cosméticos (Texto relevante para efeitos do EEE). **Jornal Oficial n° L 066**, União Europeia, p. 26 - 35, 11 mar. 2003.

UE. União Europeia. Directiva 76/768/CEE do Conselho, de 27 de Julho de 1976, relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes aos produtos cosméticos. **Jornal Oficial n° L 262**, União Europeia, p. 169 - 200, 27 set. 1976.

UE. União Europeia. Directiva 93/35/CEE do Conselho de 14 de Junho de 1993 que altera pela sexta vez a Directiva 76/768/CEE relativa à aproximação das legislações dos Estados- membros respeitantes aos produtos cosméticos. **Jornal Oficial n° L 151**, União Europeia, p. 32 - 37, 23 jun. 1993.

UE. União Europeia. Health and Consumers. Scientific Committees. Disponível em <[http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/about/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/about/index_en.htm)>. Acesso em: 30 out. 2012.

UE. União Europeia. Regulamento (CE) n.º 834/2007 do Conselho, de 28 de Junho de 2007, relativo à produção biológica e à rotulagem dos produtos biológicos e que revoga o Regulamento (CEE) n.º 2092/91. **Jornal Oficial n° L 189**, União Europeia, p. 1-23, 20 jul. 2007.

UE. União Europeia. Regulamento (CE) n.º 967/2008 do Conselho, de 29 de Setembro de 2008, que altera o Regulamento (CE) n.º 834/2007 relativo à produção biológica e à rotulagem dos produtos biológicos. **Jornal Oficial n° L 264**, União Europeia, p. 1-2, 03 de out. 2008.

UE. União Europeia. Regulamento (CE) N.º 1907/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 18 de Dezembro de 2006 relativo ao registo, avaliação, autorização e restrição dos produtos químicos (REACH), que cria a Agência Europeia dos Produtos Químicos, que altera a Directiva 1999/45/CE e revoga o Regulamento (CEE) n.º 793/93 do Conselho e o Regulamento (CE) n.º 1488/94 da Comissão, bem como a Directiva 76/769/CEE do Conselho e as Directivas 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE e 2000/21/CE da Comissão. **Jornal Oficial n° L 136**, União Europeia, 18 dez. 2006.

UE. União Europeia. Regulamento (CE) n.º 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 30 de Novembro de 2009, relativo aos produtos cosméticos. **Jornal Oficial n° L 342**, União Europeia, p. 59-209, 22 dez. 2009.

VAN DEN HEUVEL, M.J., et al. The International validation of a fixed-dose-procedure as an alternative to the classical LD50 test. **Food and Chemical toxicology**, v. 28, p. 469-482, 1990.

VERMAAK, I. et al., African seed oils of commercial importance — Cosmetic applications. **South African Journal of Botany**, v. 77, p. 920-933, 2011.

WAGNER, K.; FACH, B.; KOLAR R. Analysis of EU-legislation in terms of consistency and state-of-the-art regarding the implementation of the 3Rs in the data requirements

to identify potential for further improvement. **Alternative to Animal Experimentation**, v. 28, p. 302-332, 2012.

WANG, K.-H. et al. Cosmetic applications of selected traditional Chinese herbal medicines. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 106, p. 353-359, 2006.

WEN, K.-C. et al. Development of an Assay Method for Natural Products Containing Cosmetics (II) - Licorice. **Journal of Food and Drug Analysis**, v. 19, p. 230-237, 2011.

WHO. World Health Organization. **Guidelines for the Regulation of Herbal Medicines in the South-East Asia Region**. Bangkok, jun. 2003. Disponível em: <[http://www.searo.who.int/LinkFiles/Reports\\_TradMed82.pdf](http://www.searo.who.int/LinkFiles/Reports_TradMed82.pdf)>. Acesso em: 8 mar. 2012.

YVONNE, C. et al. Comparison of Extraction Methods for the Quantification of Selected Phytochemicals in Peanuts (*Arachis hypogaea*). **J. Agric. Food Chem.**, v. 55, p. 285-290, 2007.

ZHANG, X. **Regulatory Situation of Herbal Medicines**. A worldwide Review. Disponível em: <<http://61.222.120.16/member/%E5%90%84%E5%9C%8B%E6%B3%95%E8%A6%8F/%E4%BA%9E%E6%B4%B2/%E5%9C%8B%E9%9A%9B%E6%80%A7/Regulatory%20Situation%20of%20Herbal%20Medicines%20A%20worldwide%20Review.pdf>>. Acesso em: 10 jun. 2011.