

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**Estudo exploratório de mecanismos de regulação sanitária  
de produtos cosméticos de base nanotecnológica no Brasil**

TASSIANA FRONZA

Porto Alegre, dezembro de 2006.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**Estudo exploratório de mecanismos de regulação sanitária  
de produtos cosméticos de base nanotecnológica no Brasil**

Dissertação apresentada por **Tassiana  
Fronza** para obtenção do GRAU DE  
MESTRE em Ciências Farmacêuticas

Orientadores:

Prof. Dr. Helder Ferreira Teixeira

Profa. Dra. Sílvia Stanisçuaski Guterres

Porto Alegre, dezembro de 2006.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Mestrado da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 21.12.2006, pela Banca Examinadora constituída por:

Profa. Dra. Adriana Pohlmann

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dra. Célia Gervásio Chaves

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Nelson Duran

Universidade de Mogi das Cruzes/ Universidade Estadual de Campinas

F936e Fronza, Tassiana

Estudo exploratório de mecanismos de regulação sanitária de produtos cosméticos de base nanotecnológica no Brasil / Tassiana Fronza – Porto Alegre : UFRGS, 2006. – 84p.: il., gráf., tab.

Dissertação (mestrado). UFRGS. Faculdade de Farmácia. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.

1. Nanotecnologia. 2. Regulação sanitária. 3. Cosméticos. I. Teixeira, Helder Ferreira. II. Guterres, Sílvia Stanisçuaski. III. Título.

CDU: 615.4:665.58

Bibliotecária responsável:

Margarida Maria Cordeiro Fonseca Ferreira, CRB 10/480

## AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a todos que me ajudaram, tornando possível a conclusão deste trabalho, principalmente:

- ao Professor Helder Ferreira Teixeira, pela orientação acadêmica, incentivo e compreensão;
- à Professora Sílvia Stanisçuaski Guterres, pela orientação, apoio e incentivo;
- à Comissão Coordenadora e todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da UFRGS, pelo apoio e compreensão;
- aos colegas do mestrado, pela amizade e auxílio, mesmo que à distância, especialmente à Gislane Scholze Domingues e Daniela Joyce Conrado;
- aos colegas da Faculdade de Farmácia e amigos que ficaram em Porto Alegre, pela amizade e apoio, especialmente Patrícia Luísa Becker e Tassiane Cembranel;
- aos colegas da ANVISA e à Josineire Melo Costa Sallum, Gerente Geral de Cosméticos, pela compreensão e amizade;
- à amiga Fernanda Novaes Maia, pela amizade, paciência e compreensão, mesmo nos momentos mais críticos e difíceis do trabalho;
- a minha família, pelo carinho, compreensão, apoio e incentivo sempre, em especial meus pais, Vicente e Ancila Fronza e meu irmão, Tiago Fronza;
- ao CNPq e Rede Nanobiotec CNPq/MTC pelo suporte financeiro.

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	02
<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	06
Nanotecnologia e nanocosméticos.....	07
Permeação cutânea de nanoestruturas.....	12
<i>Lipossomas</i> .....	15
<i>Nanopartículas poliméricas</i> .....	17
<i>Nanoemulsões</i> .....	19
<i>Nanopartículas lipídicas sólidas</i> .....	20
Vigilância sanitária.....	22
Avaliação da segurança de nanocosméticos.....	27
Aspectos regulatórios.....	32
<b>MÉTODOS</b> .....	37
<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	41
Perfil da Indústria de cosméticos de base nanotecnológica.....	42
Produtos cosméticos de base nanotecnológica.....	51
Segurança dos produtos cosméticos de base nanotecnológica.....	56
<i>Caso dos lipossomas</i> .....	61
<i>Caso das nanoemulsões</i> .....	62
<i>Caso das nanopartículas</i> .....	63
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	66
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	70

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Distribuição das Indústrias de Cosméticos no Brasil nas diferentes regiões do país.....	48
Figura 2.	Distribuição das autorizações de funcionamento para cada tipo de atividade na indústria de cosméticos.....	49

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Exemplos de fundo público aplicado em pesquisa e desenvolvimento da nanotecnologia.....	8
Tabela 2.	Exemplos representativos de estudos envolvendo cosméticos de base nanotecnológica para a aplicação tópica de substâncias.....	11
Tabela 3.	Lista das 20 maiores empresas de cosméticos no mercado mundial e suas vendas estimadas em 2003.....	43
Tabela 4.	O mercado mundial de cosméticos em US\$ bilhões (preços varejo).....	44
Tabela 5.	Produtores e/ou importadores de produtos cosméticos de base nanotecnológica disponíveis no mercado nacional.....	50
Tabela 6.	Produtos/linhas cosméticos de base nanotecnológica produzidos no Brasil.....	52
Tabela 7.	Produtos/linhas cosméticos de base nanotecnológica obtidos por importação.....	53
Tabela 8.	Diâmetro médio e frequência dos produtos analisados.....	55
Tabela 9.	Composição dos produtos nanoestruturados.....	58
Tabela 10.	Composição de alguns produtos cosméticos comercializados....	65

## RESUMO

Atualmente, existem diversos produtos cosméticos de base nanotecnológica disponíveis no mercado nacional, incluindo protetores solares, produtos para a prevenção do envelhecimento cutâneo, ou ainda, produtos que veiculam uma ampla gama de componentes. Em contrapartida ao grande interesse industrial, várias organizações não governamentais têm expressado a sua preocupação acerca das incertezas do impacto dos novos nanomateriais sobre a saúde humana e sobre as possíveis aplicações e implicações sociais dessa nova tecnologia. Além disso, tem sido amplamente questionada a adequação dos atuais sistemas regulatórios governamentais no que diz respeito aos produtos oriundos da nanotecnologia. De fato, mundialmente, não existem requisitos específicos para o registro de produtos cosméticos de base nanotecnológica, sendo a análise realizada, de maneira geral, caso a caso. Dentro desse contexto, esse estudo traçou uma descrição do perfil da produção industrial de produtos cosméticos de base nanotecnológica no Brasil, buscando avaliar a disponibilidade dos mesmos no mercado nacional e a sua segurança de uso com base na análise das matérias primas constituintes dos produtos, determinação do seu diâmetro de partícula e dados disponíveis na literatura. Em uma última etapa, foram propostos alguns parâmetros para a regulação de produtos cosméticos de base nanotecnológica no Brasil, em especial, no que diz respeito à classificação dos produtos e a rotulagem dos mesmos.

Palavras-chave: nanocosméticos, cosméticos, nanotecnologia, regulação sanitária, indústria cosmética, nanoemulsões, lipossomas, nanocápsulas, nanopartículas, nanoestruturas.

## ABSTRACT

**Exploratory study of the sanitary regulatory mechanisms of nanocosmetic products in Brazil.** There are a number of nanocosmetic products in the domestic market today, including sunblock, products for prevention against skin aging, or even products which circulate in a wide range components. Running counter to major industrial interests, many non-governmental organizations have expressed their concern regarding the uncertainties of the impact new nanomaterials may have on human health as well as the possible applications and social implications that this new technology may bring. Moreover, the adaptation of current governmental regulations has widely come under scrutiny regarding products stemming from nanotechnology. In fact, worldwide, there are no specific requirements to register nanotechnological cosmetic products, as each is generally analyzed on a case by case basis. Within this context, this study traced the profile of the industrial production of nanotechnological cosmetic products in Brazil, with the aim of assessing the availability of these products in the domestic market and their safe usage based on the analysis of the raw materials which make up the products, the determining of particle diameter, and the data available in the literature. In the final stage, some parameters for the regulation of nanotechnological cosmetic products in Brazil are proposed, especially as regards the classification and labeling of products.

**Key Words:** nanocosmetics, cosmetics, nanotechnology, sanitary regulations, cosmetics industry, nanoemulsions, liposomes, nanocapsules, nanoparticles, nanostructures.



Atualmente, existe uma variedade de produtos e serviços que têm por finalidade proporcionar maior qualidade de vida e prolongar a sobrevivência humana (LUCCHESE, 2001). Entretanto, deve ser considerado o risco potencial que essas inovações tecnológicas podem representar. Os pesquisadores do risco apontam que o mundo atual precisa se preparar para lidar com as inconstâncias e instabilidades recorrentes oriundas da prática científica e tecnológica, e que somente mediante a vigilância e precaução constante é possível gerenciar os riscos da modernidade. Assim, a prática inovativa precisa ser regulamentada, de modo a se controlar efeitos imprevistos e impactos no ecossistema. De certa forma, é como se a inovação e o risco constituíssem elementos contraditórios, o primeiro defendido pelo pensamento econômico e corporativo, e o segundo pelos agentes sociais (ANDRADE, 2003).

Esse início de século, particularmente, foi marcado pelo advento de novas tecnologias, entre as quais destacam-se as diferentes atividades da área da biotecnologia, medicamentos e vacinas (LUCCHESE, 2001). Neste contexto, o campo da nanociência e da nanotecnologia cresceu de maneira significativa nos últimos anos. Define-se por nanociência o estudo de sistemas com dimensões de nanômetro. A nanotecnologia, por sua vez, contempla o desenho, a caracterização, a produção e a aplicação de estruturas, dispositivos e sistemas por meio do controle da sua forma e tamanho na escala nanométrica (RSRAE, 2004).

A ciência e a tecnologia de nanoestruturas possuem inúmeras aplicações em diversas áreas do conhecimento (CHENG *et al.*, 2006) e as perspectivas a médio e longo prazo oferecidas pelo uso da nanotecnologia têm sido consideradas como muito promissoras. Atualmente, por exemplo, estão em amplo desenvolvimento áreas como a nanomedicina, a dos nanosensores e dos sistemas para monitoramento da poluição e descontaminação do meio ambiente e sistemas de liberação de fármacos (ARNALL, 2003; RSRAE, 2004; TOMELLINI, 2005; PUMMAKARNCHANA *et al.*, 2005; RUFFINI *et al.*, 2006; COUVREUR *et al.*, 2006). Na área farmacêutica, produtos de base nanotecnológica têm sido comercializados, principalmente em cosméticos e protetores solares, há aproximadamente dez anos. Existem diversos produtos de base nanotecnológica no setor cosmético, incluindo protetores solares, produtos anti-sinais e produtos que veiculam uma ampla gama de componentes funcionalmente ativos (NSTI, 2004), que já obtiveram impacto comercial significativo.

A nanotecnologia é uma tecnologia emergente e tudo indica que terá grande impacto na sociedade (ARNALL, 2003). Ela tem atraído um grande número de investimentos por parte dos setores privado e público nas mais diversas partes do mundo (EC, 2004). Em contrapartida ao grande interesse industrial, várias organizações não governamentais têm expressado a sua preocupação acerca das incertezas do impacto dos novos nanomateriais sobre a saúde humana e sobre as possíveis aplicações e implicações sociais dessa nova tecnologia (RSRAE, 2004). Além disso, tem sido amplamente questionada a adequação dos atuais sistemas regulatórios governamentais no que diz respeito a esses novos desenvolvimentos (ARNALL, 2003).

Considerando a teoria de que a produção e distribuição da riqueza são inseparáveis da produção de risco e a cada avanço na produção-tecnológica surge um novo risco (LIEBER e ROMANO-LIEBER, 2002), criou-se um contexto de preocupações, de maneira que o princípio da precaução e a desconfiança no desenvolvimento tecnológico vêm adquirindo proeminência no pensamento social contemporâneo (ANDRADE, 2003). O Princípio da Precaução afirma que na ausência da certeza científica formal, a existência de um risco de dano sério ou irreversível requer a implementação de medidas que possam prever este dano (UNESCO, 2005).

Na atualidade, não há obrigatoriedade legal em informar sobre a presença de nanoestruturas na composição de cosméticos e não existem regulações, recomendações e/ou normas diferenciadas para sua rotulagem, o que leva a pressupor a existência de nanocosméticos disponíveis comercialmente que incorporam a nanotecnologia sem registro formal (PITAN, 2005). Assim, apesar de uma série de produtos estarem disponíveis no mercado, não é possível identificá-los facilmente, dificultando o estabelecimento de critérios para sua regulação.

Na esfera internacional, a Food and Drug Administration (FDA) regula os produtos de base nanotecnológica caso a caso. O objeto de regulação é o produto em si, e não a tecnologia. Existem poucas considerações acerca da possibilidade de uso em larga escala de nanocosméticos e sobre o que isso representaria em termos de risco para a população. Contudo, em agosto de 2006, o FDA anunciou recentemente a criação de uma força tarefa interna para discussão de assuntos relacionados a

nanoetecnologia (FDA, 2006). De maneira semelhante, na Europa, os produtos de base nanotecnológica não são regidos por legislação específica e as autoridades regulatórias não exercem controle rígido sobre a introdução de novos produtos cosméticos no mercado (MICHELSON, 2004).

No Brasil, atualmente, não existem requisitos específicos para o registro de produtos cosméticos de base nanotecnológica. Porém, ao contrário da maioria dos países da Comunidade Européia e dos Estados Unidos, praticamente inexistem estudos e/ou discussões acerca da regulação dos produtos de base nanotecnológica. Entretanto, a população precisa ser informada sobre os benefícios da nanotecnologia, bem como de seus riscos e ter a garantia de que os possíveis riscos serão pesquisados e regulados (BRUCE, 2005).

Neste contexto, a presente dissertação de mestrado tem por objetivo geral realizar um estudo exploratório acerca dos mecanismos de regulação sanitária de produtos cosméticos de base nanotecnológica no Brasil. Para tanto, os objetivos específicos do trabalho são os seguintes:

- Descrever o perfil da produção industrial de produtos cosméticos de base nanotecnológica no Brasil;
- Avaliar produtos cosméticos de base nanotecnológica disponíveis no mercado nacional;
- Buscar na literatura científica informações sobre a segurança dos produtos e das matérias-primas utilizadas na obtenção dos produtos nanoestruturados;
- Elaborar proposta de aspectos que devem ser considerados na regulação de produtos cosméticos de base nanotecnológica no Brasil.

**REVISÃO DA LITERATURA**

---

## Nanotecnologia e nanocosméticos

A essência da nanotecnologia é a capacidade de intervir ao nível molecular, átomo por átomo, para criar grandes estruturas com organização molecular. Nanociência e nanotecnologia dizem respeito ao entendimento, controle e exploração de materiais e sistemas cujas estruturas e componentes exibem propriedades e fenômenos físicos, químicos e biológicos significativamente novos e modificados devido a sua escala nanométrica (MCT/CNPq, 2001). O limite máximo de tamanho de uma nanoestrutura freqüentemente é tomado como 1000 nm. No entanto, geralmente, as nanopartículas, na área farmacêutica, apresentam diâmetros compreendidos entre 100 e 300 nm, sendo que, partículas com diâmetros em torno de 60 a 70 nm ou mesmo inferiores a 50 nm também podem ser obtidas (JIMÉNEZ *et al.*, 2004a; MÜLLER *et al.*, 2002; SOPPIMATH *et al.*, 2001; SCHAFFAZICK *et al.*, 2003).

Acredita-se que as variações de comportamento mais importantes são causadas não pela ordem de grandeza da redução no tamanho, mas pelos novos fenômenos observados, que são intrínsecos ou tornam-se dominantes em nanoescala. Estes fenômenos incluem confinamento devido ao tamanho, predominância de fenômenos de interface (em nanoescala, a relação superfície/volume é particularmente dominante) e fenômenos quânticos (MCT/CNPq, 2001), que são verificados principalmente nas partículas abaixo de 50 nm, que têm modificados os seus comportamentos óptico, elétrico e magnético (ALLIANZ, 2005).

A possibilidade de convergência das diferentes áreas da ciência como a química, a biologia e a física sobre a nanotecnologia conduz a uma multiplicidade de aplicações na produção de materiais, *chips* de computador, diagnóstico médico e saúde, energia, biotecnologia, exploração espacial, segurança e muitas outras. A Fundação Nacional de Ciências dos Estados Unidos estima que em 2015, a nanotecnologia alcançará um impacto na economia global de cerca de 1 trilhão de dólares e envolva cerca de 2 milhões de trabalhadores (NANOTECHNOLOGY NEWS ARCHIVE, 2005). Essas estimativas têm atraído grande número de investimentos e, como pode ser verificado na tabela 1, o investimento global em nanotecnologia é considerável e crescente em diferentes partes do mundo (EC, 2004).

Tabela 1. Exemplos de fundo público aplicado em pesquisa e desenvolvimento da nanotecnologia (EC, 2004).

Investimentos em nanociência e nanotecnologia	
Europa	1 bilhão de euros em 2004
Japão	400M de dólares em 2001, 800M de dólares em 2003 (Espera-se 20% a mais em 2004)
USA	3,7B de dólares de 2005 a 2008 (Previsão de duplicação do valor até 2008)
Reino Unido	45 M de libras por ano de 2003 a 2009

O relatório da *Royal Society / Royal Academy of Engineering*, publicado em julho de 2004, divide a nanotecnologia em quatro grandes áreas: nanomateriais; nanometrologia; eletrônica, optoeletrônica, informação e tecnologia de comunicações e bionanotecnologia e nanomedicina. Dentre os tipos mais estudados de nanoestruturas estão os nanotubos de carbono, os *quantum dots* e as nanopartículas (lipídicas e/ou poliméricas), em especial na área de bionanotecnologia (ALLIANZ, 2005).

De acordo com um relatório recente dos *Friends of the Earth, Nanomaterials, Sunscreens and Cosmetics: Small Ingredients, Big Risks* (FRIENDS OF THE EARTH, 2006), em pesquisa divulgada na *internet*, existem no mercado cosmético dos Estados Unidos e da Austrália cerca de 116 produtos que incorporam nanotecnologia: 71 cosméticos, 23 protetores solares e 22 produtos de higiene pessoal. A pesquisa realizada demonstrou que as nanopartículas estão presentes em produtos que incluem desodorantes, sabonetes, pastas de dentes, xampus, condicionadores, filtros solares, cremes anti-rugas, hidratantes, bases faciais, pós faciais, batons, blushs, sombras, esmaltes, perfumes e loções pós-barba. Dentre as empresas fabricantes estão L'Oréal, Estée Lauder, Procter and Gamble, Shiseido, Chanel, Beyond Skin Science LLC, Revlon, Dr Brandt, SkinCeuticals e Dermazone Solutions. Entretanto, acredita-se que essa seja uma subestimativa, uma vez que, de acordo com a legislação destes países, não existe obrigatoriedade legal em informar a presença de nanopartículas nos cosméticos, podendo assim existir inúmeros produtos que incorporam a nanotecnologia silenciosamente.

Recentemente, o *Woodrow Wilson Center for International Scholars* conduziu um trabalho de pesquisa dos produtos que incorporam nanotecnologia, abrangendo as diversas áreas do conhecimento. Sua pesquisa é realizada com base nas informações publicadas na *internet*. Assim, esse centro criou o primeiro inventário público, disponível *on-line*, dos produtos de consumo contendo nanotecnologia. Na versão atualizada em 26 de novembro de 2006, esse inventário continha 356 produtos de consumo, dentre os quais 64 cosméticos, 43 produtos de higiene pessoal e 18 produtos destinados à proteção solar. Esse inventário também lista as regiões geográficas das empresas que produzem esses produtos, sendo que a maioria deles (197) é produzida nos EUA, seguida por 78 na Ásia, 60 na Europa e mais 19 no resto do mundo. O material nanoparticulado mais comumente mencionado é a prata (47 produtos), seguida por 40 produtos contendo fulerenos de carbono e nanotubos, 18 contendo sílica, 17 com óxido de zinco, 18 com dióxido de titânio e 1 com óxido de cério (WWCIS, 2006).

Os grandes laboratórios de cosméticos têm investido consideravelmente em nanotecnologia. Em agosto de 2005, a Sociedade Americana de Química (ACS) promoveu o 230º Encontro Nacional, “Nanotecnologia em Produtos Cosméticos: Polímeros e Colóides nos produtos de Cuidado Pessoal”. Mais de 25 apresentações de substâncias para utilização em nanotecnologia foram apresentadas, variando de polímeros e componentes filmógenos até inovações para uso na área dos olhos, cabelo e cuidado da pele (ACS, 2005).

Empresas do ramo em todo o mundo estão demonstrando interesse em desenvolver formulações contendo nanotecnologia, colocando à disposição do consumidor linhas de cosméticos inovadoras. A L’Oréal®, por exemplo, parece investir uma quantidade significativa do seu orçamento em pesquisas referentes à nanotecnologia. Essa empresa foi uma das primeiras a desenvolver produtos com propriedades diferenciadas, graças à utilização das nanoestruturas. Segundo Jean-Thierry Simonnet, do laboratório de desenvolvimento galênico dessa empresa, desde os anos 70 a L’Oréal® já fabrica lipossomas. Os primeiros produtos da empresa contendo nanocápsulas entraram no mercado em 1995 (MCT, 2006b). Dentre os seus nanocosméticos (4<sup>TH</sup> NANOFORUM REPORT. Parte 2, 2005, ALLIANZ, 2005), podemos citar: a) loções cujo de diâmetro de gotícula é nanométrico, originando

produtos translúcidos, que podem sugerir limpeza e pureza obtendo sucesso com os consumidores e b) Cremes anti-rugas contendo nanocápsulas poliméricas contendo vitamina E.

A empresa Beiersdorf fundou, em fevereiro de 2006, numa parceria público-privada, em Hamburgo, na Alemanha, o Centro para Nanotecnologia Aplicada (CAN). A Beiersdorf AG já comercializa produtos contendo nanotecnologia, tais como protetores solares e desodorantes, mas pretende ampliar a gama dos nanocosméticos, desenvolvendo formulações inovadoras com o auxílio das pesquisas realizadas no CAN (BDF, 2006). Além dessas, como bem mencionado no relatório dos *Friends of the Earth* e citado anteriormente, inúmeras outras empresas produzem nanocosméticos no mercado internacional (FRIENDS OF THE EARTH, 2006). No Brasil, as indústrias de cosméticos, Natura<sup>®</sup> e O Boticário<sup>®</sup> desenvolvem projetos na área de Nanotecnologia em parceria com o Ministério da Ciência e Tecnologia (MCT, 2006a).

As nanopartículas apresentam inúmeras aplicações potenciais, dentre as quais, salientamos na área da saúde, os cosméticos, e futuramente, a sua utilização para a vetorização de fármacos. A nanotecnologia já é amplamente explorada na área da cosmética. Para esse fim, têm sido utilizadas nanopartículas orgânicas carreadoras, que incluem lipossomas (TOUITOU *et al.*, 1994; BONINA *et al.*, 1995), nanoemulsões, NE, (YILMAZ e BORCHERT, 2006; FERNANDEZ *et al.*, 2000), nanopartículas poliméricas sólidas (JIMÉNEZ, *et al.*, 2004a/b) e nanopartículas lipídicas sólidas, NLS, (JENNING *et al.*, 2000a/b), e ainda, aquelas inorgânicas como as nanopartículas de óxidos metálicos, tais como o dióxido de titânio e óxido de zinco (AIKENS, 2006). As nanoestruturas apresentam composição qualitativa e quantitativa diferenciada caracterizando a estrutura de cada tipo de sistema (DANIELS, 2001). De maneira geral, os produtos cosméticos, de higiene pessoal e perfumes que contém em sua formulação nanoestruturas, encapsulam alguma substância de interesse contida na composição do produto. Na maioria das vezes, as nanoestruturas são veiculadas em formas cosméticas semi-sólidas derivadas, uma vez que, geralmente são obtidas na forma de dispersão coloidal em meio líquido.

Apesar de um número considerável de produtos disponíveis no mercado, existem apenas algumas publicações científicas que tratam especificamente do desenvolvimento de produtos cosméticos nanoestruturados (tabela 2).

Tabela 2. Exemplos representativos de estudos envolvendo cosméticos de base nanotecnológica para a aplicação tópica de substâncias.

Tipo de nanoestrutura	Substância veiculada	Referência
Nanocápsulas de poli(uretano) e de poli(éter-uretano)	vitamina E	BOUCHEMAL <i>et al</i> , 2004a
Nanocápsulas de poli(ε-caprolactona)	4-metoxicinamato de 2-etilexila	JIMENEZ <i>et al</i> , 2004b ; WISSING e MÜLLER, 2002
Nanopartículas lipídicas sólidas de palmitato de cetila e estearato de sacarose	4-metoxicinamato de 2-etilexila	WISSING e MÜLLER, 2003
Nanopartículas lipídicas sólidas de behenato de glicerila	vitamina A	JENNING <i>et al</i> , 2000a/b
Nanopartículas lipídicas sólidas	<i>N,N</i> -dietil- <i>m</i> -toluamida (DEET)	YAZIKSIZ-ISCAN <i>et al</i> , 2002
Lipossomas	vitamina C	FOCO <i>et al.</i> , 2005
Lipossomas	cafeína	TOUITOU <i>et al.</i> , 1994
Lipossomas	nicotinato de metila	BONINA <i>et al.</i> , 1995; ESPOSITO <i>et al.</i> , 1998
Lipossomas	fosfato sódico de ascorbila	FOCO <i>et al.</i> , 2005
Nanoemulsão	fitoesfingosina	YILMAZ e BORCHERT, 2006
Nanoemulsão	benzofenona-3	FERNANDEZ <i>et al.</i> , 2000
Nanoemulsão	genisteína	CAPPRA SILVA <i>et al.</i> , 2006

Independentemente do tipo de estrutura empregada, de maneira geral, nesses estudos, existe uma etapa de formulação na qual uma substância com finalidade cosmética (i.e. vitaminas, filtros solares, antioxidantes) é incorporada nas nanoestruturas. Após, a nanoestrutura é veiculada em formas farmacêuticas semi-sólidas visando adequar as propriedades ao uso tópico. No caso específico de nanocápsulas, em publicação recente, Schmaltz (2005) revisou diversos benefícios que têm sido atribuídos ao uso destas nanoestruturas, tais como aumento da eficácia dos produtos; melhoria da resistência natural da pele, ajudando a reparar e fortalecer as camadas mais profundas; incremento na eficácia de ação da substância; aumento da estabilidade e eficiência de ação do ativo e liberação gradual em doses favoráveis.

## Permeação cutânea de nanoestruturas

A pele representa mais de 15 % do peso corpóreo e apresenta grandes variações ao longo de sua extensão, sendo ora mais flexível e elástica, ora mais rígida. A superfície cutânea apresenta, ainda, de acordo com os segmentos corpóreos, variações e pregas, articulares e musculares, orifícios pilosebáceos e orifícios sudoríparos (SAMPAIO e RIVITTI, 2000). A pele é composta por duas camadas (BOUWSTRA e HONEYWELL-NGUYEN, 2002; EPA REPPORT, 1992) a epiderme e a derme. A epiderme, não vascularizada, é constituída por tecido estratificado cuja espessura apresenta variações topográficas desde 0,04 mm nas pálpebras até 1,6 mm nas regiões palmo-plantares. A segunda camada tissular componente da pele, disposta imediatamente abaixo da epiderme, é a derme, que compreende denso estroma fibro-elástico no qual situam-se as estruturas vasculares, nervosas e os órgãos anexos da pele, glândulas sebáceas, sudoríparas e folículos pilosos (SAMPAIO e RIVITTI, 2000; SITTART e PIRES, 1998). A derme possui de 500 a 3000  $\mu\text{m}$  de espessura (EPA REPPORT, 1992).

A epiderme é o tecido superficial da pele, e sua camada superior, o estrato córneo, possui de 10 a 40  $\mu\text{m}$  de espessura (EPA REPPORT, 1992), e constitui-se na maior barreira para o transporte das substâncias depositadas na superfície da pele (WELSS *et al.*, 2004), tendo também a função de manter a homeostase (MENDELSON *et al.*, 2006). A camada córnea é formada por células anucleadas, com membranas celulares espessas e cujo citoplasma corresponde a um sistema bifásico de filamentos de queratina encerrados em uma matriz amorfa contínua, os corneócitos, que encontram-se envoltos por regiões cristalinas lipídicas lamelares (BOUWSTRA e HONEYWELL-NGUYEN, 2002).

Em 1975, Michaels *et al.* descreveram o estrato córneo como uma estrutura heterogênea contendo aproximadamente 40 % de proteína (principalmente queratina), de 15 a 20 % de lipídios e 40 % de água. Os lipídios do estrato córneo existem principalmente na forma de triglicerídios, ácidos graxos, colesterol e fosfolipídios. Neste modelo, o estrato córneo ficaria disposto como um arranjo paralelo de células

proteínáceas separadas por finas camadas de material lipídico, num arranjo chamado de *Bricks e Mortar* (NEMES e STEINERT, 1999; EPA REPPORT, 1992). Abaixo do estrato córneo, existe a epiderme viável, uma região de cerca de 50-100 µm de espessura, que contém a camada germinativa, cujas células posteriormente se diferenciarão formando o estrato córneo. A epiderme viável contém enzimas que metabolizam certas substâncias que permeiam através da pele (SAMPAIO e RIVITTI, 2000; EPA REPPORT, 1992).

A pele, e principalmente, o estrato córneo, representam uma barreira à penetração de substâncias através da pele, limitando a disponibilidade tópica e transdérmica. A estrutura bifásica do estrato córneo tem um efeito marcante na permeação de substâncias. As moléculas podem permear através do estrato córneo pelas vias intercelular e transcelular, dependendo da sua solubilidade e coeficiente de partição em cada fase. A outra via de permeação das substâncias através da pele são os anexos cutâneos. Os folículos pilosos e os ductos sudoríparos originam-se profundamente dentro da derme e terminam na superfície externa da epiderme. Entretanto, devido ao fato de que eles ocupam menos de 1 % da superfície total da pele, seu papel como canais para a passagem de substâncias é considerado pouco significativo para a maioria das substâncias (BENSON, 2005).

As substâncias que atravessam a camada córnea da pele podem se concentrar em locais mais profundos e nas regiões subcutâneas, favorecendo ao efeito local. Em algumas circunstâncias, pode ocorrer a ligação de uma substância entre as camadas da epiderme ou da derme. Nesse caso, forma-se um reservatório, que pode ser considerado um compartimento farmacocinético. As substâncias podem também ficar retidas em um sistema do tipo reservatório devido a uma partição temporária entre as fases lipídica e protéica (WESTER e MAIBACH, 1983; EPA REPPORT, 1992).

A epiderme viável constitui-se na segunda barreira para a permeação de substâncias através da pele. Depois da epiderme viável, existe a papila dérmica, que separa a epiderme viável dos capilares da derme e constitui-se na terceira barreira para a permeação de substâncias. O estrato córneo funciona como barreira principalmente para substâncias hidrofílicas, enquanto a epiderme viável e a papila

dérmica são resistentes aos componentes altamente lipofílicos. A barreira às substâncias hidrofílicas é mais eficiente e por isso, de maneira geral, as substâncias lipofílicas permeiam mais facilmente através da pele. Entretanto, uma maior taxa de permeação é atingida por substâncias de grau médio de hidrofília e lipofilia e baixa cristalinidade, como o ácido benzóico e a cafeína (WENKERS e LIPPOLD, 1999; EPA REPPORT, 1992). Além das propriedades físico-químicas, diversos fatores podem afetar o transporte através da pele, como por exemplo, as características do veículo, e o estado fisiológico da pele (BENSON, 2005). Deve-se considerar também, a capacidade da pele de metabolizar substâncias aplicadas topicamente, substâncias policíclicas aromáticas são exemplos de substâncias que podem ser metabolizadas pelas enzimas contidas na pele (SAMPAIO e RIVITTI, 2000).

Entre as características referentes ao estado fisiológico da pele, interferem na permeação de substâncias, o sítio de aplicação do produto, a idade da pele, as condições da pele, o grau de hidratação, o grau de vascularização e a temperatura da pele. A espessura do estrato córneo varia de acordo com o sítio da pele (SAMPAIO e RIVITTI, 2000), oferecendo maior ou menor barreira. Crianças apresentam maior superfície de pele em relação ao volume corpóreo e por isso o sítio de permeação é maior. Peles sensibilizadas seja por patologias específicas, exposição ao sol ou ocorrência de lesões mecânicas podem ser mais suscetíveis à permeação de substâncias.

Quanto às características da substância permeante, devemos considerar o seu coeficiente de partição, grau de polaridade, estrutura química e peso molecular, volatilidade e concentração no sítio de aplicação. Quanto maior for a polaridade de uma substância, menor será a sua lipofilia e, como já mencionado as substâncias de menor lipofilia são de difícil permeação. Substâncias de baixo peso molecular permeiam mais facilmente através da pele. Substâncias de alta volatilidade podem ser, em parte, eliminadas para o meio ambiente antes da sua permeação. Um dos maiores determinantes da permeação de um componente através da pele é a sua concentração na superfície da pele. De acordo com a Lei da Difusão de Fick, a penetração de uma substância através da pele é diretamente proporcional a sua concentração (EPA REPPORT, 1992).

## **Lipossomas**

Lipossomas são vesículas lipídicas obtidas a partir de lipídios anfifílicos naturais, como os fosfolipídios encontrados na lecitina de soja ou de gema de ovo. Esses sistemas são considerados biocompatíveis devido à similaridade com a bicamada lipídica componente das membranas naturais (BETZ *et al.*, 2005), sendo capazes de veicular tanto moléculas hidrofóbicas quanto hidrofílicas de diferentes tamanhos (REDZINIAK, 2003). Acredita-se que o mecanismo de liberação de substâncias ativas a partir dos lipossomas seja através da fusão dessas vesículas aos espaços intercelulares da pele devido a sua semelhança estrutural (EGBARIA e WEINER, 1990). Algumas evidências indicam que, após a fusão, os lipossomas ficam confinados às camadas mais superficiais da pele e não são capazes de permear mais profundamente, entretanto, podem aumentar a permeação das substâncias hidrofílicas e principalmente das substâncias lipofílicas (LASCH *et al.*, 1991).

TOUITOU e colaboradores (1994) compararam a permeação da cafeína contida em sistemas carreadores contendo lipossomas versus sistemas contendo substâncias promotoras da permeação, como misturas contendo 20 % de Transcutol® e 10 % de ácido oléico. A aplicação de cafeína em solução aquosa contendo estas substâncias resultou em um fluxo de cafeína cerca de 40 vezes superior do que o obtido na sua ausência, o que significa concentrações séricas de cafeína 50–60 µ/mL após 1h, que permaneceram altas no período de 12 horas subseqüentes. No entanto, o maior acúmulo de cafeína foi obtido quando essa substância foi veiculada em pequenas vesículas lipossômicas, valor este cerca de três vezes superior o citado para outros sistemas. Usando radiografia quantitativa da pele, após 24 h, ainda foi encontrada concentração de cafeína de 280 µg/g tecido na epiderme e 50 µg/g tecido na derme. Uma concentração relativamente alta de cafeína também foi encontrada nos anexos cutâneos.

Em um outro estudo, BONINA e colaboradores (1995) realizaram um estudo avaliando a influência de formulações contendo lipossomas na permeação de nicotinato de metila através da pele. Foi avaliada a permeação *in vitro*, empregando-se células de Franz e *in vivo*, avaliando o grau de indução de eritema que é

proporcional à concentração de nicotinato de metila permeado. As formulações testadas foram (a) lipossomas unilamelares constituídos de lecitina de soja e colesterol (9:1 p/p) suspensos em água ou em géis hidrofílicos de carbômero ou carboximetilcelulose e (b) géis contendo lecitina de soja. Os resultados indicaram que os lipossomas aumentaram a permeação *in vivo* de nicotinato de metila em relação ao veículo sem fosfolipídios. A veiculação de nicotinato de metila em gel contendo somente lecitina apresentou um comportamento diferente dos fosfolipídios, caracterizado por uma rápida e intensa indução de eritema pelo nicotinato de metila.

Posteriormente, ESPOSITO e colaboradores (1998) realizaram um estudo avaliando as características de formulações contendo lipossomas e sua performance *in vitro* na veiculação de nicotinato de metila aos tecidos cutâneos. Foram preparadas diferentes formulações contendo lipossomas, que diferiam na concentração de fosfatidilcolina, tamanho de partícula e viscosidade. Os lipossomas foram preparados como suspensões aquosas ou como géis viscosos usando um polímero acrílico. A avaliação da permeação foi realizada em células de Franz. Os resultados indicaram que a permeabilidade do nicotinato de metila é diretamente proporcional à concentração de fosfatidilcolina e inversamente proporcional ao tamanho e viscosidade dos lipossomas. A influência do tamanho dos lipossomas também foi avaliada por VERMA e colaboradores (2003a), em sistema *in vitro* com pele de abdômen humano, confirmando os achados de que o diâmetro das partículas é inversamente proporcional a permeação dos lipossomas.

Visando elucidar o mecanismo de transporte de substâncias hidrofílicas pelos lipossomas foi realizado outro estudo (VERMA *et al.*, 2003b). Para tanto, foram utilizados lipossomas contendo uma substância hidrofílica e fluorófora, a carboxifluoresceína (CF), cuja permeação foi medida em células de Franz, utilizando pele humana, em condições não oclusivas. Após aplicação e períodos de 6 e 12 h de incubação, a quantidade de CF contida na membrana epidérmica foi medida através de microscopia confocal comparando os dois tipos de sistemas avaliados: (a) formulações contendo lipossomas com CF encapsulada e adsorvida na superfície e (b) formulações cuja CF foi apenas adsorvida na superfície dos lipossomas. O sistema (a) possibilitou maior permeação de CF até o estrato córneo, indicando o efeito do

encapsulamento sobre a permeação da CF. Nenhuma fluorescência foi observada na epiderme viável.

Recentemente, FOČO e colaboradores (2005) investigaram o uso de lipossomas como carreadores de fosfato sódico de ascorbila, um antioxidante que pode ser utilizado para a prevenção dos danos cutâneos decorrentes da fotoexposição. Foram utilizados dois tipos de lipossomas multilamelares: (a) com lecitina de soja não hidrogenada e colesterol e (b) com lecitina de soja hidrogenada e colesterol. A permeação foi avaliada em células de Franz com epiderme de orelha de porco. Comparando a permeação de fosfato sódico de ascorbila a partir de dispersões contendo lipossomas versus a sua permeação a partir de solução aquosa, foi obtida uma permeação significativamente superior da substância contida nos lipossomas, de forma pouco dependente da composição lipídica (a) ou (b) dos mesmos.

### ***Nanopartículas poliméricas***

As nanopartículas poliméricas são sistemas carreadores de fármacos que apresentam diâmetro inferior a 1000 nm. O termo nanopartícula inclui as nanocápsulas (NC) e as nanoesferas (NE), as quais diferem entre si segundo a composição e organização estrutural. As nanocápsulas são constituídas por um invólucro polimérico disposto ao redor de um núcleo oleoso, podendo a substância veiculada estar dissolvida neste núcleo e/ou adsorvido à parede polimérica. Por outro lado, as nanoesferas, que não apresentam óleo em sua composição, são formadas por uma matriz polimérica, onde a substância veiculada pode ficar retida ou adsorvida (SCHAFFAZICK *et al.*, 2003; SOPPIMATH *et al.*, 2000). As nanopartículas, por serem constituídas por polímeros biodegradáveis, têm atraído maior atenção dos pesquisadores em relação aos lipossomas, devido a sua maior estabilidade e possibilidade de modulação do perfil de liberação das substâncias veiculadas (SCHAFFAZICK *et al.*, 2003; MÜLLER *et al.*, 2002).

Em alguns estudos, as NC foram introduzidas como carreadoras para substâncias utilizadas em cosméticos. JIMÉNEZ e colaboradores (2004a) realizaram um estudo comparando a permeação cutânea da substância fotoprotetora 4-

metoxicinamato de 2-etilexila (OMC) a partir de emulsões óleo em água (O/A) e água em óleo (A/O) contendo OMC livre ou encapsulado em NC de poli( $\epsilon$ -caprolactona). Foi utilizada para essa avaliação o método de difusão através de células de Franz com pele de porco e a concentração de OMC permeada foi analisada 3 e 24 h após a incubação com a formulação. Os resultados mostraram que a permeação de OMC através da pele é significativamente superior quando este é administrado na sua forma livre, sem estar associado às NC, independente do tipo de emulsão. A concentração de OMC administrado na sua forma livre permeada foi de  $127,8 \pm 22,8$  g/cm<sup>2</sup> (emulsão O/A) e de  $172,1 \pm 12,9$  g/cm<sup>2</sup> (emulsão A/O). Já a permeação de OMC contido nas NC foi de  $50,3 \pm 13,1$  g/cm<sup>2</sup> e de  $43,0 \pm 6,5$  g/cm<sup>2</sup> para as emulsões NC-O/A e NC-A/O respectivamente. A inclusão de OMC em NC diminuiu a permeação desse através da pele, uma vez que sua liberação é governada pela hidrofobicidade e cristalinidade do polímero constituinte das NC e pela lipofilicidade do OMC. Esse fato torna esse sistema carreador particularmente interessante, uma vez que justamente o que se deseja para os fotoprotetores, é que as substâncias que absorvem a radiação ultravioleta permaneçam na superfície da pele, apresentando mínima permeação. No caso das NC, outra vantagem decorre da cristalinidade do polímero constituinte da parede, tornando-as capazes de refletir e dispersar a radiação ultravioleta por si só, aumentando o grau de fotoproteção.

ALVAREZ-ROMÁN e colaboradores (2004) realizaram um estudo utilizando a microscopia confocal para visualizar a distribuição de nanopartículas de poliestireno não biodegradáveis e fluorescentes (diâmetros de 20 e 200 nm) através da pele de porco. As imagens de superfície revelaram que as nanopartículas de poliestireno acumularam-se preferencialmente nas aberturas foliculares, que a distribuição aumentou de forma tempo-dependente e, que, a localização folicular foi favorecida pelo tamanho de partícula menor. Esses resultados corroboraram com a hipótese de que quando se considera o transporte cutâneo de formulações particuladas, a rota de permeação através dos apêndices cutâneos pode representar um papel importante. Du Plessis e colaboradores (1994) sugeriram que o mecanismo de permeação folicular contribui para a liberação de substâncias a partir das nanoestruturas até estratos mais profundos da pele. Ainda nesse estudo, foi visualizado que a distribuição das partículas fluorescentes parece pontual e limitada à superfície do estrato córneo, sendo que nas regiões não foliculares não foi encontrada nenhuma

evidência de permeação dessas partículas, indicando que a permeação de substâncias ativas através da pele deve dar-se a partir da liberação dessas no estrato córneo.

### **Nanoemulsões**

Nanoemulsões (NE) consistem em dispersões óleo em água finamente divididas, cujo diâmetro goticular situa-se na faixa de 100 a 600 nm (BOUCHEMAL, 2004b). As NE apresentam algumas características que tornam seu uso em cosméticos interessante, tais como, maior fluidez em relação às outras emulsões e facilidade de absorção pela pele. Além disso, um estudo realizado com NE contendo fitoesfingosina demonstrou que sua aplicação é capaz de aumentar o grau de hidratação e elasticidade da pele (YILMAZ e BORCHERT, 2006).

Em 2000, FERNANDEZ e colaboradores realizaram um estudo no qual a benzofenona-3 foi veiculada em NE e sua penetração cutânea *in vitro* e *in vivo* foi avaliada. Foram utilizados, para fins comparativos, seis diferentes veículos, três solventes (óleo de coco, triglicerídios de ácido cáprico e caprílico e propilenoglicol) e emulsões O/A e A/O de diferentes diâmetros de partícula. Os estudos *in vitro* foram realizados em pele de orelha de porco e as medidas da concentração de benzofenona-3 permeada foram feitas 1, 2, 4 e 8 h após a incubação. Já a permeação *in vivo* foi avaliada pelo método de *stripping* e as amostras foram coletadas 30 min após a aplicação das formulações no antebraço dos voluntários. Os dois modelos de permeação apresentaram resultados semelhantes para os diferentes veículos. A concentração mais alta de benzofenona-3 na pele foi obtida com propilenoglicol e emulsões O/A. Ao contrário, os dois solventes oleosos, emulsão A/O e emulsão O/A liberaram as menores quantidades de substância fotoprotetora para a pele. Considerando esses resultados, é necessária a otimização destes sistemas visando uma aplicação com vistas à retenção na pele.

Em estudo recente, CAPPRA SILVA e colaboradores desenvolveram NE de uso tópico contendo genisteína (GEN), isoflavona da soja que atua na prevenção do envelhecimento cutâneo. As formulações foram compostas de GEN, lecitina de gema de ovo, triglicerídios de cadeia média (TCM) ou octildodecanol (ODD) e água.

Foi avaliada a permeação cutânea da GEN a partir das nanoemulsões em estudo realizado em células de difusão de Franz. O fluxo de GEN foi baixo e seguiu a seguinte ordem: intrínseco > ODD > TCM, indicando a influência do veículo sobre a permeação de genisteína. Os baixos valores de fluxo percutâneo e o fenômeno de acúmulo na estrutura cutânea apontaram para uma possível utilização das formulações estudadas tendo em vista sua aplicação cutânea (CAPPRA SILVA *et al.*, 2006).

### ***Nanopartículas lipídicas sólidas***

As nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) foram desenvolvidas no início dos anos noventa como um sistema carreador alternativo às emulsões, lipossomas e nanopartículas poliméricas (MÜLLER *et al.*, 2002). Comparadas aos lipossomas e emulsões, as nanopartículas poliméricas sólidas possuem algumas vantagens como a proteção das substâncias incorporadas frente à degradação química e mais flexibilidade em modular a liberação da substância ativa. Por outro lado, os lipossomas e as emulsões são constituídos por excipientes mais bem tolerados e podem ser facilmente produzidos em larga escala. Com a finalidade de unir as vantagens desses dois tipos de sistemas, as NLS foram produzidas pela substituição do núcleo oleoso líquido das emulsões por um lipídio sólido (MÜLLER *et al.*, 2002).

Entre as propriedades das NLS inclui-se o efeito oclusivo, ou seja, a formação de um filme na superfície da pele que reduz a perda transepidermica de água, melhorando o grau de hidratação da pele (WISSING e MÜLLER, 2003) e favorecendo a permeação de substâncias através da pele. Além disso, a elevada área superficial das NLS facilita o contato das substâncias encapsuladas com o estrato córneo (JENNING *et al.*, 2000a) e ainda, devido a sua matriz sólida, é possível a liberação controlada das substâncias, que pode ser muito interessante para ativos que são irritantes em altas concentrações (JENNING *et al.*, 2000b).

Como o retinol e seus análogos têm problemas de estabilidade e solubilidade, várias formulações foram desenvolvidas para melhorar essas características. Jennings e colaboradores (JENNING *et al.*, 2000a/b) usaram NLS para a encapsulação do

retinol e do palmitato de retinila. Os estudos realizados compararam dispersões de NLS de behenato de glicerila (diâmetro médio 224 nm) incorporadas em um hidrogel ou em um creme O/A com uma NE de núcleo oleoso constituído por triglicerídios de cadeia média (diâmetro de gotícula de 186 nm) quanto a sua influência na permeação de ativos através da pele. Em ambos os sistemas, foram veiculados retinol ou palmitato de retinila. Os estudos foram realizados em células de Franz com pele de porco, onde as concentrações dos bioativos foram medidas após 6 e 24 h. O fluxo de retinol a partir das duas formulações teve características diferenciadas, contínuo a partir das NE e aumentado quando a partir das NLS. Essas diferenças de fluxo influenciaram na permeação de retinol e palmitato de retinila através da pele. Após a aplicação das NLS, foram encontradas concentrações maiores tanto de retinol quanto de palmitato de retinila nas camadas mais superficiais da pele, enquanto as regiões mais profundas apresentaram baixos níveis dos mesmos, sendo verificada uma localização da substância ativa na superfície da pele. Esse efeito foi menos pronunciado para a liberação de substância ativa a partir das NE.

As NLS demonstraram a possibilidade de modular a liberação das substâncias veiculadas, que pode ser rápida ou controlada. Nas primeiras 6 h, as NLS de retinol apresentaram liberação controlada. Decorrido um período de tempo maior, 12-24 h, a taxa de liberação aumentou e foi até superior a das NE. Foi encontrada uma boa correlação entre as transições polimórficas ocorridas e o aumento na liberação das substâncias veiculadas. As transições polimórficas das NLS podem ser induzidas pela evaporação de água das suspensões e subsequente formação de gel ou por agregação em solução tamponante. Após a aplicação tópica das NLS, a água evapora da formulação e então, as NLS entram em contato com os eletrólitos presentes no filme superficial da pele, ocorrendo uma transição polimórfica, que leva a diminuição das regiões amorfas e cristalinas “defeituosas”, e conseqüente expulsão da substância veiculada. Como essa transformação pode ser controlada com misturas de tensoativos e, no caso de hidrogéis e emulsões O/A, com umectantes e espessantes, a taxa de liberação pode considerada um parâmetro ajustável (JENNING *et al.*, 2000a).

A permeação de componentes ativos na pele também foi estudada usando o *Tesa stripping test*- investigando a coenzima Q10 (MÜLLER e DINGLER, 1998). A

coenzima Q10 foi dissolvida em isopropanol, em parafina líquida ou aplicada como uma dispersão em NLS. O resultado do teste de *stripping* demonstrou a maior eficiência das NLS em promover a penetração da substância veiculada no estrato córneo.

Outra vantagem das NLS é o fato de que essas estruturas altamente cristalinas lipídicas podem atuar como fotoprotetoras. Além disso, a fixação de substâncias fotoprotetoras no interior da matriz sólida das NLS pode minimizar os efeitos colaterais que se devem a penetração da substância fotoprotetora na pele. WISSING e MÜLLER (2002) realizaram um estudo comparando duas diferentes formulações, NLS de palmitato de cetila e emulsão O/A (cujo núcleo oleoso é constituído por triglicerídios de cadeia média) como carreadoras para a substância fotoprotetora, oxibenzona. A influência do sistema carreador na taxa de liberação foi estudada *in vitro*, pelo método da célula de Franz e *in vivo*, através do método de *stripping*, investigando a permeação de substância através do estrato córneo localizado no antebraço. Foram utilizados sistemas contendo 5 e 10 % de oxibenzona e a permeação foi avaliada decorridas 8 h da aplicação das formulações. Foi demonstrado que a taxa de liberação da oxibenzona é dependente da formulação utilizada e pode ser diminuída de 30 a 60 % quando a mesma é veiculada em NLS. Em ambos os modelos, *in vitro* e *in vivo*, a oxibenzona foi liberada e permeou mais rapidamente e, em maior extensão, a partir das emulsões e a taxa de liberação mostrou-se dependente da concentração de oxibenzona presente na formulação. Os estudos demonstraram que os métodos *in vitro/in vivo* correlacionaram-se em alguma extensão.

## **Vigilância sanitária**

As ações promocionais e preventivas de saúde ocuparam lugar de destaque após as descobertas que identificaram os fatores determinantes dos sérios agravos que acometeram as populações ao longo da história da humanidade. O termo vigilância sanitária foi empregado para demarcar o campo da saúde pública, que tem como finalidade maior a proteção da saúde por meio da eliminação ou da redução do risco envolvido no uso e consumo de tecnologias, produtos e serviços e nas condições ambientais (LUCCHESI, 2001).

No Brasil, durante o período republicano, época que correspondeu a mudanças do capitalismo no país, as práticas sanitárias tornaram-se mais definidas, as normas foram substituídas por leis, dando ao Estado grande poder sobre a saúde da população (SOUTO, 2004). Posteriormente, a Lei 6360/76, que vigora até os dias atuais, passou a submeter às normas de vigilância sanitária os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, bem como os produtos de higiene, os cosméticos, perfumes, saneantes domissanitários e outros produtos (BRASIL, 1976).

A vigilância sanitária permaneceu muito tempo no país como um campo à margem da Saúde Pública, esquecido quanto à importância para a saúde da população. No contexto nacional de limitado desenvolvimento científico e tecnológico, e de atraso no processo de formação da cidadania, o desconhecimento ou a redução do valor da Vigilância Sanitária tem contribuído para um reduzido interesse dos meios acadêmicos em tomá-la como objeto de estudo. Obviamente, existem muitos estudos a respeito dos objetos de seu controle, razoável apropriação de conhecimentos de iatrogenias e sobre relações entre certas doenças e alguns produtos não diretamente ligados ao cuidado médico; contudo, esses estudos, em regra, não se reportam à Vigilância, deixando uma lacuna no conhecimento no campo científico, âmbito de práticas e até como atividade profissional (COSTA, 2004).

Contudo, existe um pensamento que vem crescendo a partir da década de 80 e que se fortalece no movimento pela conquista da cidadania. Diante da complexidade do mundo atual, marcado pelo desenvolvimento das tecnologias de informação, pela internacionalização da produção, circulação e consumo de bens e serviços e suas conseqüências macroeconômicas decorrentes da globalização da economia, dá-se, no país, o reconhecimento do direito à saúde e o crescimento da consciência social quanto à responsabilidade da sociedade em garantir ações básicas de saúde para todos; ações cujo conceito inclui, com efeito, aquelas do campo da vigilância sanitária (COSTA, 2004).

O Código de Defesa do Consumidor, regulamentado pela Lei 8078/90, estabelece como direitos básicos do consumidor a proteção, saúde e segurança contra riscos decorrentes do consumo de produtos ou serviços perigosos e nocivos e

o direito à informação clara sobre os produtos e serviços. Esse código destaca as quatro dimensões inerentes à prática da vigilância sanitária: a dimensão política, a dimensão ideológica, a dimensão tecnológica e a dimensão jurídica (BRASIL, 1990a). Em obediência ao mandamento constitucional, o Poder Público regulou, por meio de leis nacionais, o sistema nacional de vigilância sanitária (BRASIL, 1999a). A instituição do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária foi, portanto, uma decorrência lógica da obrigação de o Estado executar ações e prestar serviços destinados a eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde.

A vigilância sanitária está inscrita na Constituição como uma das competências do Sistema Único de Saúde (SUS), necessárias ao alcance da saúde como um direito. A Lei 8080/90, que regulamentou o SUS, define Vigilância Sanitária como “um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir, ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse à saúde: abrangendo: I - o controle de bens de consumo que, direta ou indiretamente, se relacionem com a saúde, compreendidas as etapas e processos, da produção ao consumo; e II - o controle da prestação de serviços que se relacionem direta ou indiretamente com a saúde” (Art. 6º, §1º) (BRASIL, 1990b).

A Lei 9782/99 criou a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que passou a assumir o papel de coordenação das atividades de vigilância sanitária, com o objetivo de regulamentar e executar as ações de abrangência nacional. Conforme o artigo 6º, a Agência tem por finalidade institucional promover a saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e fronteiras (BRASIL, 1999a).

Os múltiplos pontos de contato com o sistema produtivo situam a Vigilância Sanitária como ação de saúde de caráter corretivo e preventivo, no campo de regulação das ações sociais de produção (SOUTO, 2004). No século XXI as práticas sanitárias ainda operam na direção do controle do risco sanitário, tomando dimensões peculiares adequadas à complexidade da organização social contemporânea.

No âmbito da vigilância sanitária, regular em defesa da população, acima dos interesses de mercado e Estatais, constitui-se num dos maiores desafios à proteção da saúde. Ao processo de ponderar as alternativas políticas e selecionar as ações regulatórias mais apropriadas de acordo com os resultados de avaliação de risco e implicações sociais, econômicas e políticas dá-se o nome de “gerenciamento de risco” (LUCCHESE, 2001). Pode-se definir por risco “a probabilidade de que um evento adverso ocorra” (KENNEDY INSTITUTE OF ETHICS, 1995) e por avaliação de risco “o processo pelo qual o risco é determinado” (LUCCHESE, 2001).

O termo *risco* passou a aparecer no Código Nacional de Saúde de 1961. Com referência inicial viesada (riscos da saúde), o texto insere o termo em noção de possibilidade de evento danoso à saúde. Em documentos mais recentes, a noção de *risco* generalizou-se nas normas, a exemplo do Artigo 196 da Constituição Federal, quando proclama que “a saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do *risco* de doença e de outros agravos...”; na definição de Vigilância Sanitária contida na Lei Orgânica da Saúde, como “um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde...”; ou nas competências da União definidas na Lei nº 9782/99 que, entre outras, deve “atuar em circunstâncias especiais de *risco* à saúde” e nas incumbências da ANVISA que, entre outras, deve “regulamentar, controlar e fiscalizar os produtos e serviços que envolvem risco à saúde pública” (COSTA, 2004).

A análise do risco deve ser sucedida do seu gerenciamento e comunicação (SCCNFP, 2003a). Existem inúmeras críticas, provenientes principalmente de instituições de defesa do meio ambiente, em relação à avaliação e à gerência do risco, que têm sido feitas na estreita moldura da relação risco-benefício calculado apenas em termos biológicos, limitando a discussão a uma análise quantitativa e probabilista de controle dos riscos previamente estabelecidos, em lugar de uma visão mais completa, em que os objetivos incluam perspectivas de longo prazo, modelos produtivos sustentáveis, questões culturais, sociais e éticas, ou seja, que incorporem certa exegese da tecnologia e da cadeia produtiva (LUCCHESE, 2003).

A ciência tem um papel privilegiado na assessoria das decisões tomadas, no sentido de prever e avaliar os riscos gerados pelas novas tecnologias, e na arbitragem das disputas que se estabelecem em torno dos questionamentos a tais decisões (PELAEZ, 2004). De acordo com o Instituto de Pesquisa em Saúde do Canadá (CIHR), a “pesquisa é essencial para a construção de um sistema de saúde sustentável, inovador e custo-efetivo” (CFHCC, 2002). O Informe Final da Comissão que trata do Futuro nos Cuidados em Saúde recomenda o estabelecimento de um elo entre os conhecimentos das organizações governamentais ou não, cientistas, acadêmicos, indústrias e comunidade e a disseminação, através dos sistemas de saúde, da cultura de decisões inovadoras e fundamentadas em evidências científicas.

O Gerenciamento Eficiente de Risco é uma das cinco iniciativas que compõem o Plano Estratégico da FDA (EFFICIENT, 2005), cujas metas são: criar um processo de revisão das novas tecnologias antes da sua entrada no mercado, rápido, custo-efetivo e de qualidade; inspecionar o processo de manufatura desses produtos, garantir a segurança dos consumidores e desenvolver estratégias que identifiquem a melhor maneira de controle dos riscos e otimizem a tomada de decisão por parte das autoridades regulatórias. A FDA procura pactuar a sua atuação buscando assegurar a saúde da população, contudo, sem retardar a comercialização de novos produtos, o que desestimularia o desenvolvimento tecnológico.

A análise e gerenciamento do risco têm notória relação com o sistema de vigilância sanitária, pela função que este desempenha de regulamentação e controle. Entretanto, o processo de regulação deve ser entendido em suas diferentes dimensões, incluindo os limites do conhecimento científico na avaliação dos riscos e impactos ambientais da inovação; os riscos de captura do órgão regulador pelos agentes regulados; o grau de democratização das instituições no compartilhamento de informações e na disposição de se submeter a avaliações externas e públicas; os custos envolvidos na implementação de programas de avaliação de riscos e de monitoramento de efeitos de longo prazo; as estratégias de gestão dos recursos, via de regra, escassos, para a implementação desses programas e as conseqüências econômicas e sociais da introdução de novas tecnologias na medida em que a assunção de novos riscos deveria implicar em um trabalho maior de conscientização e de vigilância coletiva (PELAEZ, 2004).

A evolução do conceito de saúde pública indica, primeiramente, a afirmação do princípio da precaução como um dever do Estado (DALLARI e VENTURA, 2002). Um sistema regulatório flexível e baseado em evidências científicas beneficia e protege os consumidores, os trabalhadores, a indústria e o meio ambiente, e também gera confiança pública nas novas tecnologias (RSRAE, 2004).

### **Avaliação da segurança dos produtos nanocosméticos**

A avaliação da segurança dos produtos nanocosméticos é baseada em suas matérias-primas, que devem ser avaliadas através de testes toxicológicos (SCCNFP, 2003a). De fato, não existe atualmente uma diferenciação na avaliação da segurança de cosméticos ou nanocosméticos. Dessa forma, os produtos cosméticos devem ser formulados com matérias-primas referenciadas, garantindo uma margem de segurança entre o nível de risco e o nível de uso do produto, informando o consumidor da maneira mais clara possível, a fim de prevenir o uso inadequado do produto e adotando Boas Práticas de Fabricação e Controle.

Devido à diversidade, o risco dos produtos cosméticos deve ser avaliado caso a caso e os seguintes parâmetros devem ser considerados:

- Condições de uso: categoria do produto e proposta de uso, modo de uso, quantidade de produto consumida por aplicação, frequência de uso, duração do contato, área e superfície de aplicação, público alvo e advertências e restrições de uso;
- Composição do produto: fórmula qualitativa, concentração dos ingredientes, dados toxicológicos dos ingredientes, existência de restrições e/ou regulação específica para alguns ingredientes, possíveis interações entre os ingredientes, observação de margem de segurança para os ingredientes considerados mais críticos.;
- Histórico e conhecimento do produto: dados referentes ao produto e a produtos semelhantes (experimentais, de banco de dados ou de literatura).

De maneira geral, deve-se considerar que, na grande maioria dos casos, o risco sistêmico é avaliado a partir de dados relativos às matérias-primas. Ao contrário, as reações de irritação estão relacionadas às concentrações de uso no produto final e sua formulação cosmética. Entre estas suas situações extremas, o risco de alergia pode decorrer tanto em função dos ingredientes quanto do produto final; na realidade a reação é basicamente atribuída a algum ingrediente cuja reatividade pode ser desencadeada ou potencializada pela fórmula do produto acabado (ANVISA, 2003).

Os componentes de produtos cosméticos podem ser substâncias químicas isoladas; misturas de substâncias químicas, tais como os extratos, que podem ser de origem vegetal ou animal; ou associação de ingredientes, como por exemplo, as fragrâncias. Para qualquer ingrediente é desejável a disponibilização dos seguintes dados: nome comercial; codificação *International Nomenclature of Cosmetic Ingredient* (INCI); número *Chemical Abstracts Service* (CAS) ou *European Inventory of Existing Chemical Substances* (EINECS); especificações físico-químicas, microbiológicas e de estabilidade; método de identificação, restrição de uso e condições particulares de estocagem e manuseio; concentração de uso indicada pelo fornecedor; restrições regulamentares de uso; outros usos e dados toxicológicos (ANVISA, 2003).

Vários compêndios podem ser utilizados para a obtenção de informações acerca dos ingredientes utilizados em produtos cosméticos. Entretanto, nem todos fornecem o mesmo conhecimento sobre o risco de uso. Algumas listas apresentam a indicação de uso do ingrediente e, algumas vezes, informações quanto às suas restrições. É o caso, por exemplo, do INCI, do Inventário Publicado pela Comissão Européia e da *International Fragrance Association (IFRA) index* divulgada e preconizada no Brasil pela Associação Brasileira das Indústrias de Óleos Essenciais, Produtos Químicos Aromáticos, Fragrâncias, Aromas e Afins, ABIFRA (utilizado para fragrâncias) (ANVISA, 2004). Outras listas trazem informação toxicológica de ingredientes com relação ao uso cosmético. É o caso, por exemplo, do *Cosmetic Ingredient Review* (CIR) e das opiniões dadas pelo Comitê Científico de Cosmetologia da União Européia (*Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Foodstuff intended for Consumers- SCCNFP*) (ANVISA, 2003).

O programa do CIR foi criado em 1976 pela *Cosmetics, Toiletry and Fragrance Association* (CTFA), contando com o apoio da FDA e da *Consumer Federation of América* (CFA). O CIR realiza revisões independentes para avaliar a segurança dos ingredientes utilizados em cosméticos. Entretanto, alguns ingredientes são excluídos das revisões do CIR, como é o caso dos ingredientes constituintes de fragrâncias, que são revisados pelo Research Institute for Fragrance Materials (RIFM) e IFRA. Ingredientes especificamente regulados pela FDA, como os corantes, também são excluídos das revisões do CIR (BERGFELD *et al.*, 2005).

Além da avaliação dos componentes utilizados, devemos lembrar que a fórmula do produto também pode interferir na sua segurança, uma vez que, pode facilitar a absorção total ou parcial dos ingredientes, sendo responsável, também, por possíveis sinergismos, resultantes da associação de ingredientes (ANVISA, 2003). Contudo, as propriedades físicas, químicas e físico-químicas dos produtos nanocosméticos diferem de maneira significativa dos cosméticos convencionais. Os cientistas apontam como os dois principais problemas relacionados à toxicidade das nanopartículas, o seu tamanho e a sua forma ou funcionalização. As substâncias presentes na superfície das nanopartículas também interferem na sua toxicidade, pois podem influenciar na deposição das partículas no organismo (4<sup>TH</sup> NANOFORUM REPORT. Parte 3, 2005).

As mesmas razões que fazem com que os nanocosméticos sejam tecnologicamente interessantes fazem com que representem uma nova categoria de substâncias potencialmente tóxicas. Se por um lado existem pesquisas relacionadas aos efeitos tóxicos das nanopartículas inaladas, muito pouco se sabe a respeito da exposição cutânea e suas conseqüências biológicas. A maioria dos estudos acerca da penetração de nanopartículas através da pele refere-se à absorção de fármacos. As publicações não indicam claramente se as nanopartículas absorvidas através da pele são capazes de entrar no sistema circulatório. Alguns autores acreditam que diferentes tipos de nanopartículas possuam também diferentes propriedades toxicológicas e que a capacidade de penetração dependa do tipo e das propriedades de superfície das partículas e também do ponto de contato. Algumas publicações evidenciam que as partículas finas e ultrafinas são capazes de translocação através do estrato córneo ou dos folículos pilosos (POET e McDOUGAL, 2002).

Para os estudos de avaliação de risco, é necessário determinar se a penetração das substâncias através da pele é suficiente para causar toxicidade local ou sistêmica (POET e McDOUGAL, 2002). Os estudos atualmente disponíveis acerca da avaliação de risco das nanopartículas apresentam resultados controversos, gerando polêmica. Isso pode ser exemplificado pelos estudos sobre a segurança de uso das nanopartículas de óxidos metálicos, como o óxido de zinco e dióxido de titânio, que têm sido utilizados em filtros-solares. Em 2005, Menzel e colaboradores da *Leipzig University* realizaram experimentos em pele de porcos e verificaram que as nanopartículas de  $\text{TiO}_2$  tem a capacidade de penetrar através do estrato córneo para o estrato granuloso. Existe a hipótese de que, ao penetrar através da pele, as nanopartículas podem facilitar a produção de moléculas reativas e/ou alergênicas, causando danos às células (4<sup>TH</sup> NANOFORUM REPORT. Parte 3, 2005).

Contudo, outros autores demonstraram que o dióxido de titânio contido nos protetores solares fica depositado no estrato córneo, não podendo ser detectado nas camadas mais profundas da pele através de microscopia eletrônica (SCHULZ et al., 2002). Em 2004, Hanlon e colaboradores realizaram estudos para investigar se o tamanho das partículas influenciava a penetração de ZnO através da pele. Foram testadas partículas de óxido de zinco de 1000 e 20 nm suspensas em um creme ou em um agente permeante (etanol), sendo analisados os níveis de zinco nos tecidos cutâneos através de avaliação histológica. Não houve permeação do ZnO quando esse foi aplicado em creme, independente do tamanho das partículas, contudo, o ZnO veiculado em etanol permeou através da pele independente do tamanho das partículas, indicando que, para o ZnO, esse parâmetro não interferiu na permeação. Por outro lado, o Comitê Científico de Cosméticos e Produtos Não Alimentares da União Européia concluiu, com base em estudos *in vitro* realizados com nanopartículas de óxido de zinco, que essa substância associada à fotoestimulação pode apresentar propriedades clastogênicas, aneugênicas e induzir danos no DNA (SCCNFP, 2003b).

O Comitê Científico de Produtos de Consumo da União Européia decidiu, em 2005, rever as opiniões anteriormente publicadas, que apontavam para a segurança do uso do dióxido de titânio e óxido de zinco em filtros solares, dado que as opiniões anteriores baseavam-se em estudos realizados com essas substâncias em seu

tamanho de partícula habitual e, entretanto, esses óxidos quando micronizados encontram-se com diâmetro reduzido de aproximadamente 200 nm. Nesse caso, o Comitê considera que são necessárias maiores informações para garantir a segurança de uso, devendo existir um dossiê de segurança que inclua os possíveis mecanismos de permeação cutânea da substância e exposição sistêmica dessas substâncias (SCCP, 2005). Teoricamente, os riscos da exposição dérmica às nanopartículas podem ser relacionados tanto a sua permeação local quanto a sua absorção para a circulação sistêmica, entretanto, não existe evidência significativa de que esta última ocorra (SCENIHR, 2006).

O relatório da Royal Society / Royal Academy of Engineering, publicado em julho de 2004, recomenda uma revisão dos regulamentos para as nanopartículas e o tratamento destas como entidades químicas novas (RSRAE, 2004). Embora existam dificuldades na regulação da nanotecnologia, urgem medidas específicas a fim de evitar a ocorrência de eventos adversos decorrentes do seu uso de maneira inadequada e/ou exposição crônica. Apesar da incerteza atual acerca do risco representado pelas nanoestruturas e da complexidade da sua avaliação, tem-se a certeza da necessidade de maiores pesquisas para a obtenção de dados sobre o potencial de toxicidade dessas partículas. Uma análise recente das pesquisas sobre os possíveis riscos das nanoestruturas para o meio-ambiente, sua segurança de uso e impacto sobre a saúde indicou que iniciaram-se uma série de estudos para avaliar as potenciais consequências da utilização dessas estruturas. Estão listados, no Wilson Center, 53 projetos nos EUA, 12 no Canadá, 9 no Reino Unido, 8 na União Européia, 2 em Taiwan e 1 na Alemanha (MAYNARD, 2006).

Em 2006, o Comitê Científico de Riscos para a Saúde Emergentes e Recentemente Identificados, publicou uma opinião a respeito das Metodologias existentes apropriadas para avaliação do risco das nanotecnologias orientando sobre os critérios que devem ser considerados para a avaliação desses produtos, que incluem: a avaliação das propriedades químicas e físicas desses sistemas, as possíveis interações entre os sistemas nanoparticulados, as possíveis interações entre as nanoestruturas e os sistemas biológicos (SCENIHR, 2006).

## Aspectos regulatórios

Na Europa, os produtos cosméticos e de higiene pessoal não são sujeitos a autorização prévia de colocação no mercado, devendo ser apenas notificados às autoridades competentes. A colocação no mercado é da responsabilidade do fabricante ou do importador, competindo aos órgãos regulatórios e as autoridades competentes a regulação. Em muitos países, da Ásia, Mercosul e Comunidade andina, o modelo regulatório muito semelhante ao da Europa (RPA REPORT, 2004).

Nos Estados Unidos, a faixa de produtos classificados como cosméticos é mais estreita do que a utilizada pela Europa e pelo Brasil. Produtos como filtro-solares, anti-perspirantes e os anti-acneicos são considerados medicamentos de venda livre, *Over-the-counter* (OTC drug). Para os produtos de menor risco, classificados como cosméticos, existem poucas restrições quanto aos ingredientes e não são necessários muitos testes de segurança (RPA REPORT, 2004). No caso dos OTC, é necessária a aprovação do produto anteriormente a sua entrada no mercado. As substâncias ativas presentes nos OTC devem atender ao disposto em monografias específicas para o seu uso e qualquer nova substância a ser adicionada deve ser submetida à análise. As monografias dessas substâncias contêm restrições de uso, especificações e advertências de rotulagem. Os rótulos dos produtos devem conter o nome das substâncias ativas, de acordo com a designação na Farmacopéia Americana, seguida pelo nome das outras substâncias presentes na composição do produto. As indústrias fabricantes de OTC devem cumprir obrigatoriamente com as Boas Práticas de Fabricação (RPA REPORT, 2004).

No Brasil, a regulação sanitária dos produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes abrange a fiscalização dos mesmos desde a sua fabricação e distribuição até seu consumo e uso seguro pela população. São considerados Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, as 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 (BRASIL, 2005a).

Atualmente, a regulação dos produtos cosméticos está entre as atribuições da ANVISA (BRASIL, 1999a). Conforme o disposto nas Leis nº 6.360, de 23 de setembro de 1976 (BRASIL, 1976) e nº 6.480, de 1º de dezembro de 1977 (BRASIL, 1977c) e nos Decretos nº 79.094, de 05 de janeiro de 1977 (BRASIL, 1977a), nº 83.239, de 06 de março de 1979 (BRASIL, 1979), e nº 3.961, de 10 de outubro de 2001 (BRASIL, 2001a), os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos devem ficar sujeitos à vigilância sanitária. De acordo com a Lei nº 6.437, de 24 de agosto de 1977 (BRASIL, 1977b), o não cumprimento do disposto nessas regulamentações configura infração à legislação sanitária federal, devendo obedecer às sanções respectivas. Além disso, o Código de Proteção e Defesa do Consumidor também obriga os produtos a cumprirem certos requisitos de qualidade (BRASIL, 1990a).

Para fabricar ou importar produtos cosméticos, as empresas devem possuir Autorização de Funcionamento na ANVISA (BRASIL, 1996b) para as atividades e classes de produtos que deseja comercializar e devem possuir Licença junto à Autoridade Sanitária competente. O cumprimento das Boas Práticas de Fabricação e Controle (BRASIL, 1997; BRASIL, 2001c) será verificado no estabelecimento produtor e/ou importador mediante inspeção realizada pela Autoridade Sanitária competente.

Os produtos cosméticos são classificados em grau de risco 1 e 2, conforme o disposto nas Resoluções RDC nº 211 e RDC 343, de 14 de julho de 2005 (BRASIL, 2005a e 2005d). Produtos Grau 1 são aqueles que se caracterizam por possuírem propriedades básicas ou elementares, cuja comprovação não seja inicialmente necessária e não requeiram informações detalhadas quanto ao seu modo de usar e suas restrições de uso, devido às características intrínsecas do produto, fazendo parte batom labial, brilho labial, *blush/rouge* (sem finalidade fotoprotetora), condicionador/creme rinse/enxaguatório capilar (exceto os com ação antiqueda, anticaspa e/ou outros benefícios específicos que justifiquem comprovação prévia), demaquilante, dentifrício (exceto os com flúor, os com ação antiplaca, anticárie, antitártaro, com indicação para dentes sensíveis e os clareadores químicos),

depilatório mecânico/epilatório, etc. Os Produtos Grau 2 são aqueles que possuem indicações específicas, cujas características exigem comprovação de segurança e/ou eficácia, bem como informações e cuidados, modo e restrições de uso. Dentre os produtos de grau 2, podem ser citados água oxigenada 10 a 40 volumes (exceto os produtos de uso medicinal), antitranspirante axilar, antitranspirante pédico, ativador/ acelerador de bronzeado, bronzeador, etc, conforme mencionado na lista indicativa "LISTA DE TIPOS DE PRODUTOS DE GRAU 2" estabelecida no item "II" do Anexo II da RDC 211/05. Os critérios para esta classificação foram definidos em função da probabilidade de ocorrência de efeitos não desejados devido ao uso inadequado do produto, sua formulação, finalidade de uso, áreas do corpo a que se destinam e cuidados a serem observados quando de sua utilização.

Os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes devem possuir na sua composição somente ingredientes que estejam de acordo com as Listas de Ingredientes adotadas pela autoridade regulatória brasileira. A Resolução nº 79, de 28 de agosto de 2000 estabelece a Lista de Corantes de uso permitido em produtos cosméticos (BRASIL, 2000); a RDC 48/2006, que revogou o Anexo VI da Resolução nº 79 e estabelece a Lista Negativa, de substâncias cujo uso é proibido em produtos cosméticos (BRASIL, 2006a); a Resolução - RDC nº 47, de 16 de março de 2006, que estabelece a Lista de Filtros Ultravioletas Permitidos (BRASIL, 2006b) e a Resolução - RDC nº 162, de 11 de setembro de 2001, que revogou o Anexo II da Resolução nº 79 e estabelece a Lista de Conservantes Permitidos para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes (BRASIL, 2001d).

No Brasil, os produtos cosméticos devem ser notificados ou registrados na ANVISA, anteriormente a sua comercialização. Após a publicação da RDC 343 (BRASIL, 2005d), os Produtos de Higiene Pessoal Cosméticos e Perfumes de Grau 1 não mais são objeto de análise, mas devem ser notificados obrigatoriamente por meio do Sistema de Atendimento e Arrecadação Eletrônicos, previamente à colocação do produto no mercado. O preenchimento dos formulários eletrônicos contemplará, dentre outras, as seguintes informações: dados gerais do produto; número identificador do produto; fórmula quali-quantitativa, função e bibliografia ou referência dos ingredientes; finalidade, modo de uso, especificações organolépticas, físico-químicas, microbiológicas e resumo dos dados de estabilidade do produto acabado;

data prevista para lançamento do produto no mercado; Termo de Responsabilidade; texto de rotulagem das embalagens e folhetos de instrução; projeto de arte final do produto; Certificado de Venda Livre ou de Livre Comercialização do produto importado; fórmula do produto importado consularizada. Para serem Notificados, os Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, classificados como Grau 1 obedecendo aos seguintes critérios: não conter substâncias da Lista Restritiva (BRASIL, 2005b), que são específicas para produtos classificados como de Grau 2, excetuando-se os casos em que a presença da substância na formulação não altera a finalidade do produto e não descaracteriza sua classificação como de Grau 1; não conter substâncias da Lista de Filtros Ultravioletas (BRASIL, 2001c) para a proteção da pele contra os efeitos danosos dos raios solares, uma vez que a presença dessas substâncias caracteriza produto de Grau 2; Não conter substâncias da Lista Negativa, conforme estabelecido na legislação vigente (BRASIL, 2000); Atender ao disposto nos Pareceres Técnicos da Câmara Técnica de Cosméticos, CATEC; não conter indicações e menções terapêuticas, nem denominações e indicações que induzam a erro, engano ou confusão quanto à sua procedência, origem, composição, finalidade ou segurança (BRASIL, 2005a).

Os produtos cosméticos de grau de risco 2 são submetidos à análise documental anterior a sua comercialização, devendo apresentar diferentes documentos, de acordo com seu risco sanitário (BRASIL, 2005a). Para o registro são observadas, além das informações requeridas para os produtos de Grau 1, testes de estabilidade (guia de estabilidade) e microbiológicos (BRASIL, 1999b) do produto e os testes de segurança e eficácia específicos requeridos por sua finalidade de uso (BRASIL, 2005a). Com o objetivo de orientar fabricantes sobre como assegurar a eficácia e a segurança dos produtos, a ANVISA lançou o Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos e o Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos (ANVISA, 2003; 2004). Entretanto, é considerado de inteira responsabilidade do fabricante, do importador ou do responsável pela colocação do produto no mercado, garantir sua segurança para os consumidores nas condições normais ou razoavelmente previsíveis de uso.

Alguns produtos possuem regulamentos específicos, obedecendo a critérios para registro. Assim, produtos de uso infantil devem obedecer ao disposto na RDC 38/01 (BRASIL, 2001b), protetores solares devem atender ao estabelecido pela RDC

237/02 (BRASIL, 2002), produtos de higiene oral indicados para hipersensibilidade dentinária apresentam dizeres de rotulagem obrigatórios devem atender ao estabelecido pela RDC 213/03 (BRASIL, 2003b); produtos absorventes higiênicos destinados ao asseio corporal ficam sujeitos às normas e Requisitos Técnicos determinados pela Portaria nº 1.480, de 31 de dezembro de 1990 (BRASIL, 1991), escovas dentais devem obedecer aos requisitos técnicos da Portaria nº 97, de 26 de junho de 1996 (BRASIL, 1996a). As mercadorias importadas apresentam um Regulamento Técnico específico (BRASIL, 2003a) que devem atender para fins de vigilância sanitária. Além disso, de acordo com a RDC 211/05, devem apresentar alguns documentos adicionais para o seu registro, como o Certificado de Livre Comercialização outorgado pela Autoridade Sanitária ou por Organismos Oficialmente Reconhecidos no país de origem e a Fórmula do produto importado consularizada (BRASIL, 2005a).

Produtos que contém em sua composição substâncias contidas nos Pareceres da CATEC devem seguir ao disposto nesses. Assim existem exigências especiais para o registro de produtos contendo mentol, uréia, retinóides, DMAE, vitamina C, salicilato de metila, nicotinato de metila, alfa-hidróxi-ácidos, cânfora, sais de potássio, nitrato, citrato e cloreto, fosfatidilcolina, metilxantinas. Os pareceres da CATEC também fazem recomendações quanto aos testes necessários para o registro de produtos para peles sensíveis, hipoalergênicos, destinados à higiene íntima, destinados ao clareamento de pêlos (CATEC, 2006). Além disso, os Pareceres da CATEC recomendam proibições, que podem ser relacionadas ao uso de determinadas substâncias, tais como óleo de cadê, PVPI, finasterida e ácido azelaico ou à utilização de algumas indicações, consideradas impróprias para produtos cosméticos, como seborréia, manchas, rachaduras nos pés, podendo versar também sobre outros assuntos de interesse.

Após a introdução dos produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes no mercado, eles são monitorados e sujeitos à inspeção (BRASIL, 1997). Mais recentemente, foi instituída pela ANVISA, a obrigatoriedade de implementação por parte das empresas de um Sistema de Cosmetovigilância (BRASIL, 2005c) iniciando-se a construção de um banco de dados relacionados à ocorrência de eventos adversos relacionados ao uso de produtos cosméticos.



Com o intuito de atingir os objetivos propostos para este estudo, optou-se, ao longo deste trabalho, por uma pesquisa do tipo exploratório-descritiva. A pesquisa exploratória, segundo Gil (2002), tem como objetivo proporcionar maior familiaridade com o problema, com vistas a torná-lo mais explícito ou a construir hipóteses. Esta pesquisa propicia ainda o aprimoramento de idéias ou a descoberta de intuições. A pesquisa descritiva tem como principal objetivo a descrição de determinadas características de determinada população ou fenômeno, ou então, o estabelecimento de relações entre variáveis.

Em uma primeira etapa, foi realizada uma consulta da literatura técnico-científica da área em diferentes bancos de dados (especialmente pubmed e sciencedirect), bem como em diversos sítios na *internet* utilizando-se as seguintes palavras-chave: nanoemulsions and cosmetics, nanoparticles and cosmetics, nanocapsules and cosmetics, submicron emulsions and cosmetics, liposomes and cosmetics, nanoemulsions and retinyl palmitate/ ascorbyl palmitate/ caffein, nanoparticles and retinyl palmitate/ ascorbyl palmitate/ caffein, nanocapsules and retinyl palmitate/ ascorbyl palmitate/ caffein, submicron emulsions and retinyl palmitate/ ascorbyl palmitate/ caffein, liposomes and retinyl palmitate/ ascorbyl palmitate/ caffein. A busca foi realizada no período compreendido entre fevereiro de 2006 e outubro de 2006.

A metodologia utilizada para reunir as informações necessárias para a descrição do perfil da indústria de cosméticos de base nanotecnológica seguiu três etapas distintas. Inicialmente, foi realizada uma busca no banco de dados da ANVISA visando verificar as empresas da área de cosméticos com Autorização de Funcionamento de Empresas (AFE), seguido da busca por categoria de autorização. Paralelamente, foi solicitada a Associação Brasileira das Indústrias de Produtos de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos (ABHIPEC), dados relativos ao número de empresas cadastradas na associação. Por fim, foi consultado o Anuário Brasileiro de Informação Cosmética (ABI Cosmética, 2006), uma publicação da editora Cusman, que lista periodicamente as indústrias de produtos cosméticos.

A busca dos produtos de base nanotecnológica disponíveis no mercado nacional foi realizada através de uma pesquisa na *Internet*, utilizando-se do sítio das empresas da área de cosméticos. A lista das empresas da área de cosméticos utilizada para a busca foi aquela divulgada no Anuário Brasileiro de Informação Cosmética ABI COSMÉTICA (2006). Esse anuário apresenta os sítios das empresas na *Internet*, bem como endereço eletrônico das mesmas. Foi considerado critério de inclusão dos produtos a menção de existência de alguma nanoestrutura na sua composição e a destinação dos mesmos para aplicação tópica sobre a pele.

Na busca foram considerados produtos cosméticos de base nanotecnológica, aqueles que mencionaram em sua composição, texto de rotulagem e/ou prospecto informativo o termo nano e/ou nanotecnologia, ou ainda, a menção de presença de nanoestruturas de nomenclatura usual, como por exemplo, lipossomas, nanopartículas, nanoesferas, nanocápsulas, nanoemulsões. Foi considerado critério de exclusão a menção de existência de partículas de diâmetro micrométrico, tais como as microesferas, as microcápsulas, as micropartículas e as talasferas (ZUCCHETTI *et al*, 2005), entre outras.

Dentre os produtos cosméticos de base nanotecnológica disponíveis no mercado nacional, foi selecionada uma amostra representativa dos diferentes tipos de nanoestruturas para análise. Essa seleção foi realizada com base no tipo de nanoestrutura presente, buscando incluir todos os diferentes tipos; a categoria de produto no qual as nanoestruturas estavam contidas, procurando englobar categorias diversas e, a empresa produtora, selecionando empresas de diferentes perfis. Dessa forma, acreditamos que a amostragem tomada tenha sido válida.

Na seqüência, foi realizado um estudo experimental através de espalhamento de luz dinâmico (Zetasizer<sup>®</sup> nano- ZS modelo ZEN 3600, Malvern, EUA) com o objetivo de detectar a presença de nanoestruturas com diâmetros compatíveis aos descritos na literatura para os sistemas em questão. Para tal, realizou-se uma diluição de 1000 vezes dos diferentes produtos empregando-se água previamente filtrada em membrana hidrofílica (1,2  $\mu\text{m}$ , Millipore). Os resultados correspondem a média de três determinações do mesmo produto preparadas em triplicata.

Em uma última etapa, foi avaliada a composição das nanoestruturas selecionadas a partir das informações constantes na rotulagem dos produtos a fim de identificar as matérias-primas constituintes dos mesmos. Após a identificação qualitativa das matérias-primas, foi realizada uma pesquisa bibliográfica buscando avaliar a sua segurança de uso em produtos cosméticos. Desta forma, as matérias-primas utilizadas na fabricação dos nanocosméticos foram consideradas os elementos-chave para a análise dos dados. Para tanto, foi realizada uma busca na literatura científica de informações relativas à segurança das matérias-primas utilizadas na preparação dos produtos nanoestruturados. De fato, a avaliação da segurança das matérias-primas foi realizada a partir das informações constantes em bases de dados de referência em toxicologia, principalmente a TOXNET (TOXNET, 2006) ligada a *United States National Library of Medicine*. Os parâmetros utilizados como referência para a avaliação da toxicidade foram:

- o número de registro CAS (Chemical Abstracts Service) da substância e sua massa molar;
- as características físico-químicas da substância, principalmente o coeficiente de partição *n*-octanol/água, log P (octanol/água);
- a dose letal, DL50, da substância, ou seja, a dose única de uma substância química capaz de matar 50 % de uma população de organismos vivos submetida ao estudo (TOXICOLOGY TUTOR, 2005);
- o fato de a substância constar e estar classificada em Listas Específicas Regulatórias de Autoridades Sanitárias Nacionais e Internacionais e/ou Pareceres da Câmara Técnica de Cosméticos da ANVISA (CATEC) e do Comitê Científico de Avaliação de Produtos Cosméticos da União Européia (SSCNFP), a avaliação do Comitê de Revisão de Ingredientes de uso cosmético (CIR), quando disponível ou ainda se a substância já se encontrava classificada como mutagênica, carcinogênica e/ou teratogênica.

Dentro desse contexto, foi considerada a possibilidade das matérias-primas sob análise oferecerem algum tipo de risco à saúde humana quando veiculadas em nanocosméticos.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

---

## **Perfil da indústria de cosméticos de base nanotecnológica**

A produção industrial de nanocosméticos está mundialmente inserida na indústria de cosméticos convencionais, constituindo, de maneira geral, uma linha de produtos diferenciados de base nanotecnológica. Essa indústria é usualmente classificada como sendo um segmento da química, juntamente com perfumaria, higiene pessoal e limpeza. Na última década, esses segmentos representaram mais de 12 % da produção da indústria química mundial (GARCIA e FURTADO, 2002).

A participação da produção de cosméticos e dos outros segmentos afins na indústria química apresenta variações de acordo com a região analisada. No caso da Europa Ocidental, esse segmento alcança 14 % e no Japão 12 %, regiões com níveis médios de renda pessoal mais elevados e com hábitos de consumo bastante sofisticados, no que se refere ao trato da aparência. Já na China, a participação desse segmento é relativamente mais reduzida, em torno de 8 % da produção total da indústria química. Além de um padrão de consumo diferenciado, os dados mostram também a distinta especialização produtiva dos países (GARCIA, 2005). Trata-se de um setor que utiliza anualmente grandes somas de recursos em lançamentos e promoções de novos produtos, assim como na manutenção e na renovação dos atributos mais destacados de suas fórmulas. Destaca-se ainda na indústria de cosméticos a importância dos países desenvolvidos, cujo vigor competitivo de suas empresas, determina a dinâmica do mercado mundial. Nesse sentido, empresas de países em desenvolvimento assumem um papel, claramente, secundário nesse processo, e muitas vezes, restritas aos seus mercados locais (GARCIA, 2005).

Em relação à balança comercial dos produtos de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos, verificou-se nos últimos cinco anos um crescimento acumulado de 120,7 % nas exportações entre 2001 e 2005, enquanto que as importações diminuíram 4,1 % no mesmo período (ABHIPEC, 2006). De acordo com dados da APEX (Agência de Promoção de Exportações do Brasil), o setor de cosméticos vem apresentando crescimento médio da ordem de 10 % ao ano nos últimos quatro anos, fazendo com que ele se constitua num dos segmentos de maior dinamismo da indústria brasileira, a qual se encontra em franca expansão. Esse desempenho satisfatório deve-se, em parte, ao fato de que o Brasil detém aproximadamente 20 %

da biodiversidade do planeta, o que o torna proprietário de uma flora riquíssima, com grande variedade de sementes, raízes aromáticas, ervas e plantas, localizada principalmente na Amazônia. Esse fato faz do Brasil um grande possuidor de matérias-primas potenciais, ou seja, materiais prontos para serem descobertos e utilizados (MACHADO, 2006). Enquanto os Estados Unidos é considerado o maior mercado mundial de cosméticos, a França é o País que mais exporta seus produtos. Entretanto, atualmente, a zona de maior crescimento do mercado de produtos cosméticos deslocou-se do hemisfério ocidental para regiões específicas da América do Sul, Europa Oriental, Ásia, e especialmente para a China (KUMAR, 2005). A tabela 3 lista as 20 maiores companhias da área de cosméticos, cujo valor das vendas foi estimado em 2003 pela revista Woman's Wear Daily em 2003.

Tabela 3. Lista das 20 maiores empresas de cosméticos no mercado mundial e suas vendas estimadas em 2003 (OH e RUGMAN, 2006).

Empresa	País de Origem	Continente	Vendas em milhões (US\$)
L'Oreal Group France Europe	França	Europa	15,5
P&G USA America	EUA	América	13,0
Unilever PLC	Grã-Bretanha	Europa	8,0
Shiseido	Japão	Ásia	5,2
Estee Lauder Cosmetics Inc.	EUA	América	5,1
Avon Products Inc.	EUA	América	4,4
Beiersdorf AG	Alemanha	Europa	3,7
Johnson & Johnson	EUA	América	3,7
Alberto Culver Co.	EUA	América	2,7
Kao Corp.	Japão	Ásia	2,7
Limited Brands	EUA	América	2,6
LVMH Louis Vuitton	França	Europa	2,4
Chanel	França	Europa	2,2
Colgate Palmolive	EUA	América	2,2
Henkel KGAA	Alemanha	Europa	2,1
The Boots Company PLC	Grã-Bretanha	Europa	2,0
Mary Kay Inc.	EUA	América	1,8
Alticor Inc.	EUA	América	1,8
Yves Rocher	França	Europa	1,7

Como podemos observar na tabela 3, a indústria mundial de cosméticos é oligopolizada por algumas empresas de grande porte, a maior delas, a L'Oreal teve

suas vendas estimadas em mais de 15 bilhões de dólares em 2003, valor este cerca de 300 vezes superior ao da centésima empresa em tamanho, a Perricone MD. Dentre as 100 maiores empresas de cosméticos mundiais, que foram divulgadas na lista pesquisada, encontra-se somente uma empresa brasileira, O Boticário, na 62ª posição (OH e RUGMAN, 2006). Segundo dados da ABIHPEC, no mercado nacional 15 empresas são de grande porte, com faturamento líquido de impostos acima dos R\$ 100 milhões, representam 71,7 % do faturamento total (ABIHPEC, 2006).

O consumo brasileiro de cosméticos, perfumes e artigos de higiene pessoal evoluiu da sexta para a quarta posição no *ranking* mundial em menos de 2 anos. O crescimento de 34,2 % no consumo de produtos de beleza em 2005, elevou o faturamento do mercado cosmético para US\$ 13,8 bilhões, fazendo com que o Brasil ultrapasse mercados tradicionais, como Alemanha e Reino Unido, permanecendo logo após EUA, Japão e França, enquanto o crescimento mundial ficou em 8,2 % (tabela 4).

Tabela 4. O mercado mundial de cosméticos em US\$ bilhões (preços varejo) (EUROMONITOR, 2005 *apud* ABRE, 2006).

Posição		2005	Crescimento %	Participação %
	Mundo	253.267	8,2	-
1º	EUA	48.538	3,2	19,2
2º	Japão	31.744	3,6	12,5
3º	França	14.882	7,6	5,9
4º	Brasil	13.732	34,2	5,4
5º	Alemanha	12.952	4,8	5,1
6º	Reino Unido	12.350	4,6	4,9
7º	China	10.306	11,1	4,1
8º	Itália	10.255	7,2	4,0
9º	Espanha	7.670	13,1	3,0
10º	Rússia	7.446	12,9	2,8

Esses são dados expressivos do mercado brasileiro publicados pela ABIHPEC, com base em pesquisas do instituto Euromonitor (ABRE, 2006). Em relação ao mercado mundial de produtos cosméticos, o Brasil é o segundo mercado em desodorantes e em produtos infantis, terceiro em produtos para cabelo e perfumaria; o quarto em higiene oral; o quinto em banho e produtos masculinos; sétimo em cosmético cores; oitavo em proteção solar; o nono em pele; e o décimo em depilatórios (ABIHPEC, 2006).

As perspectivas para 2006, de acordo com previsões da associação, são de mais crescimento ainda, de pelo menos 16% em valor e até 9% em volume (H&C, 2006; ABHIPEC, 2006). Vários fatores têm contribuído para este excelente crescimento do Setor, dentre os quais destacam-se a participação crescente da mulher brasileira no mercado de trabalho, a utilização de tecnologia de ponta e o conseqüente aumento da produtividade, favorecendo os preços praticados pelo setor, que tem aumentos menores do que os índices de preços da economia em geral; os lançamentos constantes de novos produtos atendendo cada vez mais às necessidades do mercado e o aumento da expectativa de vida, o que traz a necessidade de conservar uma impressão de juventude (ABHIPEC, 2006).

A diversidade e a heterogeneidade que caracterizam a indústria de cosméticos podem ser claramente verificadas pela existência de uma multiplicidade de estratégias e de experiências de empresas que atuam no mercado mundial do setor. Nesse sentido, podem ser identificadas duas estratégias básicas com que se organizam as grandes empresas internacionais do setor (GARCIA, 2005). Os maiores competidores desse mercado caracterizam-se pelo seu porte e pela segmentação por público-alvo, segundo a revista H & C (BEZNOS, 2001).

A primeira estratégia compreende as grandes empresas diversificadas que atuam na indústria de cosméticos e utilizam-se das economias de escala e de foco com atividades correlatas como higiene pessoal, perfumaria, farmacêutica e até alimentos. Entre tais empresas, destacam-se alguns exemplos: a anglo-holandesa Unilever e as estadunidenses Procter & Gamble, Johnson & Johnson e Colgate-Palmolive. Essas empresas utilizam-se das economias de escala e de foco que se verificam entre essas atividades, tanto no que se refere à produção, quanto à pesquisa e à comercialização (GARCIA, 2005). A segunda forma básica em que se configuram as estratégias das empresas do setor é, em contrapartida com as experiências apontadas anteriormente, a de empresas com atuação concentrada na indústria de cosméticos e, por vezes, perfumaria. Dentre as empresas internacionais que atuam desta forma, encontram-se: o grupo francês L'Oreal, o japonês Shiseido, as estadunidenses Estee Lauder, Revlon e a Coty, subsidiária da holandesa Benckiser. Essas empresas concentram suas atividades, produtivas e tecnológicas, na indústria de cosméticos. Tratam-se geralmente de produtos mais sofisticados, em

que as escalas de produção são menos importantes relativamente a outros atributos do produto relacionados à diferenciação. Nesse sentido, são muito importantes competências como a capacidade inovativa, a incorporação de essências e fragrâncias diferenciadas e a embalagem. Além disso, essas empresas combinam arrojadas estratégias tecnológicas com uma atuação mundial (GARCIA, 2005).

No caso da indústria brasileira de cosméticos, nota-se que o investimento das grandes empresas internacionais caracteriza-se pela produção local nos mercados de maior escala e importação dos produtos de menor volume de vendas. Essa tendência pode ser claramente verificada no mercado de produtos de higiene pessoal, em que o elevado volume consumido no Brasil foi capaz de atrair unidades produtoras de diversas empresas internacionais, como Unilever, Procter & Gamble, Johnson & Johnson, entre outras. Normalmente, essas unidades atendem não apenas o mercado doméstico, mas também os países vizinhos. Já no caso de produtos mais sofisticados e menor volume de consumo interno, as empresas optam normalmente por abastecer o mercado por meio de importações. As empresas tendem a concentrar suas atividades inovativas nos países de origem, onde se localizam seus principais laboratórios de P&D. Os principais esforços de desenvolvimento de produto na indústria brasileira de cosméticos são verificados nas empresas nacionais, especialmente nas de maior porte (COSMÉTICOS, 2002; GARCIA, 2005).

Atualmente, algumas empresas nacionais estão expandindo a sua atuação no exterior, como a Natura e O Boticário, em um movimento importante, embora ainda modesto. Essas empresas têm se preocupado menos em exportar artigos com pouca diferenciação de mercado e mais com o desenvolvimento de estratégias de fixação do produto (ativos, marcas e canais de comercialização e distribuição) fora do Brasil. Além dessas experiências, vale destacar a presença de empresas de pequeno e médio porte que também têm participação considerável no amplo mercado consumidor de cosméticos no Brasil: Ox Marrow, Valmari, Payot e Contém 1g, entre outras (COSMÉTICOS, 2002).

As diferentes estratégias mercadológicas, o rápido desenvolvimento de novas linhas de produtos frente à grande extensão territorial do país e os desequilíbrios de renda tornam a disputa deste mercado bastante agressiva. Os fabricantes nacionais

têm realizado esforços no sentido de obterem vantagens competitivas frente aos concorrentes internacionais, que dispõem de acesso a recursos financeiros com custos inferiores aos fabricantes brasileiros, assim como alcance mais rápido ao desenvolvimento de novas tecnologias de produção e de produtos, uma vez que os grandes centros tecnológicos nessa área encontram-se nos Estados Unidos e Europa (BEZNOS, 2001).

A presença de grandes empresas internacionais, diversificadas ou especializadas nos segmentos de perfumaria e cosméticos, é contrastada com um grande número de pequenas e médias empresas com atuação focalizada na produção de cosméticos. A vasta quantidade de pequenas e médias empresas decorre, principalmente, da simplicidade da base técnica de importantes segmentos do setor, que se caracterizam pela manipulação de fórmulas relativamente simples. Nesse sentido, no Brasil, é comum encontrar casos de empresas de cosméticos que se desenvolveram a partir de uma farmácia com manipulação (O BOTICÁRIO, 2006; VALMARI, 2006; DERMATUS, 2006; DERMAGE, 2006; MURIEL, 2006) ou então a partir de um laboratório farmacêutico (MINÂNCORA, 2006; PANIZZA, 2006). Outro ponto a ser ressaltado nessa análise é sua elevada capacidade de geração de empregos diretos e indiretos deste setor (GARCIA e FURTADO, 2002).

Quanto à indústria de cosméticos nacional, a ABHIPEC divulgou um estudo indicando a existência de 1367 empresas atuando no mercado de perfumaria, cosméticos e higiene pessoal, sendo que 15 dessas empresas são de grande porte e possuem um faturamento líquido de impostos acima de R\$ 100 milhões, representando um total de 71,7% do faturamento total. Esse mesmo estudo, embora não tenha publicado a relação das empresas, divulgou a distribuição geográfica das indústrias desse setor no Brasil. As empresas estão divididas por região/estado da seguinte forma, conforme apresentado na figura 1 (ABHIPEC, 2006).

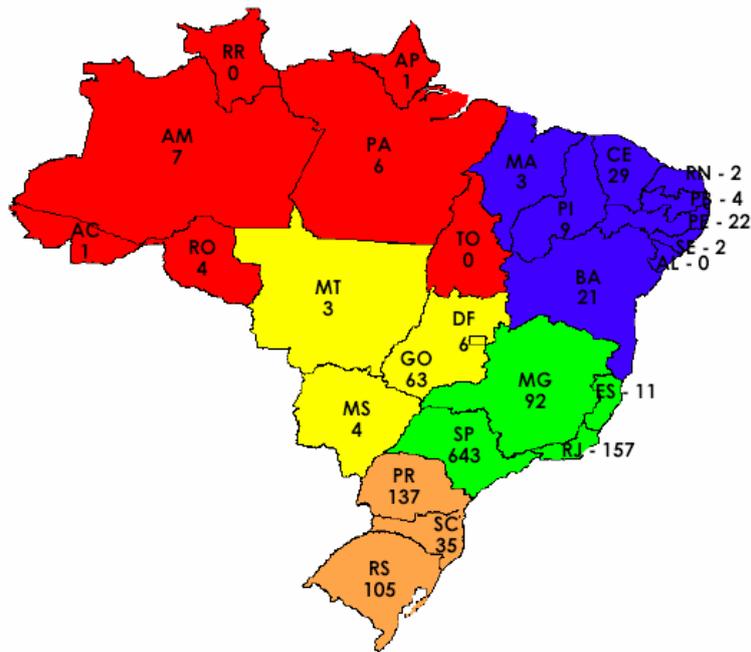


Figura 1. Distribuição das Indústrias de Cosméticos no Brasil nas diferentes regiões do país em 2006 (ABHIPEC, 2006).

Como pode ser observado na figura 1, o maior número de indústrias de cosméticos no Brasil está na região sudeste, somando mais de 65 % das empresas, em especial no estado de São Paulo, seguido do Rio de Janeiro. Perfil este similar ao da indústria de medicamentos. A região sul encontra-se em segundo lugar com cerca de 20 % das empresas.

Encontra-se disponível no sítio da ANVISA (ANVISA, 2006) uma lista de 4010 empresas que possuem Autorização de Funcionamento de Empresas (AFE) na área de cosméticos. As discrepâncias entre os dados publicados pela ABIHPEC e pela ANVISA devem estar relacionadas ao fato de que na lista da ABIHPEC constam apenas as empresas ativas. De fato, a concessão da AFE para cosméticos não é passível de renovação, existindo assim registros de empresas com AFE consideravelmente antigas e, que não necessariamente, ainda estão em plena atividade.

A figura 2 apresenta o tipo de AFE para cada tipo de atividade na indústria de cosméticos. Nessa listagem podem ser encontradas diversas informações sobre tipo

de autorização concedida à cada empresa, razão social, atividades, números de processos e endereços das empresas, entre outras.

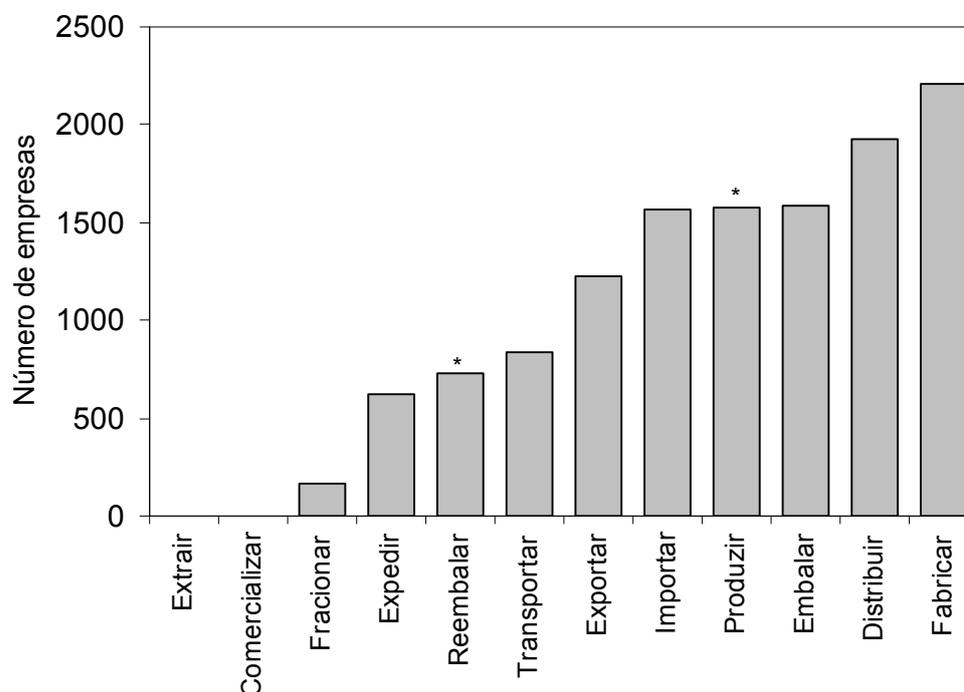


Figura 2. Distribuição das autorizações de funcionamento para cada tipo de atividade na indústria de cosméticos. (\*) AFE para prestação de serviço.

A análise da figura 2 demonstra que atividades na indústria de cosméticos podem ser distribuídas em pelo menos doze diferentes categorias, demonstrando uma segmentação de atividades neste setor. Observa-se que o menor número de empresas possui AFE específica para extrair (1) e comercializar (4) produtos cosméticos, enquanto mais de 50 % do total de empresas (2.208) possuem para fabricação de cosméticos. Dentre as empresas do setor, mais de 1500 possuem AFE para importar e mais de 1200 possuem AFE para exportar produtos cosméticos. Um outro dado interessante apresentado na figura 2, indica claramente que uma grande parcela destas empresas possui autorização para exercer atividades em mais de uma área do setor de cosméticos, uma vez que cerca de 4000 empresas possuem AFE para atuar na área de indústria de cosméticos.

No segmento industrial de cosméticos é habitual a contratação de serviços de fabricação em unidades industriais de terceiros. A figura 1 também demonstra que

mais de 2000 empresas apresentam AFE para prestação de serviços de reembalar e produzir produtos cosméticos. No estado de São Paulo, existem pelo menos dez grandes empresas dedicadas exclusivamente a esse tipo de produção, tendo a primeira surgido há mais de 20 anos. Segundo Johnny Peter, diretor geral da Rueckert do Brasil, o total de prestadores no País chega a 50, incluindo empresas de pequeno e médio porte. Lipson Cosméticos Ltda., Haya Cosméticos, Mary Hill Perfumes Bioskin Cosméticos são exemplos de prestadores deste tipo de serviço. Por outro lado, empresas como a Aercamp e a Aerogas não fabricam, apenas envasam para terceiros produtos cosméticos especialmente na forma de aerossol (QUÍMICA e DERIVADOS, 2006).

A Cusman Editora Especializada publicou, em 2006, o Anuário Brasileiro de Informação Cosmética (ABI COSMÉTICA, 2006) contendo uma lista de 491 indústrias e importadoras de produtos cosméticos, de higiene pessoal e perfumes. A partir destas informações, foi realizada uma pesquisa das empresas com base na consulta nos sítios das empresas na *Internet*, conforme descrito no capítulo material e métodos. Essa relação caracteriza-se pela facilidade de manuseio, por conter as empresas listadas por seu nome fantasia, ao invés da razão social publicada no sítio da ANVISA. Além disso, encontra-se disponível no Anuário o endereço eletrônico, quando existente, das empresas. Por essas razões, após várias ponderações e apesar da ciência da possibilidade de exclusão de algumas empresas, principalmente as de menor porte, optou-se por utilizar essa lista como amostragem para este trabalho. Os resultados obtidos estão apresentados na tabela 5.

Tabela 5. Produtores e/ou importadores de produtos cosméticos de base nanotecnológica disponíveis no mercado nacional.

Consulta	Números	Frequência
Fabricantes de produtos de cosméticos <sup>1,2</sup>	491	-
Com site disponível	285	61
Com site disponível e produtos nanocosméticos	22	7,7

<sup>1</sup> Número total de empresas de cosméticos divulgados no anuário ABI cosmética

<sup>2</sup> Fabricante representa produtor e/ou importador

Os resultados apresentados na tabela 5 demonstraram que dentre as 285 empresas consultadas, 7,7 % delas apresentam, dentre os seus produtos

cosméticos, um ou mais produtos que pode ser classificado como de base nanotecnológica. Dentre as vinte e duas empresas identificadas, quinze indústrias fabricam os produtos, enquanto sete obtêm os mesmos por importação. Ainda, na busca foram identificadas desde empresas de grande porte até empresas de pequeno e médio porte, de acordo com GARCIA e FURTADO, 2006.

Enfim, quanto à forma de comercialização, a distribuição de produtos de higiene pessoal se dá principalmente por meio do sistema tradicional de varejo, seja através de supermercados, lojas especializadas ou drogarias. Já para produtos cosméticos, a importância do varejo tradicional cai para pouco mais de 60 % e mais de um 1/3 das vendas é realizado pelo sistema “porta-a-porta”. Para produtos de perfumaria, a venda direta é responsável por quase 60 % das vendas e o sistema de franquia por cerca de 20 %. Percebe-se, portanto, claramente a importância dos sistemas não-convencionais de comercialização dos produtos cosméticos. Isso é corroborado pelas estratégias das empresas, como no caso, da estadunidense Avon e da brasileira Natura, que comercializam seus produtos através do sistema porta a porta (*door-to-door*) (GARCIA e FURTADO, 2002).

### **Produtos cosméticos de base nanotecnológica**

Após a identificação das empresas produtoras e/ou importadoras foi realizada a busca específica dos produtos cosméticos identificados como sendo de base nanotecnológica. Essa etapa foi realizada com base na consulta nos sítios das empresas na *Internet*, conforme descrito no material e métodos. Cabe ressaltar que foram considerados como critérios de inclusão a menção de existência de alguma nanoestrutura na composição dos produtos e a destinação dos mesmos para aplicação tópica sobre a pele. Os produtos/linhas foram classificados em dois grupos: os produzidos no Brasil e obtidos por importação.

A tabela 6 apresenta a lista das empresas (15), a denominação utilizada para identificar a presença de nanoestrutura (designada pelo fornecedor), bem como a categoria e frequência do produto na linha de cosméticos da empresa.

Tabela 6. Produtos/linhas cosméticos de base nanotecnológica produzidos no Brasil.

Fabricante	Nanoestrutura	Categorias de Produto	F
1	Lipossomas	Produto para área dos olhos	1
		Creme, loção, gel para o corpo com ação firmadora da pele	1
		Máscara facial	1
		Maquiagem com fotoprotetor	4
		Maquiagem sem fotoprotetor	10
2	Nanosferas	Produto anti-rugas	1
3	Lipossomas	Produto anti-celulite	1
		Creme, loção, gel para o rosto com ação fotoprotetora	1
4	Lipossomas	Produto anti-celulite	1
5	Lipossomas	Produto anti-rugas	1
6	Lipossomas	Creme, loção, gel para o rosto com ação fotoprotetora	1
		Produto para barbear	1
		Produto pós-barbear	1
7	Nanossomas	Produto anti-rugas	2
		Produto anti-rugas com fotoprotetor	1
		Produto para área dos olhos	1
8	Fitossomas	Produto para área dos olhos	1
	Glicoesferas	Produto para a região dos lábios	1
9	Lipossomas + aquaesferas	Creme, loção, gel para o rosto sem ação fotoprotetora	1
10	Nanotecnologia	Produto anti-rugas	1
11	Lipossomas	Produto anti-rugas	1
12	Lipossomas	Produto anti-celulite	1
		Creme, loção, gel para o corpo (ação redutora de medidas)	1
		Produto anti-rugas	1
13	Lipossomas	Creme, loção, gel para o corpo com ação hidratante	1
14	Lipossomas	Clareador de Pele	1
15	Lipossomas	Produto anti-rugas	1
	Nanosferas	Creme, loção, gel para o corpo com ação anti-estrias	1
	Ultraspheres	Creme, loção, gel para o rosto sem ação fotoprotetora	1

Como pode ser observado na tabela 6, os produtos identificados pertencem a diversas categorias, incluindo, produtos destinados à aplicação na pele do rosto e corpo. Existe uma tendência a um maior número de produtos de aplicação no rosto, e especialmente, na região dos olhos. Vários fazem menção à ação anti-rugas, fotoprotetora e firmadora da pele, indicando uma grande aplicação destes produtos

em formulações anti-envelhecimento cutâneo. Essa mesma tendência de produtos destinados aos cuidados da pele do rosto também pode ser observada na tabela 7, que apresenta os produtos cosméticos de base nanotecnológica obtidos por importação. É importante destacar que não foram encontrados relatos de produtos para aplicação específica do corpo, como por exemplo, anti-estrias e anti-celulite, nos produtos obtidos sob importação.

Tabela 7. Produtos/linhas cosméticos de base nanotecnológica obtidos por importação.

Fabricante	Nanoestrutura	Categorias de Produto	Frequência
1	Nanocápsulas	Máscara para cílios	1
		Creme, loção, gel para o rosto com finalidade específica	3
		Produto anti-rugas	2
		Creme para os lábios com finalidade específica	1
		Produto para a área dos olhos	1
		Protetor solar	7
		Protetor solar com ação anti-rugas	3
	Nanossomas	Creme, loção, gel para o rosto com finalidade específica	2
		Produto para a área dos olhos	1
	Nanoemulsão	Produto anti-rugas	1
	Nanodispersão	Produto anti-rugas	1
	Lipossomas	Produto para a área dos olhos	1
	2	Lipossoma	Protetor solar
Máscara facial			1
4	Lipossoma	Produto para a área dos olhos	1
		Nanoemulsão	Produto hidratante para o rosto
5	Lipossoma	Máscara para os cílios	1
		Máscara para as sobrancelhas	1
6	Nanoemulsão	Produto anti-rugas	1
7	Nanopartícula	Maquiagem com fotoprotetor	1

Em relação ao tipo de nanoestrutura utilizada, as descrições dos produtos utilizam com frequência denominações “comerciais” que não permitem a identificação de um determinado tipo de nanoestrutura, como por exemplo, fitossomas, glicosferas, aquasferas, nanotecnologia e ultrasferas. Essas denominações, que não seguem a classificação usual das nanoestruturas como lipossomas, nanoemulsões, nanopartículas (nanoesferas e nanocápsulas) são freqüentes na tabela 6, que

descreve os produtos de fabricação nacional. Por outro lado, apenas a nomenclatura nanossoma não permite a identificação do tipo de nanoestrutura presente.

Quanto ao número de produtos encontrados, através da busca realizada, foram identificados 42 produtos fabricados no Brasil e 32 produtos importados. De maneira geral, as tabelas anteriores demonstram que uma mesma empresa utiliza um mesmo tipo de nanoestrutura para a elaboração de diversos produtos, como é o caso da empresa 1 nacional que apresenta uma linha de 17 produtos contendo um mesmo tipo de nanoestrutura (lipossomas), podendo indicar, que a empresa é detentora de conhecimento de um determinado tipo de tecnologia ou de patente e diversifica em termos de produtos. Neste estudo, uma exceção pode ser detectada, no caso dos produtos obtidos sob importação do fabricante 1, o qual descreve o emprego de cinco tipos diferentes de nanoestruturas na composição de uma linha de 24 produtos, indicando uma diversificação no tipo de nanoestruturas utilizadas.

A falta de obrigatoriedade legal de informar a presença de nanopartículas na rotulagem dos cosméticos faz-nos acreditar que o número de produtos encontrados corresponde a uma subestimativa. Além disso, como não existem critérios específicos a serem obedecidos para a rotulagem desses produtos, em alguns casos a empresa pode proclamar que o produto contém partículas de dimensão nanométrica, quando na verdade seu tamanho de partícula é maior. Cabe ressaltar que neste estudo foram excluídos os produtos que continham esferas cuja definição de tamanho não foi encontrada, tais como esferas e matthisferas. Também foram excluídos, os produtos contendo estruturas cuja pesquisa do seu nome comercial revelou o diâmetro micrométrico das mesmas.

Por outro lado, como a legislação que dispõe sobre as normas de rotulagem para produtos cosméticos (BRASIL, 2005a) não faz nenhuma menção à rotulagem de produtos contendo nanotecnologia, muitas estruturas contidas nas formulações são citadas na rotulagem somente através de apelos de marketing, que citam seu nome comercial, tornando-se difícil identificar seu tipo e a composição das mesmas dentre os ingredientes do produto citados no rótulo. Dessa forma, a ausência de

recomendações e/ou advertências de rotulagem específicas para esses produtos dificulta a identificação e análise dos mesmos.

Em uma segunda etapa, visando uma descrição mais detalhada dos produtos cosméticos de base nanotecnológica, disponíveis no mercado nacional, foi realizada a avaliação do diâmetro das estruturas presentes nos produtos. A determinação do diâmetro de partícula de doze produtos selecionados (16 % do total identificado) foi realizada através de espalhamento de luz dinâmico e os resultados estão apresentados na tabela 8.

Tabela 8. Diâmetro médio e freqüência dos produtos analisados.

Produto	Denominação	Diâmetro (nm)	Freqüência (%)	Diâmetro (nm)	Freqüência (%)
P1	Nanossomas	421 ± 22	50	145 ± 13	50
P2	Lipossomas	310 ± 22	88	4963 ± 518	12
P3	Nanosferas	168 ± 15	100	-	-
P4	Firmossoma	206 ± 29	100	-	-
P5	Nanosferas	961 ± 306	100	-	-
P6	Aquasferas + Lipossomas	117 ± 18	100	-	-
P7	Nanocápsulas	245 ± 6	100	-	-
P8	Glicosferas	740 ± 81	100	-	-
P9	Fitossomas	140 ± 22	100	-	-
P10	Lipossomas	451 ± 132	100	-	-
P11	Ultrasferas	317 ± 36	82	1854 ± 320	18
P12	Nanotecnologia	167 ± 49	86	24 ± 14	14

Média ± Desvio padrão (n=3)

Como pode ser observado na tabela 8, em todos os produtos analisados foi detectada a presença de nanoestruturas. Dentre os doze produtos avaliados, oito apresentaram uma única população de diâmetro compreendido entre 117 e 961 nm, e para quatro foram detectadas duas populações de diâmetro micrométrico (P2 e P11), ou ainda, de alguns nanômetros (P12). Esses resultados podem ser oriundos de fenômenos de agregação e/ou reestruturação dos produtos gerando partículas de diferentes diâmetro. Além disso, essas a existência de duas populações pode ser devido a existência de polímero hidrofílico na composição do produto. De fato, deve-se ressaltar que essas nanoestruturas estão dispersas em uma base semi-sólida e a determinação do diâmetro é realizada após a diluição dos produtos em água e

posterior filtração. A avaliação do diâmetro de partícula através do uso de outras metodologias complementares, especialmente microscópicas, seria de grande importância para confirmar esses resultados.

## **Segurança de cosméticos de base nanotecnológica**

Após a detecção da presença de nanoestruturas e a caracterização do diâmetro de partícula dos produtos selecionados, nesta etapa do trabalho, avaliou-se a composição constante na rotulagem dos mesmos a fim de classificar as nanoestruturas e avaliar a segurança das matérias-primas utilizadas. Para tanto, a composição qualitativa descrita na embalagem primária ou secundária dos produtos foi transcrita para a tabela 9, de acordo com as informações do fornecedor. Cabe salientar que nos produtos cosméticos avaliados, as nanoestruturas estão principalmente contidas em veículos do tipo emulsão óleo/água (O/A). Contudo, elas também têm sido veiculadas em produtos para maquiagem, em bases cerosas sólidas, pós e líquidos e também em *mousses*, géis e soros.

A análise das composições dos cosméticos descritas na tabela 9 demonstra claramente produtos de grande complexidade, podendo conter até 80 diferentes ingredientes. A descrição qualitativa da composição dos produtos cosméticos deve utilizar obrigatoriamente a nomenclatura INCI, de acordo com a RDC 211/05 (BRASIL, 2005a). Esse tipo de harmonização é de grande valia na análise da segurança de produtos no que se refere a busca de informações. Contudo, como a legislação que dispõe sobre a utilização da nomenclatura INCI para ingredientes de produtos cosméticos, é de meados de 2005, relativamente recente, ainda existem no mercado produtos que não se adequaram à mesma, que, provavelmente, foram produzidos anteriormente a sua publicação. Esse fato dificultou a análise da composição dos produtos, quando a mesma encontrava-se descrita em português.

No que se refere às substâncias de atividade cosmética incorporadas em nanoestruturas, diferentes substâncias foram identificadas, incluindo diversos extratos vegetais como de abacaxi (sulfossacarídeo colato de potássio); ácidos málico e tartárico; aminoácidos; anti-elastase; betacaroteno; bi e tri-peptídeos de arroz; bisabolol; extratos de maçã e uva; coenzima Q10; elastina vegetal marinha; elastina;

espinheiro branco; extrato de semente de uva; extratos de plantas; extratos de sálvia; geléia real; ginkgo biloba lipossomado; licopeno; metilsilanol teofilina acetato; Fator Natural de Hidratação da Pele; micro-colágeno; pró-retinol A; proteosilane-C; pró-vitamina B5; retinol; Thymus Peptídeos; tri-ceramidas; trigo; vitaminas A , C e E.

Tabela 9. Composição dos produtos nanoestruturados selecionados

<b>Categoria</b>	<b>Estrutura</b>	<b>Composição<sup>1</sup></b>
Produto anti-rugas	Nanossomas	Água, ciclopentassiloxano, glicerina, metoxicinamato de etilhexila, miristato de miristila, ácido fenilbenzimidazol sulfônico, ácido esteárico, trietanolamina, ácido palmítico, poliacriloldimetil taurato de amônio, estearato de PEG-100, cera de abelhas, dióxido de titânio, estearato de glicerila, estearato de PEG-20, proteína de glicine soja, fenoxietanol, álcool estarílico, álcool cetílico, fragrância, extrato de Pisium sativum (ervilha), uréia diazolidínica, metilparabeno, acetato de tocoferila, copolímeros de acrilatos, butilparabeno, palmitato de retinila, EDTA sódico, clorfenesia, alumina, policaprolactona.
Produto para área dos olhos	Lipossomas	Ciclometicone; água desmineralizada; glicerina; sílica; ciclometicone/hidroxiestearato de alumínio e magnésio; copolímeros: etileno/ácido acrílico, de laurilmeticone e cetil dimeticone; óxido de zinco; silicone; metacrilato de polimetila; estearato de isocetila; colesterol; imidazolidinil uréia; estearat-10; cloreto de sódio; álcool benzílico; diestearato de glicerila; hidróxido de alumínio; metil hidrogênio polisiloxano; dimeticone; edta tetrassódico; vitamina E; lipossomas com fosfolipídios, ácidos málico e tartárico e extratos de sálvia e espinheiro branco e bisabolol; p-metoxicinamato de 2-etilhexila 75,0mg/g; dióxido de titânio 25,0mg/g.
Creme para cuidado rosto e pescoço	Nanosferas	Disodium EDTA, glycerin, acrylates/C-a030 alkyl acrylate crosspolymer, carbomer, cetylalcohol, stearylalcohol, stearic acid, cetareth-20, C-12C-15 alkylbenzoate, soybean extract (glicina soja), hydrogenated olive oil unsaponifiables/hydrogenated ethylhexyl olivate (Ester oliva), dimethicone, triethanolamine, imidazolidinyl urea, phenoxyethanol, methylparaben, ethylparaben, butylparaben, propylparaben, tocopherol acetate, cyclomethicone, Íris extract, butylene glycol, glycine soja (soybean) protein, oxido redutases, methylsilanol hydroxyproline aspartate, CI42090, Fragrance, Aqua.
Gel firmeza da pele folheto	Firmossomas	Triticum vulgare, glycoproteins, Hyaluronic Acid, Glyceryl polymetacrylate and propylene glycol, methylsilanol hydroxyproline aspartate, glycerin, butylene glycol, carbomer, polysorbate 20, palmitoyl pentapeptide-3, hydrolized Ulva lactuca extract, triethanolamine, methylidibromoglutaronitrile, phenoxyethanol, methylparaben, buthylparaben, buthylparaben, ethylparaben, propylparaben, CI19140, CI 42090, parfum, água.
Creme preventivo de estrias	Nanosferas	Álcool cetosteárico, laurilsulfato de sódio, estearato de glicerila, acetato de cetila, álcool de lanolina acetilado, óleo de germem de trigo, óleo de girassol, vaselina sólida, fenoxietanol, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, sorbitol, 1,2-Dibromo - 2,4-dicianobutano, extrato de Pfafia paniculata, elastina, colágeno solúvel, hidroxiprolina, metilsilanol, manuronato de metilsilanol, elastinato de meilsilanol (nanosphaera proteosilane C), essência e água deionizada.
Hidratante de longa duração	Aquasferas + Lipossomas	Água, goma bioacarídica-1, glicerina, miristato de octildodecila, ácido esteárico, lecitina, serina, glicina, alanina, fosfato dissódico, ciclodimeticone, álcool cetosteárico, álcool cetílico, metoxicinamato de etilhexila, isononanoato cetearílico, octildodecanol, dióxido de titânio, alumina, sílica, poliacrilato de sódio, estearato de glicerila, álcool denat., propilenoglicol, extrato de Oyster shell, extrato de Maris limus, EDTA trissódico, fenoxietanol, acetato de tocoferol, hidróxido de sódio, fragrância, DMDM hidantoína, carbômero, CI 42090, pantotenato de cálcio e sulfato de magnésio.
Produto para área dos olhos	Nanocápsulas	Aqua, ciclopentanosiloxane, glycerin, acrylamide/sodium acryloyldimethyltaurate copolymer, honey, prunus ameriaca, butyleneglycol, CI 19140, tocopheryl acetate, tocopheryl, phenoxyethanol, adenosine, caffeine, Fagus sylvatica, extract, alga extract, triethanolamine, imidazolidinylurea, asitic acid, polysorbate 80, polycaprolactone, Heliantus annuus, dimethicone, dimethicone/vinyl dimethicone crosspolymer, dimethiconol, linalool, isohehexadecane, terephthalylidene dicamphor sulfonic acid, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, parfum, methylparaben, butylphenyl methylpropional, glycine soja.

Fluido hidratante	Glicosferas	Água, Metoxicinamato de etilhexila, glicerina, ciclometicona, copoliol dimeticona, butil metoxidibenzoilmetano, nylon-12, amido, octenilsuccinato de alumínio, extrato vegetal de ulmária ( <i>Filipendula ulmaria</i> ), complexo bioprotetor (extrato de panax ginseng ( <i>Panax ginseng</i> ), propileno glicol, extrato de <i>Tilia cordata</i> ( <i>Tilia cordata</i> ), proteína de trigo hidrolizada, manitol, extrato de <i>Aesculus hippocastanun</i> ( <i>Aesculus hippocastanun</i> ), glicogênio, extrato de cevada ( <i>Sacharomices cereviseae</i> ), pantotenato de cálcio, biotina), vitamina E acetato, extrato da semente de girassol ( <i>Helianthus annuus</i> ), glicosferas de OPC (palmitoil hidroxipropil trimônio amilopectina/glicerina, crosspolímero, lecitina, extrato de semente de uva, licopeno extraído de tomate), crosspolímero de acrilatos/acrilato de alquila C10-C30, metilparabeno, fragrância, EDTA dissódico, goma xantana, propilparabeno, bromonitropropano, diol, BHA, hidróxido de sódio, álcool, CI 42090.
Gel anti-fadiga para olhos	Fitossoma	Água, ciclometicone e crosspolímero de dimeticona, glicrina, butileno glicol, poliacrilamida C13-14, isoparafina, laureth-7, extrato de ginko biloba, dimeticonol, mica, metacrilato de polimetila, poliisobuteno, hidrogenado, fenoxietanol, goma biossacarídica,-I, extrato seco de Hipocastano ( <i>Aesculus nippocastanun</i> ), fitossoma de sericosídeo (complexo sericosídeo e fosfolípideos de soja), EDTA dissódico, cocoato de PEG-5, dicocoato de PEG-8, Iodopropinil, butilcarbamato, PEG-5.
Produto anti-celulite	Lipossomas	Lipossomas Biorrubine “de abacaxi” (sulfossacarídeo colato de potássio), extrato de sete ervas, extrato de algas marinhas, extrato de centella asiática, extrato de agrião extrato de mate (rico em cafeína, teofilina e taninos), extrato de guaraná (contém cafeína e flavonóides), glicerina, propilenoglicol, metilparabeno, extrato de gengibre, associação de isoparafina/lauromacrogol 7/poliacrilamida, água filtrada.
Creme nutritivo	Ultrasferas	Ceramidas LS (glicoesfingolípídios, fosfolípídios, colesterol), oligoelementos marinhos (água, hidrolisado de <i>Corallena officinalis</i> ), condroitina marinha (lecitina, estearoil colágeno hidrolisado sódico), ultraspheres de retinol (palmitato de retinol, triglicerídio cáprico/caprílico, lecitina), acetato de tocoferol, manteiga de Karité, lecitina, estearato de octila, base líquida de absorção (álcool de lanolina, óleo mineral), dimeticona, isoparafina, lauret-7, poliacrilamida, goma xantana, propilenoglicol, palmitato de ascorbila, cera emulsificante, álcool cetearílico, EDTA dissódico, trietanolamina, fenoxietanol, 1,2-dibromo-2,4-dicianobutano, água.
Produto anti-sinais	Nanotecnologia	Água, Hypnea musciformis extract, Gellidiela acerosa extract, Cucumis sativa seed extract, alcohol, dimethicone/vinyl dimethicone crosspolymer, propylene glycol, polymethylsilsesquioxane, glycerin, caprylic/capric triglyceride, diacetyl boldine, Oryza sativa bran extract, Glycine soja protein, oxido reductase, xylitol, retinyl palmitate/ascorbyl tetraisopalmitate, phytonadione, phospholipids, Chondrus crispus, carbomer, imadazolidinyl urea, methylparaben, butylparaben, ethylparaben, propylparaben, isobutylparaben, tocopheryl acetate, bisabolol, sodium hyaluronate, glutamylamidoethyl indole, PEG-6 isostearate, hesperetin laurate, Helianthus annuus seed extract, Hydrolysed lupine protein, Polyglyceryl-3 methylglucose distearate, PEG-40 sorbitan peroleate, lecithin, acrylates/C10-30 alkyl acrylates crosspolymer, triethanolamine, xanthan gum, sodium phosphate, fragrance, disodium EDTA, benzyl alcohol, phenoxyethanol, BHT, alpha-isomethyl ionone, benzyl salicylate, butylphenyl methylpropional, citronellol, geraniol, hexyl cinnamal, hydroxyisohexyl-3-cyclohexene, carboxaldehyde, limonene, linalool.

<sup>1</sup> A composição dos produtos foi transcrita da embalagem primária ou secundária dos produtos.

A tabela 9 indica a presença de dez diferentes tipos de denominações para as nanoestruturas, incluindo, nanossomas, lipossomas, nanoesferas, firmossomas, aquasferas, nanocápsulas, glicosferas, fitossoma, ultrasferas e nanotecnologia. Essas informações foram retiradas dos rótulos dos produtos, bem como de folhetos informativos dos produtos.

De fato, na literatura científica é usual a classificação de nanoestruturas em quatro principais categorias, lipossomas, nanoemulsões e nanopartículas, estas subdivididas em nanoesferas e nanocápsulas. As nanoestruturas variam em si na composição de acordo com a sua estruturação. Enquanto os lipossomas são constituídos de fosfolipídios, na maioria dos produtos, advindos da lecitina, principalmente a de soja, podendo conter também em sua composição o colesterol; as nanoemulsões são constituídas de um núcleo oleoso, notavelmente os triglicerídios de ácidos cáprico e caprílico, envolto por um sistema tensoativo, que também, em muitos casos, é formado pelos fosfolipídios advindos da lecitina. Por sua vez, as nanoestruturas poliméricas, nanopartículas e nanocápsulas, contém, além dos tensoativos e/ou óleos, um polímero, como por exemplo a policaprolactona.

A análise da composição dos produtos demonstra três tipos de informações distintas, quanto as nanoestruturas presentes nos produtos. Os produtos 2 e 10 informam claramente que contêm lipossomas que veiculam substâncias de interesse cosmético. A segunda categoria de informações é característica dos produtos 5, 9 e 11. Nestes, utiliza-se uma denominação “comercial”, seguida da descrição do produto, por exemplo, nanosphera, ultrasferas e fitossoma, que podem ser classificados respectivamente como nanopartículas, lipossomas e nanoemulsões, de acordo com a sua composição. Nos produtos 5, 8, 9 e 12 podemos sugerir que as nanoestruturas em questão são nanoesferas (5 e 8), lipossomas e nanoemulsões, respectivamente. Na terceira categoria encontram-se os produtos 1, 3, 4, 6, 7, 8 e 12, para os quais, podem ser apenas identificadas matérias-primas utilizadas na elaboração de nanoestruturas, como por exemplo, a presença de vitamina E e policaprolactona que sugere a presença de nanocápsulas no produto 7. Existe ainda, no caso específico do produto 4, a informação de que o produto contém lipossomas contendo extrato de trigo (*Triticum vulgare*) e não se identifica nenhuma matéria-prima para esta finalidade.

Além de apresentarem diferenças em termos de composição, o fato das nanoestruturas poderem ser obtidas através de diferentes métodos de fabricação, incorporação da substância ativa nelas contida e veiculação das mesmas no produto faz com que elas tenham a possibilidade de apresentar propriedades físico-químicas distintas (SCHAFFAZICK *et al.*, 2003) e por conseqüência também diferir quanto ao grau de risco em seu uso. Após a identificação qualitativa das matérias-primas utilizadas, foi realizada uma pesquisa bibliográfica buscando avaliar a sua segurança de uso em produtos cosméticos. Dessa maneira, dada a inexistência de parâmetros cientificamente validados para avaliar o risco das nanoestruturas e das consideráveis diferenças entre as formulações, decidiu-se por fazer uma avaliação caso a caso dos 12 produtos analisados, por grupo de nanoestrutura.

### **Caso dos lipossomas**

De acordo com a revisão de literatura, devido à similaridade quanto à composição com a bicamada lipídica, componente das membranas naturais, os lipossomas são considerados biocompatíveis e não tóxicos (BETZ *et al.*, 2005). De acordo com a avaliação do Cosmetic Ingredient Review (CIR), as lecitinas são consideradas seguras para uso em produtos enxaguáveis e em produtos não enxaguáveis até 15%. Dentre os produtos analisados, os que contêm lipossomas são os de números 2, 4, 6, 9 e 10. Cabe salientar, que a sugestão de classificação dos produtos 4, 6 e 9, como lipossomas, foi baseada nas matérias-primas presentes ou ainda com base nas informações de fornecedores.

Os produtos 2 e 9 destinam-se à aplicação na área dos olhos. Segundo as informações do rótulo, o produto 2 contém lipossomas com fosfolípidios, ácidos málico e tartárico e extratos de sálvia e espinheiro branco e bisabolol. Os alfa-hidroxiácidos málico e tartárico, de acordo com Parecer da CATEC, podem ser utilizados na concentração de até 10%, em pH maior ou igual a 3,5, segundo a avaliação do CIR, o bisabolol é seguro até 1% e o palmitato de retinila é seguro até 5%. Como a composição avaliada é qualitativa, não se sabe qual é a concentração de cada componente veiculado, de maneira que é difícil avaliar as implicações de uma possível permeação aumentada desses ingredientes no estrato córneo. Não foi encontrada na literatura especializada dados toxicológicos referentes aos extratos de

sálvia e espinheiro branco em cosméticos. O produto 2 apresentou duas populações de partículas, sendo uma delas de diâmetro nanométrico,  $310 \pm 22$  nm e outra de diâmetro micrométrico  $4963 \pm 518$ , indicando heterogeneidade do produto final. O produto 9 é um produto para a área dos olhos, que contém fitossomas de sericosídeo, complexo sericosídeo e fosfolídeos de soja. Essa nanoestrutura foi classificada como sendo lipossoma e não encontrou-se nenhum relato na literatura científica a respeito do sericosídeo.

Os produtos 4 e 6 são específicos para a pele do rosto. O produto 4 é um gel para o rosto que reivindica ação de firmeza sobre a pele. Contém lipossomas vegetais de trigo, micro-colágeno e elastina vegetal marinha. Dentre os componentes veiculados nos lipossomas, somente o trigo foi identificado na composição constante no rótulo do produto, *Triticum vulgare*, e não foram localizados dados relevantes acerca da toxicidade desses componentes. O diâmetro de partículas verificado neste produto e atribuído aos lipossomas foi de  $206 \pm 29$  nm. O produto 6 é um hidratante para o rosto que contém aquaesferas de glicerina e fucogel e lipossomas de lecitina. Não é mencionado se os lipossomas presentes na formulação veiculam algum ativo específico, nem que tipo de estrutura são as aquasferas.

Por fim, o produto 10 é um creme para o corpo, com a finalidade específica de combater a celulite e contém lipossomas Biorrubine “de abacaxi” (sulfossacarídeo colato de potássio), sendo o tamanho de partícula de  $451 \pm 132$  nm. Não foram encontrados dados sobre a toxicidade do sulfossacarídeo colato de potássio.

### **Caso das nanoemulsões**

De maneira similar aos lipossomas, as nanoemulsões compostas por triglicerídios de cadeia média e estabilizadas por fosfolípidios são consideradas biocompatíveis não tóxicas e usadas inclusive para a veiculação de substâncias através das vias parenteral e ocular (MUCHTAR e BENITA, 1994; HASSELMANN e KUMMERLEN, 2006 ; WANG et al., 2006). De acordo com a avaliação do Cosmetic Ingredient Review (CIR), os triglicerídeos de cadeia média (derivados dos ácidos cáprico e caprílico) são considerados seguros quando presentes na concentração de até 84%. Através de busca na literatura específica dos fornecedores das

Ultraspheres<sup>®</sup> presentes no produto 11, bem como através da análise da composição do produto 12, conclui-se que os dois consistem provavelmente em sistemas nanoemulsionados.

O produto 11 é um creme nutritivo para o rosto, que contém Ultraspheres de retinol (palmitato de retinol, triglicerídio cáprico/caprílico, lecitina), e o produto analisado contém duas populações de nanoestruturas, uma com diâmetro de  $317\pm 36$  e outra de diâmetro micrométrico de  $1854\pm 320$  nm. Por sua vez, o produto 12 é um creme para o rosto anti-sinais, que menciona o uso de nanotecnologia e contém em sua formulação *caprylic/capric triglyceride* e *phospholipids*, as nanoestruturas avaliadas possuem duas faixas de diâmetro de  $167\pm 49$  e de  $24\pm 14$  nm.

Segundo a avaliação do CIR, o palmitato de retinila é seguro até 5%. Já, de acordo com o Parecer da CATEC sobre o assunto, o palmitato de retinila deve ser usado em preparações cosméticas na concentração máxima de 10.000 UI de vitamina A/g de produto acabado e, novamente, devido à ausência de dados quantitativos sobre a composição do produto, é impossível avaliar os efeitos de uma permeação diferenciada desses componentes.

### ***Caso das nanopartículas***

De acordo com a tabela 9, podemos sugerir a presença de cinco produtos contendo nanopartículas (produtos 1, 3, 5, 7 e 8). Nos produtos 3 e 5, em especial, os fornecedores indicam a existência de nanoesferas em seus produtos. O produto 3 trata-se de um creme para cuidado do rosto e pescoço e contém nanoesferas de Hidroxiprolisilane C, sendo que não foi possível identificar na composição dos produtos a constituição das mesmas, tornando inviável a avaliação do seu risco. Em contrapartida, o produto 5 é um creme para uso no corpo com a finalidade específica de prevenção de estrias. Ele contém nanoesferas de proteosilane C, que parecem veicular metilsilanol, manuronato de metilsilanol, elastinato de metilsilanol. Entretanto, novamente, não se sabe quais são os componentes das nanoestruturas em si, o que torna a avaliação do seu possível risco dificultosa.

O produto 8 trata-se de um fluido hidratante para a região ao redor dos lábios, que contém glicosferas de OPC (conforme tabela 9), cuja composição é palmitoil hidroxipropil trimônio amilopectina/glicerina, crosspolímero, lecitina, extrato de semente de uva, licopeno extraído de tomate.

Os produtos 1 e 7 apresentam na sua composição acetato de tocoferol e o polímero policaprolactona que podem caracterizar um sistema do tipo nanocápsula. As nanopartículas poliméricas têm sua toxicidade influenciada pelo polímero constituinte e, tal como as demais nanoestruturas, devem ser avaliadas caso a caso. A policaprolactona, por exemplo, apresenta DL50 de exposição dérmica em coelhos > > 1600mg/kg (CHEMIDPLUS, 1978), valor elevado se comparado a muitas outras substâncias comumente utilizadas, de forma que, aparentemente, não se imagina um risco maior associado ao seu emprego em produtos cosméticos.

O produto 1 contém, em sua composição, nanossomas de pró-retinol A e Par Elastyl. Como a empresa mencionou somente o nome comercial nanossoma, não foi possível identificar, num primeiro momento, o tipo de nanoestrutura presente. A avaliação do diâmetro de partícula do produto 1, demonstrou a existência de duas populações de diferentes tamanhos de partículas, uma com  $421 \pm 22$  e outra com  $145 \pm 13$  nm. Trata-se de um produto anti-rugas e, como infelizmente, não foi possível definir quais são os outros componentes e o tipo de nanoestrutura, fica difícil uma avaliação. O produto 7 destina-se à área dos olhos e contém provavelmente nanocápsulas de vitamina E, sendo que foram identificados como possíveis constituintes destas na composição do produto, os ingredientes *tocopheryl acetate*, e *polycaprolactone*. Segundo a avaliação do CIR, dentre as substâncias que têm sido comercializadas como componentes das nanoestruturas, a vitamina E é considerada segura para uso até 5%.

Quanto aos demais ingredientes utilizados na obtenção dos produtos, nos quais as nanoestruturas estão veiculadas, eles não diferem significativamente daqueles empregados em outros produtos cosméticos de finalidade similar (vide abaixo na tabela 10, a composição de alguns produtos cosméticos selecionados aleatoriamente dos sítios das empresas consultadas). Essa observação sugere que que os ativos nanoestruturados são adicionados em formulações cosméticas convencionais disponibilizadas em outras linhas da empresa.

Tabela 10. Composição de alguns produtos cosméticos comercializados.

Categoria de produto	Composição
Produto anti-rugas	acetato de tocoferol, água, álcool benzílico, álcool berrenílico, álcool cetílico, álcool estearílico, alfa-isometil-ionona, ascorbil fosfato de sódio, benzoato de sódio, BHT, bisabolol, butilfenilmetilpropional, cafeína, ceramida-3, ciclometicona/dimeticona crosspolímero, ciclometicone, ciclopentasiloxano, citrônio, crosspolímero de acrilatos/acrilato de alquila c10-30, cumarina, dicaprilato/dicaprato de neopentilglicol, dimeticonol, EDTA dissódico, esqualano, estearato de glicerina, estearato de sorbitano, estearat-2, estearat-21, etilhexilglicerina, extrato da semente de girassol, extrato da semente de pepino, extrato de algas marinhas, extrato de <i>sacharomyces cerevisiae</i> , extrato de tangerina japonesa, fragrância, geraniol, glicerina, glicirrinato de potássio, glutamidoetil indol, goma xantana, hexil cinamal, hialuronato de sódio, hidrolisado de proteína de soja, hidroxicitronelal, hidroxihexil-3-ciclohexene, carboxaldeído, isoestearato de peg-6/laurato de hesperidina, isononanoato de etilexila, limonene, linalol, manteiga da semente de <i>theobroma grandiflorum</i> , miristato de mirística, óleo de caroço de <i>astrocarium vulgare</i> , óleo de girassol, óleo de manteiga de karité, palmitato de cetila, palmitato de retinila, pantenol, propilenoglicol, proteína de lupine hidrolisada, salicilato de benzila, trietanolamina, xilitol.
Creme, loção, gel para o rosto com ação fotoprotetora	Água desmineralizada, p-metoxicinamato de 2-etilexila, ciclometicone, glicerina, tetraetilhexanoato de pentaeritrila, éter estearílico etoxilado (2M), ácido glicólico, benzofenona-3, álcoois: berrenílico e benzílico, estearato de polioxietileno (40M), miristato de mirística, metoxidibenzoilmetano de butila, hidróxido de amônio, monoestearatos: de glicerila e polioxietileno, dimeticone, silicato de alumínio e magnésio, hidroxietilcelulose, perfume, metilparabeno, vitaminas E e C, EDTA dissódico, extratos de <i>mucor miehei</i> (cogumelo), de <i>spiraea ulmaria</i> , de alecrim, de algas marinhas e de tomate, bisabolol, BHT, hesperitina, cultura de células de <i>méla azdirachta</i> , subtilisina, copolímero de acrilato/carbamato, extrato da raiz de <i>daucus carota sativa</i> , palmitato de retinila, retinol, betacaroteno, orizanol, benzoato de alquila, tetrahidroferulolmetano, tetrahidrodimetoxicurcumina, decarboxicarnosina HCl, ácido hialurônico, butileno glicol, propilenoglicol, tetraidrobisdimetoxicurcumina
Creme, loção, gel para o corpo	Bioex Antilipêmico(cetella asiática, arnica, castanha-da-india, cavalinha, algas, hera e erva mate), extrato de algas marinhas, extrato de centela asiática, óleo de germen de trigo, polawax (álcool estearílico + lauril sulfato de sódio), lanolina, monoestearato de glicerila, carbopol, trietanolamina, propilenoglicol, óleo de silicone, óleo de girassol, óleo mineral, vaselina, palmitato de isopropila, BHT, metilcloroisotiazolinona / metilisotiazolinona, metilparabeno, metilparabeno, C116185, fragrância e água deionizada.

Entretanto, a utilização de algumas substâncias presentes na base dos produtos nanoestruturados e nos demais produtos cosméticos merece uma revisão mais detalhada. Esse é o caso, por exemplo, da vitamina K, cujo uso, em produtos cosméticos, tem sido discutido pela Agência Sanitária Francesa (AFSSAPS- Agence Française de Sécurité des Produits Santé), devido à verificação da ocorrência de reações alérgicas em consumidores que se reportaram ao Sistema de Cosmetovigilância desse país. Foi verificada a ocorrência deste tipo de reação em consumidores da Espanha e da Itália também. Além disso, a Autoridade Sanitária Francesa considera que o uso de vitamina K1 pode reduzir a efetividade de alguns tratamentos com anticoagulantes.

Além disso, hoje se considera que, em função da crescente utilização de produtos cosméticos, as avaliações de risco das substâncias empregadas nos mesmos deveriam ser revistas. Assim, tem sido rediscutida a segurança de uso de algumas substâncias, como os parabenos, o laurilsulfato de sódio e o formaldeído, dentre outras (BERGFELD *et al.*, 2005).

**CONSIDERAÇÕES FINAIS**

---

De acordo com pesquisas recentes dos *Woodrow Wilson Center for International Scholars* e dos *Friends of the Earth, Nanomaterials, Sunscreens and Cosmetics: Small Ingredients, Big Risks* tem-se hoje no, mercado internacional, um arsenal de produtos nanoestruturados, sendo os Estados Unidos o país que concentra a maior parte dos investimentos na nanotecnologia.

Em relação ao mercado de produtos cosméticos, de higiene pessoal e perfumes, a zona de maior crescimento deslocou-se do hemisfério ocidental para regiões específicas da América do Sul, Europa Oriental, Ásia, e especialmente, para a China (KUMAR, 2005). No Brasil, o crescimento desse setor da economia, que teve como índice 34,2% em 2005, é superior ao de outros setores da economia. Isso é um reflexo da crescente utilização destes produtos por parte da população. No entanto, apesar do crescimento contínuo do setor cosmético na economia brasileira, percebe-se que o investimento em pesquisa e tecnologia permanece limitado e, na maioria dos casos, as empresas de capital estrangeiro, que possuem parque fabril no Brasil, mantêm seus centros de pesquisa situados no país de origem.

Apesar das limitações da busca realizada, tanto em função da ausência de obrigatoriedade de menção na rotulagem da presença de nanoestruturas, como em função da amostragem realizada a partir da lista do Anuário Brasileiro de Informação Cosmética com sítio disponível na *internet*, foi verificado, no cenário nacional, que mais de 7 % das empresas consultadas incorporam a nanotecnologia nos seus produtos. No entanto, a identificação das empresas que produzem e disponibilizam no mercado nacional produtos cosméticos nanoestruturados não necessariamente indica que as mesmas são as produtoras das nanoestruturas utilizadas. De fato, em grande parte dos casos, o ativo cosmético encontra-se nanoestruturado e estas nanoestruturas encontram-se disponíveis como matérias-primas que podem ser incorporadas em bases semi-sólidas. Contudo, cabe salientar, que duas indústrias brasileiras, o Boticário e a Natura, desenvolvem projetos na área de nanotecnologia em cosméticos numa parceria com o Ministério da Ciência e Tecnologia (MCT, 2006a), destacando-se no mercado nacional no que diz respeito à pesquisa e

desenvolvimento de novos produtos e abrindo perspectivas de lançamento de linhas de produtos cosméticos a partir de tecnologia própria.

A avaliação do risco dos produtos cosméticos de base nanotecnológica foi basicamente pautada na análise da toxicidade das matérias-primas, devido à ausência de evidências científicas quanto ao impacto da nanoestruturação sobre a toxicidade dos componentes das nanoestruturas. Desta forma, diversas questões relativas à influência do nanoestruturação sobre a permeação de constituintes ativos das formulações permanecem em aberto. A possibilidade de uma absorção sistêmica de compostos veiculados em produtos cosméticos de base nanotecnológica parece ser a questão crucial para o avanço da discussão sobre a segurança destes produtos. De fato, por conceito, produtos cosméticos apresentam efeito local e/ou regional. Assim, no estado atual do conhecimento, parece prematuro concluir sobre o risco do uso da nanotecnologia nos produtos cosméticos, contudo, as matérias-primas empregadas não parecem diferir significativamente daquelas utilizadas na elaboração de outros produtos cosméticos do mesmo gênero, o que, em um primeiro momento, pode sugerir por analogia, uma segurança similar quanto ao seu uso. Por outro lado, há mais de 15 anos alguns produtos de base nanotecnológica encontram-se disponíveis no mercado internacional, sem relatos de problemas de segurança relacionados ao seu uso (FDA, 2006).

Contudo, cabe resaltar que existem dados consistentes sobre a toxicidade de vários ativos utilizados nos cosméticos nanoestruturados. Segundo a avaliação do CIR, dentre as substâncias que têm sido comercializadas como componentes das nanoestruturas, a vitamina E é considerada segura para uso na concentração de até 5%, o alfa-hidroxiácido málico é seguro para uso com a função de ajuste de pH, o bisabolol é seguro até 1% e o palmitato de retinila é seguro até 5%. O ácido tartárico, e os demais alfa-hidroxiácidos, de acordo com Parecer da CATEC, podem ser utilizados na concentração de até 10%, em pH maior ou igual a 3,5. O betacaroteno consta na lista de corantes da legislação brasileira, mas pode ser também classificado como derivado retinóide, entretanto não foi encontrada referência que estabelecesse uma concentração limite para o seu uso em produtos cosméticos. A vitamina C apresenta DL50 de exposição dérmica em cobaias > 3gm/kg (3000mg/kg) e conforme o Parecer da CATEC deve ter sua eficácia e segurança e estabilidade química

devidamente comprovadas quando à ela forem atribuídos benefícios cosméticos. Por outro lado, é difícil avaliar a segurança de uso de algumas substâncias, tais como enzimas e extratos vegetais, dada a falta de informações a respeito.

A ausência de critérios específicos para a rotulagem dos produtos contendo nanotecnologia dificulta sua análise. Muitas vezes foi até impossível identificar os componentes das nanoestruturas e até mesmo afirmar qual é o tipo da nanoestrutura presente. Acreditamos que a empresa deveria obrigatoriamente informar na rotulagem dos produtos quando do emprego da nanotecnologia e ainda informar à autoridade sanitária qual é a composição das nanoestruturas contidas no produto, de maneira a facilitar a avaliação e vigilância do seu risco.

Considerando o atual sistema de regulação sanitária de cosméticos no Brasil, face à incerteza que envolve a utilização de nanotecnologia e, à luz das informações deste trabalho, propomos algumas diretrizes para regulação de produtos cosméticos de base nanotecnológica no Brasil, como segue:

- Os produtos cosméticos contendo nanoestruturas deveriam ser classificados como Grau de Risco II, devendo apresentar no ato do seu registro, dados acerca da segurança de uso do produto e das matérias-primas constituintes das estruturas de diâmetros nanométricos sempre que solicitado;
- Deveria ser informado no rótulo do produto, na embalagem secundária do mesmo ou, na ausência desta, na embalagem primária, a presença de nanoestruturas, sempre que as mesmas estiverem presentes na composição do produto;
- Além disso, considerando que as nanoestruturas possuem diâmetro reduzido, o que pode levar a diferenças no seu perfil de permeação, e os poucos estudos conduzidos a fim de avaliar sua toxicidade foram realizados sobre a pele saudável ou modelos que simulam a mesma, propomos a obrigatoriedade de inclusão da advertência de rotulagem “Não utilizar sobre a pele irritada ou lesionada”.

## REFERÊNCIAS

---

4<sup>TH</sup> NANOFORUM REPORT: **Benefits, Risks, Ethical, Legal and Social Aspects of NANOTECHNOLOGY**. Parte 2: Potential Benefits of Nanotechnology Currently under Debate, 2004. Disponível em <http://www.nanoforum.org>. Acesso em 25 mar. 2006.

4<sup>TH</sup> NANOFORUM REPORT: **Benefits, Risks, Ethical, Legal and Social Aspects of NANOTECHNOLOGY**. Parte 3: the need for and rise of new LEGISLATION AND REGULATION caused by the emergence of Nanotechnology, 2004. Disponível em <http://www.nanoforum.org>. Acesso em 25 mar. 2006.

ABI COSMÉTICA 2006. **Anuário Brasileiro de Informação Cosmética**. Barra Funda: Cusman Editora Especializada Ltda. 144p., 2006.

ABIHPEC. Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos. **Panorama do Setor: Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos, 2006**. Disponível em [http://www.abihpec.org.br/dadosdomercado\\_panorama\\_setor.php](http://www.abihpec.org.br/dadosdomercado_panorama_setor.php). Acesso em 20 mai. 2006.

ABRE Associação Brasileira de Embalagem. Online News. **Cosméticos: brasileiros elevam o consumo de produtos de higiene, cosméticos e perfumaria**. Disponível em <http://www.abre.org.br/noticias2.php>. Acesso em 18 set. 2006.

ACS Explores Nanotechnology in Cosmetics, **Cosmetics & Toiletries**, 2005. Disponível em <http://www.cosmeticsandtoiletries.com/news/1712491.html>. Acesso em 25 nov. 2005.

AIKENS, P. Nanomateriais proporcionam proteção solar de amplo espectro. **Cosmetics & Toiletries**, v. 18, p. 60-64, 2006.

ALLIANZ, AG. **Small sizes that matter: Opportunities and risks of Nanotechnologies**. Report in co-operation with the OECD International Futures Programme. Allianz Center for Technology, 2005. Disponível em <http://www.oecd.org/dataoecd/4/38/35081968.pdf>. Acesso em 23 mai. 2006.

ALVAREZ-ROMÁN, R.; NAIKA, A.; KALIA, Y.N.; GUYA, R.H.; FESSIA, H. Skin penetration and distribution of polymeric nanoparticles. **Journal of Controlled Release**, v. 99, p. 53–62, 2004.

ANDRADE, T. Inovação Tecnológica e Meio Ambiente: A Construção de Novos Enfoques. **Ambiente & Sociedade**, v. VII, p. 89-106, 2003.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Empresas Autorizadas a Funcionar. Fabricar cosméticos**. Disponível em [http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta\\_Autorizacao/rconsulta\\_autorizacao\\_internet.asp](http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Autorizacao/rconsulta_autorizacao_internet.asp). Acesso em 23 ago. 2006.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. UNESCO. Ministério da Saúde. **Guia para a Avaliação da Segurança de Produtos Cosméticos**. Brasília, 2003. Disponível em [http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/guia/guia\\_cosmeticos\\_final\\_2.pdf](http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/guia/guia_cosmeticos_final_2.pdf). Acesso em 25 mai. 2006.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. UNESCO. Ministério da Saúde. **Guia de Estabilidade para Produtos Cosméticos**. Brasília, 2004. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/series/cosmeticos.pdf>. Acesso em 25 mai. 2006.

ARNALL, A. H. F. Future Technologies, Today's Choices Nanotechnology, Artificial Intelligence and Robotics; A technical, political and institutional map of emerging technologies. emerging technologies. **Greenpeace Environmental Trust**: London, 2003.

BDF. Beiersdorf. **Centre for Applied Nanotechnology opens in Hamburg**. Disponível em <http://www.beiersdorf.com/Area-Press/Latest-News.aspx?l=2&id=1106>. Acesso em 08 out. 2006.

BENSON, H.A.E. Transdermal Drug Delivery: Penetration Enhancement Techniques. **Current Drug Delivery**, v. 2, p. 23-33, 2005.

BERGFELD, W.F.; BELSITO, D.V.; MARKS, J.G. e ANDERSEN, F.A. Safety of ingredients used in cosmetics. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 52, p. 125- 132, 2005.

BETZ, G.; AEPPLI, A.; MENSCHUTINA, N.; LEUENBERGER, H. In vivo comparison of various liposome formulations for cosmetic application. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 296, p. 44–54, 2005.

BEZDOS, R. **O Canal de Distribuição para Produtos Cosméticos em Porto Alegre: Uma Análise com Foco nos Salões de Beleza**. Dissertação de Mestrado, apresentada ao Programa de Pós – Graduação em Administração – Escola de Administração da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2001.

BONINA, F.P.; MONTENEGRO, L.; SCROFANI, N.; ESPOSITO, E.; CORTESI, R.; MENEGATTI E. E NASTRUZZI, C. Effects of phospholipid based formulations on in vitro and in vivo percutaneous absorption of methyl nicotinate. **Journal of Controlled Release**, v. 34, p. 53-63, 1995.

BOUCHEMAL, K.; BRIANÇON, S.; PERRIER, E.; FESSI, H.; BONNET, I.; ZYDOWICZ, N. Synthesis and characterization of polyurethane e poly(ether urethane) nanocapsules using a new technique of interfacial polycondensation combined to spontaneous emulsification. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 269, p. 89-100, 2004a.

BOUCHEMAL, K.; BRIANCON, S.; PERRIER, E.; FESSI, H. Nano-emulsion formulation using spontaneous emulsification: solvent, oil and surfactant optimisation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 280, p. 241-51, 2004b.

BOUWSTRA, J.A; HONEYWELL-NGUYEN, P.L. Skin structure and mode of action of vesicles. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 54, p. S41–S55, 2002.

BRASIL. Congresso Nacional. Lei n. 6360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras providências. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, 24 set. 1976.

BRASIL. Congresso Nacional. Decreto nº 79.094, de 05 de janeiro de 1977. Regulamenta a Lei 6360, de 23 de setembro de 1976, que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, 07 jan. 1977a.

BRASIL. Congresso Nacional. Lei nº 6.437, de 24 de agosto de 1977. Configura as infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, 25 ago. 1977b.

BRASIL. Congresso Nacional. Lei n. 6480, de 1 de dezembro de 1977. Altera a Lei 6360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, 1 dez. 1977c.

BRASIL. Congresso Nacional. Decreto nº 83.239, de 06 de março de 1979. Altera Decreto nº 79.094, de 05 de janeiro de 1977, que regulamenta a Lei 6360, de 23 de setembro de 1976, com relação a dizeres de rótulos e bulas. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, 07 mar. 1979.

BRASIL. Congresso Nacional. Lei n. 8078, de 11 de setembro de 1990. Dispõe sobre a Proteção do Consumidor. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, 12 set. 1990a.

BRASIL. Congresso Nacional. Lei n. 8080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, 20 set. 1990b.

BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 1.480, de 31 de dezembro de 1990. Dispõe sobre as Normas e Requisitos Técnicos, a que ficam sujeitos os produtos absorventes higiênicos descartáveis destinados ao asseio corporal. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, 07 jan. 1991.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 97, de 26 de junho de 1996. Dispõe sobre as Normas e Requisitos Técnicos, a que ficam sujeitos as escovas dentais. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, 27 jun. 1996a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 71, de 29 de maio de 1996 - Anexos I, II e III. Estabelece a documentação para solicitação de Autorização de Funcionamento de Empresas da área de cosméticos. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, 30 mai. 1996b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria n. 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, 19 ago. 1997.

BRASIL. Congresso Nacional. Lei n. 9782, 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, 27 jan. 1999a.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 481, de 23 de setembro de 1999. Parâmetros para Controle Microbiológico de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, 24 set. 1999b.

BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 79, de 28 de agosto de 2000. Adota a Definição de Produtos Cosméticos e estabelece Normas e Procedimentos para Registro de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, 31 ago. 2000.

BRASIL. Congresso Nacional. Decreto nº 3961, de 10 de outubro de 2001. Altera o Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977, que regulamenta a Lei nº 6.360/76. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, 11 out. 2001a.

BRASIL, Ministério da Saúde., Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 38, de 21 de março de 2001. Estabelece critérios e procedimentos necessários para o registro de novas categorias de produtos cosméticos, destinados ao uso infantil. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, 22 mar. 2001b.

BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 1.450, de 11 de setembro de 2001. Institui o Certificado de Boas Práticas de Fabricação para as Indústrias Cosméticas e institui o respectivo Formulário de Petição. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, 12 set. 2001c.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 162, de 11 de setembro de 2001. Lista de Conservantes Permitidos para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, 12 set. 2001d.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 237, de 22 de agosto de 2002. Aprova o Regulamento Técnico Sobre Protetores Solares em Cosméticos. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, 23 ago. 2002.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária Resolução - RDC nº 1, de 6 de janeiro de 2003. Aprova o Regulamento Técnico para fins de Vigilância Sanitária de mercadorias importadas. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, 09 jan. 2003a.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 13, de 17 de janeiro de 2003. Determina a obrigatoriedade de inclusão dos dizeres de rotulagem de produtos de higiene oral indicados para hipersensibilidade dentinária. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, 20 jan. 2003b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 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, 18 jul. 2005a.

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, 26 jul. 2005b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 332, de 01 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, 02 dez. 2005c.

BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 343, de 13 de dezembro de 2005. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, 14 dez. 2005d.

BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 48, de 16 de março de 2006. 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, 17 mar. 2006a.

BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº47, de 16 de março de 2006. Lista de Filtros Ultravioletas Permitidos para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, 17 mar. 2006b.

BRUCE, O. Nanotechnology – a Key Technology for the Future of Europe. **Ottilia Saxl**, 2005. Disponível em <http://www.nanomednet.org/reports/Key%20technology%20report.pdf>. Acesso em 24 jan. 2006.

CAPPRA SILVA, A.P.; MAYORGA, P.; BASSANI, V.; TEIXEIRA, H. Desenvolvimento de nanoemulsões de uso tópico contendo genisteína. **I Mostra de Nanociência e Nanotecnologia da UFRGS**. Centro de Nanociência e Nanotecnologia da UFRGS.

CATEC. **Pareceres Técnicos**. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/camara.htm>. Acesso em 24 jan. 2006.

CFHCC. Commission on the Future of Health Care in Canada. **Building on Values: The Future of Health Care in Canada – Final Report**, 2002. Disponível em [http://www.hc-sc.gc.ca/english/pdf/romanow/pdfs/HCC\\_Final\\_Report.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/english/pdf/romanow/pdfs/HCC_Final_Report.pdf). Acesso em 25 nov. 2005.

CHEMIDPLUS. **Union Carbide Data Sheet. Vol. 9/13/1978**. Disponível em <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus>. Acesso em 30 ago. 2006.

CHENG, H.H.; ANDREW, C.N. E ALKAISI, M.M. The fabrication and characterisation of metallic nanotransistors . **Microelectronic Engineering**, v. 83, p. 1749-1752, 2006.

COSMÉTICOS. **Diagnóstico. 2002**. Disponível em <http://www.desenvolvimento.gov.br/arquivo/sdp/proAcao/forCompetitividade/impZonLivComercio/31cosmeticosREsumo.pdf#search=%22%2031cosm%C3%A9ticosREsumo%22>. Acesso em 15 set. 2006.

COSTA, E.A. **Vigilância Sanitária: Proteção e Defesa da Saúde**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos- SOBRAVIME. 2 Ed. 2004, 494p.

COUVREUR, P.; GREF, R.; ANDRIEUX, K. e MALVY, C. Nanotechnologies for drug delivery: Application to cancer and autoimmune diseases. **Progress in Solid State Chemistry**, v. 34, p. 231-235, 2006.

DALLARI, S.G. e VENTURA, D. F.L. O Princípio da Precaução: dever do Estado ou protecionismo disfarçado? **São Paulo em Perspectiva**, v. 16, p. 53-63, 2002.

DANIELS, R. **Galenic principles of modern skin care products**, 2001. Disponível em: [http://www.scf-online.com/english/25\\_e/galenic\\_25\\_e.htm](http://www.scf-online.com/english/25_e/galenic_25_e.htm). Acesso em: 01 jun. 2004.

DERMAGE. **A empresa**. Disponível em <http://www.dermage.com.br/>. Acesso em 26 nov. 2006.

DERMATUS. **A empresa.** Nossa História. Disponível em [http://www.dermatus.com.br/nossa\\_historia.asp?secao=01&clr=01](http://www.dermatus.com.br/nossa_historia.asp?secao=01&clr=01). Acesso em 26 nov. 2006.

DU PLESSIS, J.; RAMACHANDRAN, C.; WEINER, N.; MULLER, D.G. The influence of particle size of liposomes on the deposition of drug into skin, **International Journal of Pharmaceutics**, v. 103, p. 277–282, 1994.

EC. European Commission. **Communication of the European Commission: Towards a European Strategy for Nanotechnology.** COM 338, 2004. Disponível em <http://cordis.europa.eu/nanotechnology/actionplan.htm>. Acesso em 24 jul. 2006.

EFFICIENT Risk Management. United States Food and Drug Administration. Disponível em [http://www.fda.gov/oc/mcclellan/strategic\\_risk.html](http://www.fda.gov/oc/mcclellan/strategic_risk.html) Acesso em 24 jul. 2005.

EGBARIA, K., WEINER, N. Liposomes as a topical drug delivery system. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 5, p. 287–300, 1990.

EPA REPPORT. **Dermal Exposure Assessment: Principles And Applications.** Exposure Assessment Group. Office of Health and Environmental Assessment. U.S. Environmental Protection Agency. Washington, D.C. 1992. Disponível em <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=12188>. Acesso em 06 set 2006.

ESPOSITO, E.; ZANELLA, C.; CORTESI, R.; MENEGATTI, E.; NASTRUZZI, C. Influence of liposomal formulation parameters on the in vitro absorption of methyl nicotinate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 172, p. 255-260, 1998.

EUROMONITOR, 2005. Brazil. Country factfile. Disponível em <http://www.euromonitor.com/factfile.aspx?country=BR>. Acesso em 11 set. 2006.

FDA, 2006. [http://www.fda.gov/nanotechnology/powerpoint\\_conversions/ilsi-hesi-ann-mtg\\_files/outline/](http://www.fda.gov/nanotechnology/powerpoint_conversions/ilsi-hesi-ann-mtg_files/outline/). Acesso em 10/12/2006.

FERNANDEZ, C.; MARTI-MESTRES, G.; RAMOS, J.; MAILLOLS, H. LC analysis of benzophenone-3: II application to determination of 'in vitro' and 'in vivo' skin penetration from solvents, coarse and submicron emulsions. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 24, p.155–165, 2000.

FOČO, A.; GAŠPERLIN, M.; KRISTL, J. Investigation of liposomes as carriers of sodium ascorbyl phosphate for cutaneous photoprotection. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 291, p. 21-29, 2005.

FRIENDS OF THE EARTH. **Nanomaterials, Sunscreens and Cosmetics: Small Ingredients, Big Risks.** Disponível em <http://www.foe.org/camps/comm/nanotech/>. Acesso em 05 out. 2006.

GARCIA, R. Internacionalização comercial e produtiva na indústria de cosméticos: desafios competitivos para empresas brasileiras. **Revista Produção**, v. 15, p. 158-171, 2005. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-65132005000200003&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-65132005000200003&lng=pt&nrm=iso)>. ISSN 0103-6513. doi: 10.1590/S0103-65132005000200003. Acesso em 26 ago. 2006.

GARCIA, R.; FURTADO, J. Núcleo de Economia Industrial e da Tecnologia (UNICAMP-IE-NEIT); Ministério do Desenvolvimento, da Indústria e do Comércio Exterior (MDIC); Ministério da Ciência e Tecnologia (MCT); Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP). **Estudo da Competitividade de Cadeias Integradas no Brasil: impactos das zonas de livre comércio. Cadeia: Cosméticos. Nota Técnica Final**. Campinas, 2002. Disponível em <http://www.mdic.gov.br/arquivo/sdp/proAcao/forCompetitividade/impZonLivComercio/31cosmeticosCompleto.pdf#search=%2231cosmeticoscompleto%22>. Acesso em 16 set. 2006.

GIL, A.C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. In: como classificar as pesquisas. 4.ed. São Paulo: Atlas, 2002.

H&C. Balanço de Higiene e Beleza. Qualidade e Segmentação impulsionam crescimento. **Household & Cosméticos**, v. VII, p. 52-58, 2006.

HANLON, N.; HINTON, R.H.; HOMEWOODA, K. P.; HOWARTH, J. A.; PRICE, S. C.; TAYLOR, A. Effect of Cutaneous Application or Subcutaneous Administration of Zinc Oxide Particles of Different Size – A Preliminary Study. In: FIRST INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON OCCUPATIONAL HEALTH IMPLICATIONS OF NANOMATERIALS, 1, Buxton, 2004. **Report**. Buxton: s. d., p. 109. Disponível em [http://www.hsl.gov.uk/capabilities/nanosymrep\\_final.pdf](http://www.hsl.gov.uk/capabilities/nanosymrep_final.pdf). Acesso em 10 set. 2006.

HASSELMANN, M. ; KUMMERLEN, C. Nutrition des patients en insuffisance respiratoire aiguë. **Nutrition Clinique et Métabolisme**. *In Press*, 2006.

JENNING, V.; GYSLER, A.; SCHAFER-KORTING, M.; GOHLA, S. H. Vitamin A loaded solid lipid nanoparticles for topical use: occlusive properties and drug targeting to the upper skin. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 49, p. 211-218, 2000a.

JENNING,V.; SCHAFER-KORTING, M.; GOHLA, S. Vitamin A-loaded solid lipid nanoparticles for topical use: drug release properties. **Journal of Controlled Release**, v. 66, p. 115–126, 2000b.

JIMENEZ, M. M. ; PELLETIER, J. ; BOBIN, M. F. ; MARTINI, M. C. Influence of encapsulation on the in vitro percutaneous absorption of octyl methoxycinnamate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 272, p. 45–55, 2004a.

JIMENEZ, M. M. ; PELLETIER, J. ; BOBIN, M. F. ; MARTINI, M. C., FESSI, H. Poly-epsilon-caprolactone nanocapsules containing octyl methoxycinnamate: preparation and characterization. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 9, p. 329-339, 2004b.

KENNEDY INSTITUTE OF ETHICS. **Bioethics Thesaurus**. Washington: Georgetown, 1995:44. (versão 1998, 1999). Disponível em <http://www.ufrgs.br/bioetica/risco.htm>. Acesso em 22 jun. 2006.

KUMAR, S. Exploratory analysis of global cosmetic industry: major players, technology and market trends. **Technovation**, v. 25, p. 1263–1272, 2005.  
 LASCH, J.; LAUB, R.; WOHLRAB, W. How deep penetrate intact liposomes into human skin? **Journal of Controlled Release**, v. 18, p. 55–58, 1991.

LIEBER, R.R. e ROMANO-LIEBER, N.S. O Conceito de Risco: Janus reinventado. In: MINAYO, M.C.Z. **Saúde e Ambiente Sustentável: estreitando nós**. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2002, 344p.

LUCCHESI, G. A internacionalização da regulamentação sanitária. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.8, p. 537-555, 2003.

LUCCHESI, G. **Globalização e Regulação Sanitária. Os rumos da Vigilância Sanitária no Brasil**. Rio de Janeiro, 2001. 326 p. Tese de conclusão Curso de Doutorado em Saúde Pública- ENSP/FIOCRUZ.

MACHADO, M. P.P. **Uma Análise sobre as Estratégias de Diferenciação no Setor de Cosméticos: O Caso Natura**. Monografia submetida ao Departamento de Ciências Econômicas para obtenção de carga horária na disciplina CNM 5420 – Monografia. Florianópolis, 2006.

MAYNARD, A.D. Nanotechnology: assessing the risks. **Nanotoday**, v.1, p. 22-33, 2006.

MCT. Ministério da Ciência e Tecnologia. **Cosméticos e Saúde**. Disponível em <http://www.mct.gov.br/index.php/content/view/2040.html>. Acesso em 26 nov. 2006a.

MCT. Ministério da Ciência e Tecnologia. **Nanotecnologia. Áreas Nano. Cosméticos e Saúde. No Brasil**. Disponível em <http://www.mct.gov.br/index.php/content/view/33417.html>. Acesso em 08 out. 2006b.

MCT. Ministério da Ciência e Tecnologia. Nanotecnologia. **Áreas Nano. Cosméticos e Saúde. No Exterior**. Disponível em [http://www.mct.gov.br/html/template/frameSet.php?urlFrame=http://www.smalltimes.com/document\\_display.cfm?document\\_id=5236&objMct=No%20Exterior](http://www.mct.gov.br/html/template/frameSet.php?urlFrame=http://www.smalltimes.com/document_display.cfm?document_id=5236&objMct=No%20Exterior). Acesso em 08 out. 2006b.

MCT/CNPq. Ministério da Ciência e Tecnologia. Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. **Programa Nacional de P&D em Nanociências e Nanotecnologias Plano de Implementação 2001-2005**. Brasília, 2001. Disponível em <http://www.cnpq.br/noticias/nano.doc>. Acesso em 20 nov. 2005.

MENDELSON, R.; FLACH, C.R.; MOORE, D.J. Determination of molecular conformation and permeation in skin via IR spectroscopy, microscopy, and imaging. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1758, p. 923–933, 2006.

MICHAELS, A.S.; CHANDRASEKARAN, S.K.; SHAW, J.E. Drug permeation through human skin: Theory and in vitro .experimental measurement. **Am. Inst. Chem. Eng. J.**, v. 21, p. 985-996, 1975.

MICHELSON, E. Analyzing the European Approach to Nanotechnology. **Occasional Paper on Nanotechnology. Woodrow Wilson International Center for Scholars Foresight and Governance Project**, 2004. Disponível em <http://www.environmentalfutures.org/Images/Nanotec1.pdf>. Acesso em 20 out. 2006.

MINANCORA. **A história da empresa**. Disponível em <http://www.minancora.com.br/historia/historia-empresa.htm>. Acesso em 26 nov. 2006.

MUCHTAR, S.; BENITA, S. Emulsions as drug carriers for ophthalmic use. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 91, 3 p. 181-190, 1994.

MULLER, R. H.; RADTKE, M.; WISSING, S. A. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 54, p. 131-155, 2002.

MULLER, R.H.; DINGLER, A. Feste Lipid-Nanopartikel (Lipopearls) als neuartiger Carrier für kosmetische und dermatologische Wirkstoffe. **PZ Wiss.**, v. 49, p.11–15, 1998 *apud* MÜLLER, R. H. *et al.* Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 54, p. 131-155, 2002.

MURIEL. Disponível em <http://www.muriel.com.br/muriel.htm>. Acesso em 26 nov. 2006.

[NANOTECHNOLOGY NEWS ARCHIVE](http://www.wilsoncenter.org). Disponível em <http://www.wilsoncenter.org>. Acesso em 15 nov. 2005.

NEMES, Z.; STEINERT, P.M. Bricks and mortar of the epidermal barrier. **Experimental & molecular medicine**, v. 31, p. 5-19, 1999.

NSTI. Nano Science and Technology Institut. Nanotechnology-based products have impact. **NanoPRwire Press Releases**, 2004. Disponível em <http://www.nsti.org/press/PRshow.html?id=70>. Acesso em 15/11/2005.

O BOTICÁRIO. **Nossa trajetória**. Disponível em <http://internet.boticario.com.br/portal/site/institucional/>. Acesso em 26 nov. 2006.

OH, C. H.; RUGMAN, A. M. Regional Sales of Multinationals in the World Cosmetics Industry. **European Management Journal**, v. 24, p. 163–173, 2006.

PANIZZA. Disponível em <http://www.panizza.com.br/>. Acesso em 26 nov. 2006.

PELAEZ, V. Biopoder & Regulação da Tecnologia: o caráter normativo da análise de risco dos OGMs. **Ambiente & Sociedade**, v. VII, p. 145-159, 2004.

PITAN, S. **The evidence on nanotechnology**, 2005. Disponível em <http://www.cosmeticsdesign.com>. Acesso em 20 nov. 2005.

POET, T. e McDOUGAL, J. M. Skin absorption and human risk assessment. **Chemico-Biological Interactions**, v. 140, p. 19-34, 2002.

PUMMAKARNCHANA, O.; TRIPATHI, N.; DUTTA, J. Air pollution monitoring and GIS modeling: a new use of nanotechnology based solid state gas sensors. **Science and Technology of Advanced Materials**, v. 6, p. 251-255, 2005.

QUÍMICA E DERIVADOS. Demanda cresce mais pela terceirização. Disponível em <http://72.14.209.104/search?q=cache:c3g9ZgKBxn8J:www.quimica.com.br/revista/qd390/servicos1.htm+terceiriza%C3%A7%C3%A3o+na+produ%C3%A7%C3%A3o+de+casm%C3%A9ticos&hl=pt-BR&ct=clnk&cd=1>. Acesso em 26 nov. 2006.

REDZINIAK, G. Liposomes et peau : passé, présent, futur. **Pathologie Biologie**, v. 51, p. 279-281, 2003.

RPA REPORT. **Comparative Study on Cosmetics Legislation in the EU and Other Principal Markets with Special Attention to so-called Borderline Products**.

European Commission, DG Enterprise, 2004. Disponível em <http://pharmacos.eudra.org/F3/cosmetic/doc/J457%20%20Final%20Report%20-%20Cosmetics.pdf>. Acesso em 10/12/2005.

RSRAE. The Royal Society & Royal Academy Of Engineering. **Nanoscience and Nanotechnologies: opportunities and uncertainties**, 2004. Disponível em <http://www.nanotec.org.uk/finalReport.htm>. Acesso em 10/12/2005.

RUFFINI, G.; DUNNE, S.; FARRÉS, E.; MARCO-PALLARÉS, J.; RAY, C.; MENDOZA, E.; SILVA, R.; GRAU, C. A dry electrophysiology electrode using CNT arrays. **Sensors and Actuators A: Physical**, v. 132, p. 34-41, 2006.

SAMPAIO, S.A.P.; RIVITTI, E.A. **Dermatologia**. São Paulo: Artes Médicas. 2 Ed. 2000.

SCCNFP. The Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers. **The SCCNFP notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation**. COLIPA n° S 76. SCCNFP/0690/03. SCCNP: Brussels, 2003a. Disponível em [www.europa.eu.int/comm/health/ph\\_risk/committees/sccp/documents/out242\\_en.pdf](http://www.europa.eu.int/comm/health/ph_risk/committees/sccp/documents/out242_en.pdf). Acesso em 25 nov. 2005.

SCCNFP. The Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers. **Opinion Concerning Zinc Oxide**. COLIPA n° S 76. SCCNFP/0649/03. SCCNP: Brussels, 2003b. Disponível em [www.europa.eu.int/comm/health/ph\\_risk/committees/sccp/documents/out222\\_en.pdf](http://www.europa.eu.int/comm/health/ph_risk/committees/sccp/documents/out222_en.pdf). Acesso em 25 out. 2005.

SCCP. Scientific Committee On Consumer Products. **Statement on Zinc oxide used in sunscreens.** SCCP/0932/05, 2005. Disponível em [http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_sccp/docs/sccp\\_o\\_00m.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_00m.pdf). Acesso em 25/10/06.

SCENIHR. SCIENTIFIC COMMITTEE ON EMERGING AND NEWLY IDENTIFIED HEALTH RISKS. **Modified Opinion (after public consultation) on The appropriateness of existing methodologies to assess the potential risks associated with engineered and adventitious products of nanotechnologies.**

SCENIHR/002/05, 2006. Disponível em [http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_sцениhr/docs/scениhr\\_o\\_003b.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sцениhr/docs/scениhr_o_003b.pdf). Acesso em 26 nov. 2006.

SCHAFFAZICK, S.R. ; GUTERRES, S. S.; FREITAS, L. L.; POHLMANNII, A.R. Physicochemical characterization and stability of the polymeric nanoparticle systems for drug administration. **Química Nova**, v. 26, p. 726-737, 2003.

SCHMALTZ, C.; SANTOS, J. V.; GUTERRES, S. S. Nanocápsulas como uma tendência promissora na área cosmética: a imensa potencialidade deste pequeno grande recurso. **Infarma**, v. 16, p., 2005.

SCHULZ, J.; HOHENBERG, H.; PFLUCKER, F.; GARTNER, E.; WILL, T.; PFEIFFER, S.; WEPF, R.; WENDEL, V.; GERS-BARLAG, H.; WITTERN K. P. Distribution of sunscreens on skin. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 54, p. S157-S163, 2002.

SITTART, J.A.; PIRES, M.C. **Dermatologia para o Clínico.** São Paulo: Sociedade Lemos-Editorial. 2 Ed. 1998.

SOPPIMATH, K. S.; AMINABHAVI, T. M.; KULKARNI, A. R.; RUDZINSKI, W.E. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. **Journal of Controlled Release**, v. 70, p. 1-20, 2001.

SOUTO, A.C. Saúde e Política: **A Vigilância Sanitária no Brasil. 1976-1994.** São Paulo: Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos- SOBRAVIME. 1 Ed. 2004, 227p.

TOMELLINI, R. **Nanotechnology, Europe and the world: The expected benefits for the citizens and the economic potential meet the social responsibility.** In: V FÓRUM SOCIAL MUNDIAL, Porto Alegre, 2005.

TOUITOU, E.; LEVI-SCHAFFER, F.; DAYAN, N.; ALHAIQUE, F.; RICCIERI, F. Modulation of caffeine skin delivery by carrier design: liposomes versus permeation enhancers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 103, p. 131-136, 1994.

TOXICOLOGY TUTOR I. Disponível em <http://sis.nlm.nih.gov/enviro/toxtutor/Tox1/a61.htm>. Acesso em 09/11/2005.

TOXNET. **Toxicology Data Network.** Disponível em <http://toxnet.nlm.nih.gov/index.html>. Acesso em 15 mai 2006.

UNESCO. **The Precautionary Principle. World Commission on the Ethics of Scientific Knowledge and Technology (COMEST)**. United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization, Paris, 2005.

VALMARI. **Conheça a Valmari**. Disponível em <http://www.valmari.com.br/valmari/empresa.php>. Acesso em 26 nov. 2006.

VERMA, D.D.; VERMA, S.; BLUME, G.; FAHR, Particle size of liposomes influences dermal delivery of substances into skin. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 258, p.141-151, 2003a.

VERMA, D.D.; VERMA, S.; BLUME, G.; FAHR, A. Liposomes increase skin penetration of entrapped and non-entrapped hydrophilic substances into human skin: a skin penetration and confocal laser scanning microscopy study. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 55, p. 271-277, 2003b.

WANG, J-J.; SUNG, K.C.; PU HU, O.P.; YEH,C-H.; FANG, J-Y. Submicron lipid emulsion as a drug delivery system for nalbuphine and its prodrugs. **Journal of Controlled Release**, v. 115, p. 140-149, 2006.

WELSS, T. *et al.* In vitro skin irritation: facts and future. State of the art review of mechanisms and models. **Toxicology in Vitro**, v.18, p.231-243, 2004.

WENKERS, B.P.; LIPPOLD, B.C. Skin penetration of nonsteroidal antiinflammatory drugs out of a lipophilic vehicle: influence of the viable epidermis. **Journal of Pharmaceutical Science**, v. 88, p. 1326-31, 1999.

WESTER, R. C.; MAIBACH, H.I. Cutaneous pharmacokinetics: 10 steps to percutaneous absorption. **Drug Metabolism Reviews.**, v. 14, p. 169-205, 1983.

WHO. WHO / UNEP / ILO, "Approaches to Integrated Risk Assessment", Doc. WHO/IPCS/IRA/01/12 of December 2001.

WISSING, S. A. e MÜLLER, R. H. Solid lipid nanoparticles as carrier for sunscreens: in vitro release and in vivo skin penetration. **Journal of Controlled Release**, v. 81, p. 225-233, 2002.

WISSING, S. A. e MÜLLER, R. H. The influence of solid lipid nanoparticles on skin hydration and viscoelasticity – in vivo study. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 56, p. 67-72, 2003.

WWCIS. Woodrow Wilson Center for International Scholars. **A Nanotechnology Consumer Products Inventory. Project on Emerging Nanotechnologies**. Disponível em <http://www.nanotechproject.org/index.php?id=44>. Acesso em 28 nov. 2006.

YAZIKSIZ-ISCAN, Y. ; HEKIMOGLU, S.; SARGON, M. F.; HINCAL, A. A. In vitro release and skin permeation of DEET incorporated solid lipid particles in various vehicles. **In Proceedings of the 4th World Meeting, ADRITELF/APGI/ APV**, 2002, pp. 1183–1184.

YILMAZ, E.; BORCHERT, H-H. Effect of lipid-containing, positively charged nanoemulsions on skin hydration, elasticity and erythema—An in vivo study. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 307, p. 232–238, 2006.

ZUCCHETTI, R. A. M.; SOUZA; S. C. ; SILVA; L. V. N. Natura Cosmetico S.A. **Process and composition for enhancing the action of vitamin a on the cellular activity of an individual, and use of vitamin C.** USPTO P. 6,967,217. 26 jun. 2001, 22 nov. 2005.