

## SEGURANÇA DE USO DE NANOCOSMÉTICOS

O acesso crescente da população a uma diversidade de produtos cosméticos de base nanotecnológica tem suscitado uma ampla discussão sobre diversos aspectos relacionados à segurança de uso destes produtos. Recentemente, diversas organizações têm demonstrado preocupação quanto à segurança de uso dos nanocosméticos uma vez que esta pode diferir dos cosméticos convencionais em decorrência do reduzido diâmetro das estruturas (4TH NANOFORUM REPORT. Parte 3, 2005).

Em 2004, a *Royal Society / Royal Academy of Engineering* publicou um relatório recomendando uma revisão dos regulamentos para as nanopartículas e o tratamento destas como entidades químicas novas (RSRAE, 2004). Apesar das dificuldades na regulação da nanotecnologia, urge medidas específicas a fim de evitar a ocorrência de eventos adversos decorrentes do seu uso inadequado e/ou exposição crônica. A despeito da incerteza acerca do risco e da complexidade da sua avaliação, torna-se necessária uma investigação aprofundada dos aspectos relacionados com a segurança de uso destas estruturas, visando determinar a potencial toxicidade dos sistemas. Uma análise das pesquisas sobre os possíveis riscos das nanoestruturas para o meio-ambiente, sua segurança de uso e impacto sobre a saúde deu início a uma série de estudos para avaliar as potenciais conseqüências de 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 2005, o *Scientific Committee on Consumer Products* da Comissão Européia decidiu rever as opiniões que apontavam para a segurança do uso dos óxidos metálicos, como o uso de dióxido de titânio e óxido de zinco em fotoprotetores, devido às opiniões anteriores estarem baseadas em estudos realizados com essas substâncias em seu tamanho de partícula usual. Contudo, esses óxidos quando nano/micronizados encontram-se com diâmetro de cerca de 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). Os riscos da exposição dérmica às nanopartículas podem ser relacionados a sua permeação local ou sua absorção para a circulação sistêmica, entretanto, não existe evidência significativa de que esta última ocorra (SCENIHR, 2006).

No caso das nanopartículas de óxidos metálicos, os estudos disponíveis acerca da avaliação de risco apresentam resultados controversos. SCHULZ e colaboradores (2002) demonstraram através de microscopia eletrônica que o dióxido de titânio presente nos protetores solares permanece retido no estrato córneo sendo que este não é detectado nas camadas mais profundas da pele. Em 2004, HANLON e colaboradores realizaram uma série de estudos para investigar a influência do tamanho de partícula sobre a penetração de óxido de zinco através da pele. Foram testadas partículas de óxido de zinco de 20 e 1000 nm suspensas em um creme ou em etanol, sendo analisados os níveis de zinco nos tecidos cutâneos, através de experimentos de avaliação histológica. Não houve permeação do óxido de zinco quando esse foi aplicado em creme, independente do tamanho das partículas. Contudo, o óxido de zinco veiculado em etanol permeou através da pele, independente do tamanho das partículas. Ainda, MENZEL e colaboradores (2005) realizaram experimentos em pele de porcos e verificaram que as nanopartículas de dióxido de titânio apresentam a capacidade de penetrar através do estrato córneo para o estrato granuloso (4<sup>TH</sup> NANOFORUM REPORT. Parte 3, 2005). Por outro lado, o *Scientific Committee on Cosmetic Products and Non Food Products intended for Consumers* concluiu, com base em estudos realizados *in vitro*, utilizando nanopartículas de óxido de zinco, que essa substância associada a fotoestimulação pode apresentar propriedades clastogênicas, aneugênicas e induzir ainda a danos no DNA (SCCNFP, 2003a). Existe ainda a hipótese de que, ao penetrar através da pele, as nanopartículas podem facilitar a produção de moléculas reativas e/ou alergênicas, podendo causar danos às células (4<sup>TH</sup> NANOFORUM REPORT, 2005).

Em 2006, o *Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks* (SCEHIHR) da Comissão Europeia, publicou relatório analisando as metodologias empregadas para avaliação do risco de produtos oriundos da nanotecnologia, orientando sobre os critérios que devem ser considerados para a avaliação desses produtos, os quais 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).

Recentemente, o *Scientific Committee on Consumer Products* da Comissão Europeia, publicou um relatório denominado “opinião preliminar sobre a segurança nanomateriais em produtos cosméticos” (SCCP, 2007). Neste, nanopartículas (definidas como partículas em que pelo menos uma dimensão é inferior a 100 nm) estão classificadas em dois grupos: (a) nanopartículas lábeis que se dissolvem (física ou quimicamente) após aplicação sobre a pele (e.g. lipossomas, nanoemulsões) e (b) nanopartículas insolúveis (e.g. TiO<sub>2</sub>, fulerenos). Para o grupo das lábeis, considera-se que as metodologias de avaliação de risco baseadas em medidas de massa podem ser adequadas, contudo,

para as insolúveis, outras medidas como o número de partículas, área superficial e distribuição são igualmente requeridas. A avaliação da captura, em especial, para as partículas insolúveis foi considerada como o ponto crucial para a segurança das estruturas. De fato, no caso das partículas estarem disponíveis sistemicamente, fenômenos de translocação/transporte e eventual acúmulo destas em diferentes órgãos poderia ocorrer (SCCP, 2007).

Atualmente, a segurança dos produtos nanocosméticos é principalmente baseada na análise de suas matérias-primas, que devem ser avaliadas através de ensaios toxicológicos (SCCNFP, 2003b), parecendo não existir atualmente uma diferenciação específica para a avaliação da segurança destes produtos. Os produtos devem ser formulados com matérias-primas aprovadas, garantindo uma margem de segurança entre o nível de risco e o nível de uso do produto, informando o consumidor, a fim de prevenir o uso inadequado do produto e adotando Boas Práticas de Fabricação e Controle.

Devido à grande diversidade, o risco dos produtos cosméticos deve ser avaliado, de acordo com os parâmetros a seguir (ANVISA, 2003):

- Condições de uso: categoria e proposta de uso do produto, modo de uso, quantidade de produto a ser utilizada a cada aplicação, frequência de uso do produto, 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 duas 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 ainda, 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 Ingredients* (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, contudo, nem todos fornecem as mesmas informações 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) divulgada e preconizada no Brasil pela Associação Brasileira das Indústrias de Óleos Essenciais, Produtos Químicos Aromáticos, Fragrâncias, Aromas e Afins, ABIFRA (ANVISA, 2004). Outras listas trazem informação toxicológica de ingredientes com relação ao uso cosmético. É o caso do *Cosmetic Ingredient Review* (CIR) e das opiniões do Comitê Científico do *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 os constituintes de fragrâncias, que são revisados pelo *Research Institute for Fragrance Materials* (RIFM) e IFRA. Ingredientes regulados pela FDA, como os corantes, também são excluídos das revisões do CIR (BERGFELD et al., 2005).

Recentemente, FRONZA (2006) avaliou a composição constante na rotulagem de 12 produtos disponíveis no mercado nacional a fim de classificar as nanoestruturas e analisar assim aspectos relacionados à segurança das matérias-primas utilizadas. Para tanto, a composição qualitativa descrita na embalagem primária ou secundária dos produtos foi transcrita para o quadro 1.

Quadro 1. Exemplos de composição dos produtos contendo nanoestruturas disponíveis no mercado nacional

#	Categoria	Estrutura	Composição descrita na rotulagem do produto
1	Produto anti-rugas	Nanossomas	Água, ciclopentassiloxano, glicerina, metoxicinamato de etilhexila, miristato de miristila, ácido fenilbenzimidazol sulfônico, ácido esteárico, trietanolamina, ácido palmítico, poliacriloildimetil 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, policapro-lactona.
2	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 fosfolípidios, 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.
3	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.
4	Gel firmeza da pele	Firmossomas	Triticum vulgare, glycoproteins, Hyaluronic Acid, Glycerol 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.
5	Creme preventivo de estrias	Nanosferas	Álcool cetoestearílico, laurilsulfato de sódio, estearato de glicerila, acetato de cetila, álcool de lanolina acetilado, óleo de germen 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.

Quadro 1 (continuação)

#	Categoria	Estrutura	Composição descrita na rotulagem do produto
6	Hidratante de longa duração	Aquasferas + Lipossomas	Água, ciclopentassiloxano, glicerina, metoxicinamato de Água, goma biossacarídica-1, glicerina, miristato de octildodecila, ácido esteárico, lecitina, serina, glicina, alanina, fosfato dissódico, ciclodimeticone, álcool cetosteárico, álcool cetílico, metoxicinamato de etilexila, 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.
7	Produto para área dos olhos	Nanocápsulas	Água, Metoxicinamato de etilhexila, glicerina, ciclometicona, copoliol dimeticona, butil metoxidibenzoilmetano, nylon-12, amido, octenilsuccinato de alumínio, extrato vegetal de ulmária (Filipendula ulmaria), complexo bioprotetor (extrato de panax ginseng (Panax ginseng), propileno glicol, extrato de Tilia cordata (Tilia cordata), proteína de trigo hidrolizada, manitol, extrato de Aesculus hippocastanun (Aesculus hippocastanun), glicogênio, extrato de cevada (Sacharomices cerevisiae), pantotenato de cálcio, biotina), vitamina E acetato, extrato da semente de girassol (Helianthus annuus), 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.
8	Fluido hidratante	Glicosferas	Disodium EDTA, glycerin, acrylates/C-a030 alkyl acrylate crosspolymer, carbomer, cetylalcohol, stearylalcohol, stearic acid, cetearth-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.
9	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-1, extrato seco de Hipocastano (Aesculus nippocastanun), fitossoma de sericosídeo (complexo sericosídeo e fosfolipídeos de soja), EDTA dissódico, cocoato de PEG-5, dicocoato de PEG-8, Iodopropinil, butilcarbamato, PEG-5.

Quadro 1 (continuação)

#	Categoria	Estrutura	Composição descrita na rotulagem do produto
10	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.
11	Creme nutritivo	Ultrasferas	Ceramidas LS (glicoesfingolípídios, fosfolípídios, colesterol), oligoelementos marinhos (água, hidrolisado de <i>Collena 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.
12	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.

A análise das composições dos cosméticos descritas no quadro 1 demonstra claramente produtos de grande complexidade. Os produtos podem conter até 80 diferentes ingredientes, não sendo possível identificar, em vários casos, quais estão relacionadas a composição das nanoestruturas contidas no produto. Cabe salientar que nos produtos avaliados, as nanoestruturas estão principalmente contidas em veículos do tipo emulsão óleo/água. Contudo, elas também têm sido veiculadas em produtos para maquiagem, em bases cerosas sólidas, pós e líquidos, e ainda em mousses, géis e soros.

A descrição qualitativa da composição dos produtos cosméticos deve utilizar a nomenclatura INCI, de acordo com a RDC 211/05 (BRASIL, 2005). Esse tipo de harmonização é de grande valia na análise da segurança de pro-

ditos no que se refere à busca de informações. Entretanto, como a legislação que dispõe sobre a utilização da nomenclatura INCI para ingredientes de produtos cosméticos é relativamente recente, ainda existiam no mercado, no período do estudo, produtos que não se adequaram à mesma, que, provavelmente, foram produzidos anteriormente a sua publicação.

No que se refere aos ativos presentes, diferentes substâncias puras ou misturas foram identificadas, incluindo 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, teofilina, Fator Natural de Hidratação da Pele, micro-colágeno, pró-retinol A, proteosilane-C, pró-vitamina B5, retinol, Thymus Peptídeos, tri-ceramidas, trigo, e ainda, vitaminas A, C e E.

O quadro 1 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, 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. Essas estruturas poderiam ser classificadas como nanopartículas lábeis, de acordo com o relatório da SCCP (2007). 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 (gema de ovo ou soja) podendo conter também em sua composição o colesterol; as nanoemulsões são constituídas de um núcleo oleoso, como os triglicerídeos 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 biodegradável ou biocompatível, como por exemplo a policaprolactona e os polímeros acrílicos.

Além de apresentarem diferenças em termos de composição, o fato das nanoestruturas poderem ser obtidas através de diferentes métodos de fabricação com possibilidades variadas de incorporação das substâncias ativas e de veiculação das nanoestruturas no produto faz com que tenham comportamentos físico-químicos distintos (SCHAFFAZICK *et al.*, 2003) e, por consequência, diferem quanto ao seu grau de risco.