

# Manual de Cosmetovigilância



**Conselho Regional de Química - IV Região (SP)**

**Comissão Técnica de Cosméticos**





Conselho Regional de Química  
IV Região

Comissão Técnica de Cosméticos

**MANUAL**  
**DE**  
**COSMETOVIGILÂNCIA**

Junho, 2008



# Conselho Regional de Química IV Região

Comissão de Técnica de Cosméticos

## MANUAL DE COSMETOVIGILÂNCIA

**Este trabalho foi elaborado com a participação dos seguintes Profissionais da Química, integrantes da Comissão Técnica de Cosméticos do CRQ-IV:**

Andrea de Batista Mariano – CRQ nº 04333680  
Antal Gyorgy Alamasy – CRQ nº 04331227  
Carlos Alberto Trevisan – CRQ nº 04301794  
Cláudio Di Vitta – CRQ nº 04214085  
Lígia Maria Sendas Rocha – CRQ nº 04215193  
Linda Cristina de Oliveira – CRQ nº 04322418  
Márcia Regina da Silva – CRQ nº 04100445  
Marcos Pinheiro Dias – CRQ nº 04106762  
Maria Aparecida Lima Moreira – CRQ nº 04215162  
Maria Inês Nogueira de Camargo Harris – CRQ nº 04127684  
Rita de Cassia Simonaio Pompei – CRQ nº 04159035  
Rubens Brambilla – CRQ nº 04401202  
Sílvia Helena Mussolini de Oliveira – CRQ nº 04100314  
Sílvio Pires de Oliveira – CRQ nº 04206167  
Wagner Aparecido Contrera Lopes – CRQ nº 04321000

São Paulo, 18 de junho de 2008.

# APRESENTAÇÃO

## A tecnologia em prol da sociedade

Há muito tempo, o Conselho Regional de Química – IV Região (São Paulo) tem pautado suas ações em duas direções: 1) A busca incessante pela eficiência em sua principal tarefa legal, que é a fiscalização do exercício profissional no âmbito de sua jurisdição; 2) O desenvolvimento de atividades que contribuam para o fortalecimento técnico do profissional da química e a valorização da profissão. Nosso modelo de trabalho está calcado na crença de que apenas profissionais bem preparados poderão atender plenamente e de modo seguro às necessidades e anseios da sociedade que consome os produtos que fabricamos ou os serviços que prestamos.

A produção deste manual é mais uma iniciativa desta entidade no sentido de oferecer aos profissionais da química um guia prático, baseado em conceitos legais e técnicos, e que certamente muito os ajudará em suas atividades. O trabalho ganha maior relevância ainda quando se observa o espetacular crescimento que a indústria de produtos de higiene pessoal, cosmética e perfumes vem registrando ano após ano e pela responsabilidade que esse setor tem de contribuir para proporcionar uma sensação que a maioria de nós almeja: o bem-estar.

A construção deste manual começou há cerca de dois anos. Em julho de 2006, a Comissão Técnica de Profissionais da Química que atuam na Indústria de Cosméticos, mantida por este CRQ-IV, promoveu em nossa sede um evento chamado “Workshop Cosmetovigilância”, o qual foi assistido por quase 200 pessoas. O evento apresentou palestras e esclarecimentos feitos por técnicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, do Procon-SP, pelo médico dermatologista André Vergnanini e pelo toxicologista Philippe Masson, professor das universidades de Bruxelas (Bélgica) e Bordeaux (França), que falou sobre o funcionamento do sistema de cosmetovigilância na União Européia.

A mesma Comissão – que, cabe ressaltar, é formada por pessoas que desenvolvem um trabalho voluntário com vistas ao aprimoramento da profissão que abraçaram –, apresenta agora este manual, que tem em suas páginas as informações difundidas naquele workshop, as experiências acumuladas daquela época até agora, além de todos os procedimentos estabelecidos em normas destinadas à implantação de um sistema de cosmetovigilância.

Ficam os nossos agradecimentos a todos que colaboraram para a concretização de mais este trabalho e a nossa expectativa de que possa ser útil a todos os que trabalham ou se interessam por esta área.

*Manlio de Augustinis – Presidente do CRQ-IV*

## Manual de Cosmetovigilância



**Conselho Regional de Química - IV Região**  
**Comissão Técnica de Cosméticos**



## Índice Analítico

1	Introdução .....	1
2	Participação do Responsável Técnico no Sistema de Cosmetovigilância.....	1
3	Amparo legal e tecnológico.....	1
3.1	Amparo Legal.....	1
3.2	Princípios Fundamentais das Boas Práticas de Fabricação e Controle .....	2
4	Cosmetovigilância.....	8
4.1	Fluxograma.....	8
4.2	Detalhamento do fluxograma .....	9
5	Considerações Sobre Ingredientes Conhecidos Como Alergênicos Ou Potencialmente Alergênicos.....	13
5.1	Qualidade dos Produtos Cosméticos e a Cosmetovigilância .....	13
5.2	Reações Alérgicas .....	19
5.3	Alguns ingredientes com potencial alergênico.....	19
5.4	Comentários Finais.....	19
6	Considerações sobre Segurança e Eficácia de produtos.....	20
6.1	Definições Importantes Na Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos .....	21
6.2	Avaliação dos Ingredientes a serem Utilizados em Formulações Cosméticas.....	23
6.3	Avaliação do Risco Potencial de Produtos Cosméticos .....	23
6.4	Metodologias.....	25
6.5	Avaliação de Segurança Baseado na Semelhança de Produtos.....	28
6.6	Critérios Éticos na Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos em Humanos.....	28
6.7	Anexos.....	29
	Glossário.....	32
	ANEXO A - Formulário SAC.....	35
	ANEXO B – Formulário Para Anvisa.....	36
	Referência Bibliográfica .....	37

## Manual de Cosmetovigilância



Conselho Regional de Química - IV Região  
Comissão Técnica de Cosméticos



## **1. Introdução**

Este manual tem por objetivo auxiliar os profissionais da química, principalmente os Responsáveis Técnicos, no esclarecimento de diretrizes e na implementação e prática da Cosmetovigilância, em cumprimento ao que determina a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), por meio da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 332 de 1º de dezembro de 2005.

## **2. Participação do Responsável Técnico no Sistema de Cosmetovigilância**

Os profissionais da química que atuam como Responsáveis Técnicos por empresas de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes têm importante papel na produção, no desenvolvimento de produtos e no controle de qualidade. No desempenho dessa função, competilhes implantar e assegurar o cumprimento das boas práticas de fabricação e controle, atividades diretamente envolvidas com a introdução e manutenção do Sistema de Cosmetovigilância.

Como demonstraremos ao longo deste trabalho, os conhecimentos técnicos desses profissionais são fundamentais para que a empresa crie e mantenha um sistema de Cosmetovigilância adequado e eficiente.

## **3. Amparo legal e tecnológico**

### **3.1. Amparo Legal**

A Resolução RDC nº 332, de 01/12/2005, da Anvisa, determina que as empresas fabricantes e/ou importadoras de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes instaladas no território nacional devem implementar um Sistema de Cosmetovigilância. A exigência começou a vigorar em 31 de dezembro de 2005.

O Sistema de Cosmetovigilância compreende, em síntese: o registro dos relatos de ocorrências de eventos adversos e respectivas avaliações; o registro das medidas adotadas para solução do evento e a notificação à Anvisa.

O Código de Defesa do Consumidor, Lei nº 8.078/90, objetiva atender às necessidades dos consumidores, respeitar a dignidade, saúde e segurança, proteger seus interesses econômicos,

# Manual de Cosmetovigilância



Conselho Regional de Química - IV Região  
Comissão Técnica de Cosméticos



melhorar sua qualidade de vida, bem como manter a transparência e harmonia nas relações de consumo.

O princípio básico do Código de Defesa do Consumidor está relacionado com a vulnerabilidade do consumidor, que é baseada no fato de que ele geralmente não tem conhecimento técnico do produto. Daí a importância da participação dos órgãos de regulamentação em estabelecer normas e critérios para que o mercado desenvolva mecanismos eficientes de controle, de forma a assegurar o fornecimento de produtos e serviços com qualidade e segurança.

O Código de Defesa do Consumidor atribui, ainda, ao fornecedor de produtos e serviços, a responsabilidade pelo gerenciamento e controle das informações colhidas com o consumidor, para que sejam tomadas as medidas cabíveis tanto no reparo ao dano causado quanto na prevenção para que o episódio não se repita.

A Portaria nº 348, de 18/08/97, do Ministério da Saúde, determina que as empresas de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes cumpram as Diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico - Manual de Boas Práticas de Fabricação para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes.

### **3.2. Princípios Fundamentais das Boas Práticas de Fabricação e Controle**

Os princípios fundamentais para que sejam implantadas as Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPF e C) são:

#### **3.2.1. Liderança**

Compete à liderança estabelecer a missão da empresa e a política de qualidade a ser aplicada, sendo fundamental, neste processo, uma ótima divulgação a todos os seus colaboradores.

#### **3.2.2. Treinamento**

Todos os colaboradores devem estar qualificados para desempenhar suas funções específicas, através de treinamentos em BPF e C.

A empresa deve manter registro atualizado com informações relevantes sobre os treinamentos realizados com seus colaboradores.

## **Manual de Cosmetovigilância**



**Conselho Regional de Química - IV Região**  
**Comissão Técnica de Cosméticos**



### 3.2.3. Projeto, Construção e Instalações

O projeto, a construção e as instalações devem ter como metas: facilitar a limpeza e manutenção da área operacional e dos equipamentos; proteger o ambiente interno em relação ao ambiente externo; garantir iluminação e ventilação adequadas.

Os materiais dos equipamentos e os utilizados na construção devem ser resistentes à deterioração por envelhecimento ou por procedimentos de descontaminação e ter facilidade de reparação ou troca.

Os refeitórios e banheiros devem ser separados da área produtiva.

Os laboratórios devem ser separados da área produtiva, tanto fisicamente como administrativamente, devendo ter a responsabilidade individualizada.

### 3.2.4. Fórmulas, especificações e padrões

- Devem ser definidas fórmulas centesimal e unitária;
- Devem ser estabelecidos procedimentos de fabricação; procedimentos de limpeza; amostragem do processo, identificação de insumos;
- Devem ser identificados materiais, linhas de produção, equipamentos, utensílios e materiais de envase;
- Devem ser discriminados materiais de embalagem;
- Devem ser estabelecidos procedimentos de rotulagem, embalagem e conservação;
- Devem ser elaboradas fichas de controle para todos os produtos, com a adequada descrição de cada um deles;
- Devem ser especificados matérias-primas e material de embalagem, devendo ser encaminhada cópia destas especificações aos fornecedores;
- Devem ser definidos métodos de análises de matérias-primas e produtos acabados nos locais onde são processados.

### 3.2.5. Procedimentos

Todos os procedimentos, sejam eles de produção, controle de qualidade, limpeza ou outros, devem estar documentados (escritos), num formato padrão, contendo plano descritivo das etapas envolvidas. Devem estar disponíveis aos colaboradores na área específica de atividade.

## Manual de Cosmetovigilância



Conselho Regional de Química - IV Região  
Comissão Técnica de Cosméticos





Os procedimentos devem ser previamente aprovados pela área de qualidade, bem como periodicamente revisados e atualizados, sempre que necessário.

### **3.2.6. Validação**

Estabelece evidência documentada de que um processo específico leva à obtenção de produtos em conformidade com os parâmetros estabelecidos.

A validação é composta de plano descritivo, protocolo de análise e análise dos resultados.

### **3.2.7. Organização, Limpeza, Sanitização e Manutenção**

Todas as áreas da empresa, bem como as instalações e equipamentos devem ser mantidos organizados e permanentemente limpos e sanitizados.

Devem ser realizadas manutenções preventivas.

A empresa deve possuir um plano de controle de pragas.

### **3.2.8. Matérias-primas**

A empresa deve qualificar seus fornecedores, a fim de garantir o adequado suprimento de sua linha de produção.

O recebimento das matérias-primas deve ser adequado, mediante procedimento de amostragem, identificação, estocagem e manuseio.

Devem ser realizados os testes e as avaliações necessárias para aprovação das matérias-primas.

Deve ser controlado cada lote de matéria-prima, respeitando o que popularmente se denomina “FIFO” (first in, first out): o primeiro que entra é o primeiro que sai.

Devem ser controlados os certificados de análise e as FISPQs (Fichas de Informação de Segurança de Produtos Químicos) das matérias-primas emitidos pelos fornecedores.

### **3.2.9. Operações de Processos**

Deve ser verificado se:

- a) A quantidade de colaboradores é adequada ao desenvolvimento do processo;
- b) Os equipamentos estão identificados e calibrados;

## **Manual de Cosmetovigilância**



**Conselho Regional de Química - IV Região**  
**Comissão Técnica de Cosméticos**



- c) Existem procedimentos para amostragem e liberação de produtos;
- d) Os materiais estão codificados e limpos;
- e) Existem procedimentos para retrabalho, caso seja necessário.

### 3.2.10. Operações de Envase

Deve ser verificado se:

- a) A quantidade de colaboradores é adequada ao desenvolvimento do processo;
- b) Os equipamentos estão identificados e calibrados;
- c) Existem procedimentos para amostragem e liberação de produtos;
- d) Os materiais estão codificados e limpos;
- e) Existem procedimentos para retrabalho, caso seja necessário;

Os produtos estão corretamente codificados.

### 3.2.11. Estocagem e Manuseio de Produtos Acabados

Para um adequado estoque e manuseio de produtos, devem ser observadas as seguintes condições:

- a) produtos devidamente separados;
- b) controle de danos;
- c) condições ambientais adequadas;
- d) controle de rastreamento de lote;
- e) procedimento de devolução;
- f) inspeção de caminhões de transporte;
- g) estoque organizado;
- h) o primeiro que entra é o primeiro que sai.

### 3.2.12. Controles de Laboratório

Para que o controle laboratorial seja eficiente:

- a) Os equipamentos devem ser qualificados, calibrados e submetidos à manutenção periódica;
- b) Os métodos e procedimentos devem estar validados e disponíveis para uso;

## Manual de Cosmetovigilância



Conselho Regional de Química - IV Região  
Comissão Técnica de Cosméticos



- c) Os materiais e equipamentos devem ser devidamente identificados;
- d) A empresa deve manter amostras de retenção;
- e) Toda a documentação de qualidade deve estar arquivada.

### 3.2.13. Controles de Processo

Devem ser analisados os dados de variáveis e atributos, bem como ser observadas as especificações do processo e produto.

### 3.2.14. Registros

Devem ser mantidos:

- a) Registro de uso e limpeza de equipamentos;
- b) Anotações de insumos, rotulagem e fechamento de embalagens;
- c) Padrões e controles de processo e produto dentro do estabelecido;
- d) Controle e regularidade na produção;
- e) Revisão das informações de produção;
- f) Resultados das análises laboratoriais dos produtos;
- g) Informações de distribuição dos produtos;
- h) Informações sobre reclamações efetuadas pelo Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC).

### 3.2.15. Reclamações

Nos casos de reclamações, a empresa deve possuir um sistema para registrar os contatos recebidos, fazer uma investigação adequada e tomar as medidas necessárias, bem como responder imediatamente ao reclamante.

### 3.2.16. Auto-inspeção

A metodologia de implantação compreende:

- a) Conscientização: envolve informação prévia e esclarecimentos necessários aos colaboradores;
- b) Treinamento: envolve escolha de multiplicadores, programa, cronograma, avaliação e revisão;
- c) Equipe: definição, treinamento contínuo e avaliação;
- d) Inspeção: envolve programa, cronograma, formulários e prioridades;

## Manual de Cosmetovigilância



Conselho Regional de Química - IV Região  
Comissão Técnica de Cosméticos



- e) Avaliação: envolve relatório, análise das informações, parecer final e apresentação ao setor interessado e à direção da empresa;
- f) Auditoria: verificação da implementação das providências;
- g) Re-inspeção: retorna à etapa de inspeção.

## Manual de Cosmetovigilância

---

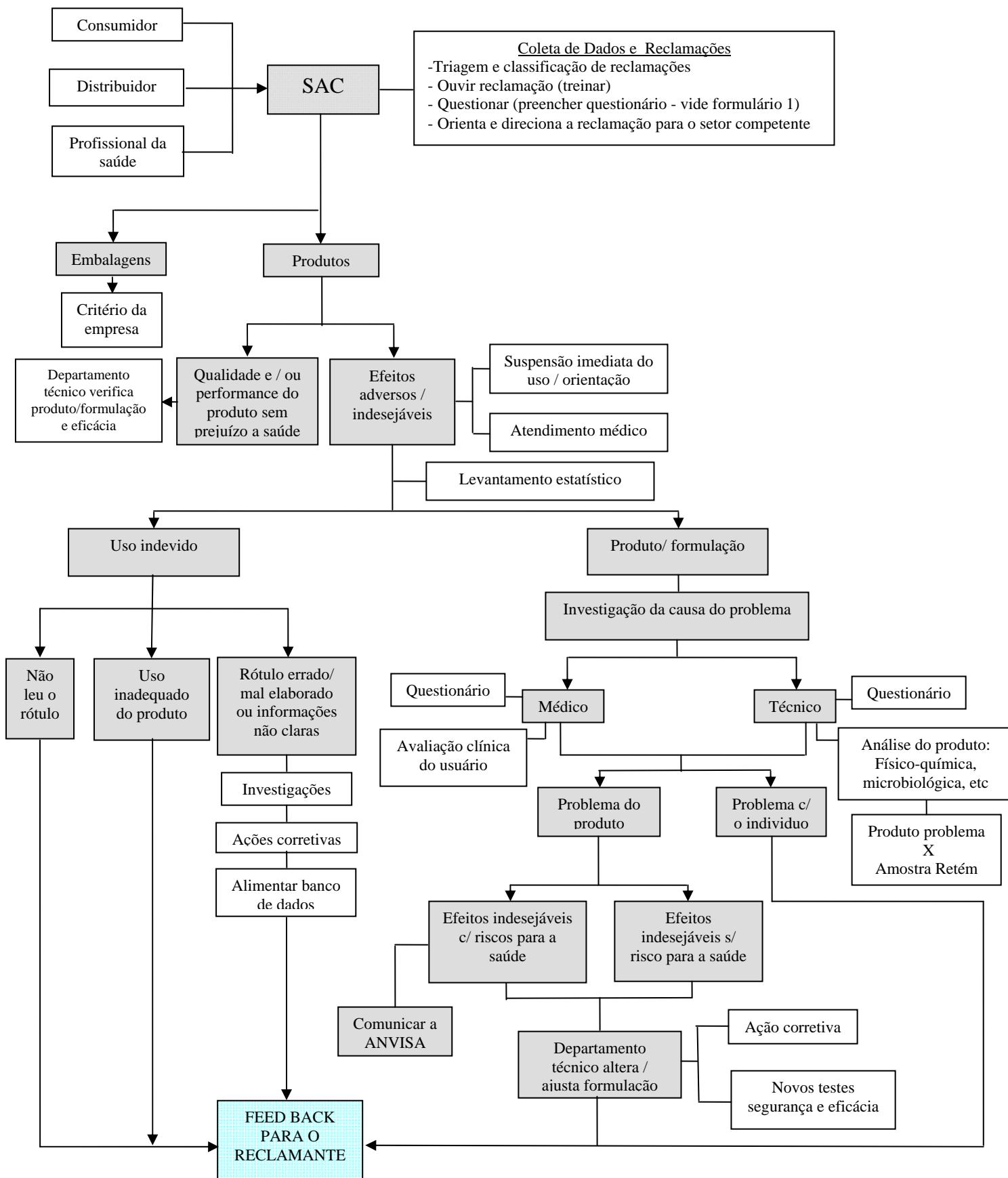


Conselho Regional de Química - IV Região  
Comissão Técnica de Cosméticos



## 4. Cosmetovigilância

### 4.1. Fluxograma – Sistema de Cosmetovigilância



## 4.2. Detalhamento do fluxograma

### 4.2.1. SAC – Serviço de Atendimento ao Consumidor

O SAC é um canal de comunicação entre o consumidor e a empresa, sendo a principal fonte de informações para a prática da Cosmetovigilância. Também é utilizado por profissionais, distribuidores ou qualquer outra pessoa envolvida com o produto.

### 4.2.2. Coleta de dados e Reclamações

A coleta de dados deve ser feita de modo criterioso, para não levar a uma interpretação errada das informações transmitidas pelo consumidor.

Recomenda-se que seja elaborado um formulário do SAC. No Anexo A, é fornecido um modelo de formulário.

O funcionário destinado a exercer cargo no Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) deve ser treinado adequadamente, de modo que conheça profundamente cada produto que compõe a linha de produção, para que possa exercer com eficiência essa atividade.

Ao receber a reclamação ele deverá imediatamente abrir um relatório de queixa técnica, numerá-lo (formulário apropriado) e:

- Registrar as informações;
- Verificar não-conformidades no relato do consumidor;
- Interpretar as informações e resolver o problema, se possível;
- Direcionar a queixa ao setor competente para as providências cabíveis;
- Manter cada queixa em “follow-up”;
- Colocar as queixas em um banco de dados.

É importante obter-se o número do lote do produto reclamado de imediato, para que a empresa possa tomar as providências de verificação.

Sempre que possível, a empresa deve solicitar ao reclamante o envio do produto que gerou a queixa, para realização de testes de comparação, ou mesmo para troca ou reembolso.

O problema detectado na análise das informações fornecidas pelo reclamante pode se referir à embalagem, ao produto ou a outras causas.

## Manual de Cosmetovigilância



Conselho Regional de Química - IV Região  
Comissão Técnica de Cosméticos



Para dar o retorno ao reclamante, aconselha-se que seja feito um acompanhamento e controle das reclamações do SAC. Recomenda-se, após a reclamação, solucionar o problema no menor prazo possível, de modo a respeitar o Código de Defesa do Consumidor.

#### 4.2.3. Problemas referentes às embalagens

Alguns dos problemas identificados com embalagens são: mau funcionamento, facilidade de quebra, entupimento, vazamento, dificuldade em abrir e embalagem perigosa (impressão do usuário).

Após a identificação do problema deve-se fazer o rastreamento para detecção de sua causa. O problema pode ser tanto de má utilização da embalagem pelo consumidor, como pode ter sido gerado durante a produção, armazenamento, distribuição ou mesmo no transporte.

Durante o armazenamento e transporte, deve-se levar em consideração a exposição do produto às condições adversas (por exemplo: temperatura e umidade relativa).

Deve-se sempre manter amostras representativas do lote do produto, em quantidades suficientes para a realização de no mínimo duas (2) análises completas.

Se necessário, a avaliação pode envolver ensaios e testes laboratoriais, bem como verificação dos laudos de análise de qualidade de embalagens do fornecedor.

Sempre se deve ter em mente o aprimoramento da qualidade. Por isso, não se deve realizar somente ações corretivas após a identificação de problemas, mas também levar em consideração medidas preventivas. Estas medidas podem ser, por exemplo: otimização do sistema de qualidade das embalagens, adequação da embalagem ao produto (podendo, neste caso, envolver o fornecedor das embalagens) ou mesmo adequação do produto à embalagem.

A decisão de troca do produto, reembolso ou outra providência, respeitando o Código de Defesa do Consumidor, fica a critério da empresa.

#### 4.2.4. Problemas referentes aos produtos

Os produtos podem causar problemas classificados em: **Não-danosos à saúde**, relativos apenas à má performance ou baixa qualidade do produto; ou **Danosos à saúde**, manifestados por efeitos adversos e indesejáveis.

## Manual de Cosmetovigilância



Conselho Regional de Química - IV Região  
Comissão Técnica de Cosméticos



- **Não-danosos à saúde**

O Departamento Técnico deve rastrear a causa do problema pela:

- Análise da documentação de produção e de controle de qualidade (“Dossiê”);
- Análise das características organolépticas, físico-químicas e microbiológicas dos produtos;
- Avaliação de pesos e medidas, verificando se as informações do rótulo do produto estão corretas;
- Análise dos laudos de qualidade das matérias-primas (fornecedor);
- Avaliação das condições de transporte, armazenamento ou distribuição do produto.

Feito isso, o Departamento Técnico deve providenciar os ajustes necessários.

- **Danosos à saúde**

É neste item que efetivamente se inicia a Cosmetovigilância. Se, na avaliação da reclamação, for constatado que o produto causou efeito adverso ou indesejável, com dano à saúde, recomenda-se:

- Suspender imediatamente seu uso;
- Adotar o(s) procedimento(s) adequado(s) para identificar se o problema foi causado ou não pelo produto;
- Se necessário, encaminhar o consumidor para consulta médica.

Fica a critério da empresa manter médico próprio, contratar serviços de terceiros ou, ainda, reembolsar o reclamante para a consulta de um médico de sua confiança. Vale ressaltar que, em todos os casos, a responsabilidade é da empresa.

Problemas deste tipo (danos à saúde) podem ter origem no:

a) Uso inadequado ou indevido do produto, ocasionado por:

- Falta de leitura do rótulo ou incompreensão das informações nele contidas. Este problema pode ser identificado pelo SAC e o próprio atendente deve esclarecer as dúvidas do reclamante.
- Uso inadequado do produto, quando o consumidor deliberadamente o utiliza de maneira inadequada, não seguindo as orientações do rótulo. Perfeitamente identificável pelo SAC, devendo o atendente orientar o reclamante sobre o modo adequado de utilização.
- Rótulos não-conformes: rótulos trocados ou mal elaborados ou com informações imprecisas. Neste caso, é necessário investigar em que momento ocorreu a desconformidade e corrigi-la.

## Manual de Cosmetovigilância



Conselho Regional de Química - IV Região  
Comissão Técnica de Cosméticos





## b) Produto em si

Inicialmente é necessário realizar uma investigação da causa do problema, devendo o relatório do SAC ser encaminhado para o Médico e/ou ao Departamento Técnico, para realização de análise criteriosa. A avaliação médica compreende o preenchimento de relatório específico e análise clínica do usuário.

No Departamento Técnico deve ser feita a avaliação da reclamação, para identificação das prováveis causas que a originaram.

Em amostras de retenção e/ou do produto-problema, enviado pelo reclamante, efetuar:

- Análise da documentação de produção e de controle de qualidade (“Dossiê”);
- Análise das características organolépticas, físico-químicas e microbiológicas dos produtos;
- Análise dos laudos de qualidade das matérias-primas (fornecedor);
- Avaliação das condições de transporte, armazenamento ou distribuição do produto;
- Avaliação de laudos de qualidade dos produtos;
- Verificação da formulação dos produtos;
- Análise da estabilidade dos produtos e matérias-primas;
- Verificação de presença ou não de substâncias potencialmente alergênicas na formulação do produto.

Estas avaliações – médica e técnica – permitem verificar se o problema deveu-se ao usuário ou ao produto.

No caso de problema com o usuário, além dos esclarecimentos médicos, a empresa deve informá-lo do resultado da investigação. A orientação deve ser clara para que o reclamante não fique com dúvidas referentes ao caso e evite utilizar produtos semelhantes ou fabricados com matérias-primas similares que possam a vir prejudicá-lo novamente.

Já nos casos de problemas inerentes ao produto, podem ocorrer duas situações:

- Efeitos indesejáveis com riscos para a saúde: pode ser necessário alterar ou ajustar a formulação do produto, ou até retirá-lo do mercado (recall). Deve-se comunicar a Anvisa sobre o problema ocorrido com o produto e qual foi a providência tomada;

## Manual de Cosmetovigilância



Conselho Regional de Química - IV Região  
Comissão Técnica de Cosméticos



- Efeitos indesejáveis sem riscos para a saúde: se for o caso, o Departamento Técnico deve providenciar alterações após analisar a necessidade de:
  - realizar novos testes de qualidade e eficácia;
  - verificar as condições de produção.

### **Recall**

É um processo de retirada do mercado dos produtos não-conformes ou que tenham demonstrado, durante sua comercialização e uso em larga escala, efeitos indesejáveis ou que comprometam a saúde do consumidor.

É importante que, dentro do procedimento do *recall*, também seja feita a comunicação à população nos meios da imprensa.

Portanto, toda empresa deve ter seu processo de *Recall* bem estruturado, atendendo tanto os requisitos legais quanto os de boas práticas.

**OBS:** É obrigatório fazer contato com o reclamante para dar posicionamento sobre seu problema.

### **Levantamento estatístico**

Recomenda-se que a empresa tenha um programa estatístico para armazenar e tratar os dados derivados das reclamações da Cosmetovigilância.

Deve-se levar em consideração a natureza da causa em ppm (partes por milhão) de unidades colocadas no mercado.

Reitera-se que, para os casos que impliquem riscos para a saúde do usuário, o produtor deverá notificar a Autoridade Sanitária competente.

## **5. Considerações sobre ingredientes conhecidos como alergênicos ou potencialmente alergênicos**

### **5.1. Qualidade dos Produtos e a Cosmetovigilância**

Fundamentalmente, a qualidade com que as indústrias de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes desenvolvem, produzem e controlam qualitativamente os seus produtos,

## **Manual de Cosmetovigilância**



Conselho Regional de Química - IV Região  
Comissão Técnica de Cosméticos



terá como consequência o reflexo e resultados para a empresa, sob o prisma da atual Cosmetovigilância.

Somente indústrias tecnicamente bem projetadas e construídas, seguindo os princípios estabelecidos pelo BPF e C (Boas Práticas de Fabricação e Controle) poderão produzir cosméticos de qualidade. Em função disso, as empresas sempre deverão possuir uma boa política de Pesquisa e Desenvolvimento de Produtos e obrigatoriamente um perfeito sistema de Controle de Qualidade, incluindo o Microbiológico.

Sem dúvida alguma, chegou-se à conclusão que o sistema de Cosmetovigilância, em uma empresa, baseia-se quase que exclusivamente nas reclamações ou informações fornecidas pelos consumidores e usuários dos diferentes Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes.

Estas vêm através do SAC – Serviço de Atendimento ao Consumidor, hoje uma realidade na grande maioria das empresas organizadas.

Mesmo antes da publicação da Resolução nº 332 pela Anvisa, que trata da Cosmetovigilância, as empresas do setor cosmético, já haviam percebido a importância da organização interna de um bom Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC). Isto ocorreu, também, como consequência do Código de Defesa do Consumidor, Lei nº 80.789/90, que garantiu e incentivou os consumidores a procurarem informações e seus direitos junto aos fabricantes, importadores, distribuidores e revendedores dos diversos produtos colocados no mercado brasileiro, inclusive os cosméticos.

Assim e como consequência, as empresas passaram a receber uma série de questionamentos sobre seus produtos. Surgiram também queixas e reclamações, as mais diversas possíveis, sobre produtos adquiridos, muitos dos quais não preenchiam as expectativas, além de dúvidas sobre seu uso ou emprego. Isso sem contar os problemas diversos sobre o uso, resultados ou efeitos adversos, principalmente nos casos de uso de produtos cosméticos e afins.

### **5.1.1. SAC – Informações precisas e diretas para as empresas**

As empresas perceberam que teriam no SAC uma importante fonte de informações, quase que imediatas sobre o resultado da aplicação de seus produtos e as necessidades de correção de suas embalagens e textos de uso e aplicação. O canal também seria o espaço para reclamações mais sérias, como as consequências de efeitos adversos (reações alérgicas, irritações cutâneas, queda de

## **Manual de Cosmetovigilância**



**Conselho Regional de Química - IV Região**  
**Comissão Técnica de Cosméticos**



cabelos) ou não esperados pelo produto, baseados nas suas indicações, ou muitas vezes, na falta das mesmas.

Essas informações, em boa parte delas, levam também o consumidor a elogiar o produto, inclusive oferecendo sugestões para a melhoria dos mesmos, tendo-se verificado um grande índice de aproveitamento dessas sugestões positivas.

Por esses motivos, a implantação de um sistema de SAC na empresa é de fundamental importância para identificar possíveis desvios de produção ou análise. Sua instituição deve prever relatórios iniciais das informações dos consumidores em todos os detalhes possíveis, principalmente o número de lote ou partida para o levantamento dos dados de produção e controle de qualidade do produto reclamado.

Além disso, a montagem de tabelas com dados estatísticos das reclamações de cada produto cosmético isoladamente é de suma importância.

*“É melhor prevenir do que remediar”*

### **5.1.2. Do cuidado com a pesquisa e o desenvolvimento de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes.**

Como é de conhecimento do técnico em desenvolvimento de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, a seleção dos ingredientes que serão usados para determinada fórmula, bem como a análise cuidadosa de suas interações, é de fundamental importância para o sucesso de um produto, tendo por conseqüência, sua segurança e eficácia. Ele deve ter pleno conhecimento do produto que irá desenvolver, bem como suas características e finalidades principais. Boa parte destas informações virá do departamento de marketing da empresa, mediante um completo e eficiente *“briefing do produto”* (perfil), detalhando todas as suas características físicas, organolépticas e, principalmente, funcionais.

Assim preparado, o técnico poderá iniciar a formulação do novo produto, levando em conta as literaturas disponíveis (não se esquecendo nunca da legislação brasileira pertinente) sobre os ingredientes de uso cosméticos, naturais ou sintéticos, agentes ativos ou componentes complementares ou de acabamento, conservantes, espessantes, fragrâncias, corantes, etc.

## **Manual de Cosmetovigilância**



**Conselho Regional de Química - IV Região**  
**Comissão Técnica de Cosméticos**



### 5.1.3. Importantes comentários gerais:

#### Potenciais irritantes para a pele

Diversos ingredientes de uso cosmético, levando-se em conta o modo de uso, sua aplicação e, principalmente, sua concentração de uso, podem apresentar em determinados tipos de pessoas, maior ou menor grau de irritação e problemas na pele.

Assim, é necessário um rigoroso controle de escolha das matérias-primas e, principalmente, sua concentração segura de uso.

O controle do pH do produto é outro fator de relevância, já que devem ser evitados valores extremos de alcalinidade ou acidez, devendo-se ajustar a formulação para que se resulte em faixas de pH compatíveis com o pH da pele.

Outro exemplo refere-se ao uso de alguns agentes detergentes e solventes, que, dependendo de sua concentração na formulação, podem remover a proteção oleosa da pele e couro cabeludo, causando ressecamentos excessivos, rachaduras e descamações.

#### Hipoalergênicos

Os produtos considerados hipoalergênicos ou reinvidicados como “testado contra alergias” são os produtos desenvolvidos e comercializados pelas empresas com a finalidade de minimizar a incidência de reações alérgicas, na maior extensão possível de segurança.

Todas essas exigências de segurança na fabricação dos Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes estão normatizadas e controladas pela Anvisa, que se baseou nas legislações pertinentes, inclusive na definição de produtos cosméticos, como também em normas especiais de sua Câmara Técnica de Cosméticos (CETAC – Portaria nº 485 de 07/07/04), a qual criou pareceres técnicos específicos:

- Parecer Técnico nº 5 de 28/09/01 – Uso do termo “hipoalergênico” em Cosméticos.
- Parecer Técnico nº 6 de 28/09/01 – Uso do termo “para peles sensíveis” em Cosméticos.
- Parecer Técnico nº 1 de 28/05/04 – Produtos para higiene íntima e outros.

Quando uma pessoa é alérgica à lanolina, por exemplo, reage aos produtos cosméticos que a contêm, embora essa substância e seus derivados sejam seguros para uso na grande maioria de produtos cosméticos.

## Manual de Cosmetovigilância



Conselho Regional de Química - IV Região  
Comissão Técnica de Cosméticos



Somente matérias-primas que obedecem aos parâmetros de qualidade devem ser utilizadas nas formulações de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes. Impurezas nas matérias-primas são as maiores causas de irritações de pele ou reações alérgicas em indivíduos com sensibilidade.

Exemplo da importância da pureza das matérias-primas cosméticas é a lecitina. Na teoria seria confirmada a impossibilidade de ela provocar algum tipo de reação alérgica ou irritação, já que é um dos componentes da epiderme, constituinte da pele.

No entanto, foram identificados casos de irritação e alergia à lecitina. Considerando a diversidade de fabricantes e os diferentes processos de fabricação dessa substância, investigaram-se tecnicamente as possíveis causas dessas reações, descobrindo-se que eram ocasionadas pela presença de agentes branqueadores utilizados em sua fabricação, que não eram adequadamente removidos no processo e permaneciam como impurezas remanescentes. Isso não quer dizer que todas as impurezas causarão reações alérgicas, principalmente se estiverem em concentrações muito baixas. Contudo, é preciso estar atento.

Os emulsionantes também são historicamente relatados como possíveis agentes irritantes da pele e possíveis alergênicos.

São encontradas nas literaturas especializadas a informação e a descrição de ingredientes cosméticos possivelmente alergênicos, mas elas são quase sempre contraditórias, de autor para autor.

Muitos autores publicam relações de ingredientes possivelmente sensibilizantes para produtos cosméticos. Entre eles os componentes das fragrâncias aparecem em maior número, razão pela qual os produtos cosméticos classificados como hipoalergênicos ou não-alergênicos são desenvolvidos sem o uso dessas substâncias.

Relação de algumas das matérias-primas encontradas na composição das fragrâncias, reportadas como possíveis causadoras de reações alérgicas:

- Aldeído cinâmico;
- Bálsamo Peru;
- Benzaldeído;
- Etil cinamato (cinamato de etila);
- Eugenol;

## Manual de Cosmetovigilância



Conselho Regional de Química - IV Região  
Comissão Técnica de Cosméticos



- Geraniol;
- Heliotropina;
- Linolal;
- Óleo de amêndoa;
- Óleo de bergamota;
- Óleo de citronela;
- Óleo de cravo;
- Óleo de ylang ylang.

**Nota:** Os ingredientes sob suspeita de alergenicidade podem ter seu potencial alergênico alterado para mais ou menos, o que depende muito da sua concentração de uso e reação com os demais componentes da composição aromática.

Alguns corantes utilizados em produtos cosméticos em geral e principalmente nas linhas de maquiagem (como também em medicamentos e alimentos) são reportados como alergênicos, principalmente os colorantes para a área dos olhos e lábios.

Alguns especialistas destacam que, na maioria dos casos, essa possível reação alérgica é causada pelas impurezas que esses ingredientes corantes possam conter na forma de agentes contaminantes.

Dentre esses corantes, encontram-se algumas referências à bromofluoroceína, com reações alérgicas fotosensibilizantes.

Devemos destacar que alguns autores reconhecem que, nas pesquisas clínicas realizadas, essas reações variam muito de indivíduo para indivíduo, isto é, não causam nenhuma reação na maioria das pessoas. Eles dão ênfase aos pigmentos inorgânicos, como agentes possivelmente alergênicos.

### **Peles sensíveis**

Dermatologistas, químicos cosméticos e especialistas têm definições diferentes para “pele sensível”, referentes às reações de irritação da pele ou reações alérgicas observadas na população. Alguns métodos de avaliação são muito subjetivos e os formuladores e técnicos devem conhecer as matérias-primas potencialmente causadoras de reações adversas.

## **Manual de Cosmetovigilância**



**Conselho Regional de Química - IV Região**  
**Comissão Técnica de Cosméticos**



**Alguns tipos de reações da pele que poderão ser considerados:**

- a) Dermatites de contato por irritação;
- b) Dermatites de contato alérgicas;
- c) Urticária de contato;
- d) Acnegênicos e Comedogênicos.

**5.2. Reações Alérgicas**

As causas primárias de reações alérgicas de produtos cosméticos descritas nas literaturas técnicas apontam fragrâncias e conservantes como os maiores suspeitos. Ocasionalmente em algumas formulações é impossível evitar o uso destas substâncias. Assim os formuladores devem ser criteriosos na escolha das matérias-primas para formulações cujo apelo seja para pele sensível e hipoalergênico.

**5.3. Alguns ingredientes com potencial alergênico**

- Cloridróxido de alumínio e compostos – produto antitranspirante;
- Formaldeído – conservante;
- Hidroquinona – agente clareador da pele;
- Imidazolinidylurea – conservante;
- Lanolina – umectante / emoliente;
- Metildibromoglutano – conservante;
- Parabenos e derivados – conservante;
- 1,2 benzisothiazoline-3one – conservante;
- 5-bromo-5-nitro-1,3-dioxane – conservante (ver formação de nitrosaminas);
- 2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol (BNPD – Bromopol) – conservante.

**5.4. Comentários Finais**

As empresas têm a obrigação de conhecer totalmente seus produtos e definir seus prazos de validade, seus possíveis pontos fracos e/ou deficiências. É fundamental que dediquem atenção especial para seus centros de desenvolvimento de produtos, tanto na aprovação de novas fórmulas

## Manual de Cosmetovigilância



Conselho Regional de Química - IV Região  
Comissão Técnica de Cosméticos





quanto nos estudos e condução dos testes de estabilidade de novos produtos. A empresa deve assegurar, ainda, que eventuais pontos fracos do produto não apresentem nenhuma gravidade que possa invalidar os testes e condená-lo, sob o ponto de vista de segurança e eficácia.

Tudo isto é feito no período dos testes de estabilidade do produto, abrangendo os testes físicos e químicos, testes de ambiente e, principalmente, testes de estabilidade acelerada. Os testes de doseamento dos ingredientes ativos, quando for o caso, são de suma importância para validarem a qualidade dos mesmos e sua estabilidade.

A empresa deve apresentar um bem organizado laboratório de controle de qualidade. Da mesma forma, na hipótese de recorrer a laboratórios terceirizados, seu Responsável Técnico deve ser criterioso na escolha do prestador de serviços.

Cabe salientar que os princípios aqui expostos não dependem do porte do estabelecimento e são aplicados para todas as empresas, desde que projetadas com a devida proporcionalidade. Quanto aos contratos de terceirização, para a execução de controle de qualidade, desenvolvimento de produtos e testes de estabilidade, deve ser requisito que estes sejam firmados com empresas especializadas, idôneas, reconhecidas e pertencentes à REBLAS (Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde).

Para os produtos cujas características exigem testes clínicos específicos de segurança e eficácia, deve-se utilizar laboratórios de testes clínicos independentes e altamente especializados.

É possível garantir que, satisfazendo os princípios e os demais cuidados descritos neste Manual, atender à Cosmetovigilância se tornará um trabalho de rotina, que jamais causará qualquer transtorno ou preocupação às empresas.

## **6. Considerações Sobre Segurança e Eficácia de Produtos**

O tema Avaliação de Segurança de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes é importante para o mercado nacional por garantir a qualidade ao produto e beneficiar diretamente o consumidor. A Anvisa, através de um Guia lançado em 21/02/2003 colaborou na implantação do conceito de segurança, o que é abordado de maneira racional e sob ótica orientativa para a avaliação de segurança dos produtos, enfatizando a importância de todo um processo que se inicia no conhecimento das matérias-primas, banco de dados, testes pré-clínicos até ensaios clínicos,

## **Manual de Cosmetovigilância**



**Conselho Regional de Química - IV Região**  
**Comissão Técnica de Cosméticos**



considerando-se fatores como público-alvo, condições de uso do produto, área de contato, entre outros. Assim, em caráter informativo, apresentamos abaixo um breve relato do mesmo para rápida consulta.

## 6.1. Definições importantes na avaliação de segurança de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes

Devido à grande complexidade que envolve as avaliações de risco, algumas definições tornam-se necessárias para maior compreensão.

- a) Dano: prejuízo à saúde em função da propriedade inerente de uma substância;
- b) Risco: probabilidade de ocorrência do dano;
- c) Os ingredientes para uso em produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes devem ser avaliados em termos de risco e não de dano. Conseqüentemente, a avaliação do risco deve relacionar o dano com o nível de exposição;
- d) A avaliação de segurança deve atender ao conhecimento dos parâmetros toxicológicos de interesse dos ingredientes com base em dados correntes, observadas as condições de uso do produto e o perfil do consumidor-alvo;

### 6.1.1. Noção de risco

O risco do produto deve ser avaliado por diferentes aspectos, podendo-se destacar as seguintes reações:

- **Irritação**: intolerância local podendo corresponder a reações de desconforto menores, mas também a reações mais ou menos agudas, variando sua intensidade, desde ardor e coceira, podendo chegar até a corrosão e destruição do tecido. Todas estas reações se restringem à área em contato direto com o produto;
- **Sensibilização**: corresponde a uma alergia, que é uma reação de efeito imediato (de contato ou urticária) ou tardio (hipersensibilidade). Ela envolve mecanismos imunológicos e pode aparecer em outra área, diferente da área de aplicação. Portanto, é importante insistir que, no campo da imunologia, deve-se não apenas verificar se um produto pode desencadear uma resposta alérgica em pessoas pré-sensibilizadas, mas também, verificar se o próprio produto não é capaz de induzir uma reação alérgica no consumidor;

## Manual de Cosmetovigilância



Conselho Regional de Química - IV Região  
Comissão Técnica de Cosméticos



- **Efeito sistêmico:** resultante da passagem de quaisquer ingredientes do produto para a circulação geral, diretamente por via oral, inalatória, transcutânea ou transmucosa, metabolizados ou não. Vê-se aqui a necessidade de avaliar o risco dos ingredientes que constituem a fórmula.

### 6.1.2. Critérios a serem observados na avaliação de segurança

A avaliação de segurança de um produto de higiene pessoal, cosmético ou perfumes pressupõe uma abordagem específica para cada caso, observando-se, preliminarmente, todas as informações disponíveis que contribuam para o conhecimento do risco potencial, em condições normais ou razoavelmente previsíveis de uso. Devem-se considerar também os seguintes parâmetros:

- Condições de uso:
  - Categoria de produto e finalidade de uso;
  - Modo de aplicação;
  - Quantidade de produto por aplicação;
  - Frequência de uso;
  - Tempo de contato;
  - Área e superfície de aplicação;
  - Consumidor-alvo;
  - Advertências e restrições de uso.
- Composição do produto:
  - Fórmula qualitativa;
  - Concentração dos ingredientes;
  - Dados toxicológicos sobre ingredientes desconhecidos, de *uso restrito* ou *regulamentado*;
  - Existência de restrições ou regulamentações específicas para algum ingrediente;
  - Possíveis interações entre ingredientes;
  - Nível de exposição (capacidade de absorção);
  - Margem de segurança para os ingredientes mais críticos;
  - Histórico e conhecimento do produto;
  - Dados disponíveis sobre o próprio produto e/ou sobre produtos semelhantes;

## Manual de Cosmetovigilância



Conselho Regional de Química - IV Região  
Comissão Técnica de Cosméticos



- Dados experimentais existentes sobre o próprio produto e/ou sobre produtos semelhantes, em relação à avaliação de risco;
- Literaturas especializadas, órgãos regulatórios, entidades do setor privado e entidades afins, de reconhecido valor científico.

## 6.2. Avaliação dos ingredientes a serem utilizados em formulações

Uma vez que os efeitos observados resultantes do produto acabado são, em boa parte, dependentes dos seus componentes, o conhecimento do perfil toxicológico de cada um deles permite avaliar o perfil das pesquisas em produtos acabados, desde que respeitada a sua forma galênica (cosmética) e, especialmente, a associação de ingredientes.

Portanto, necessita-se dispor do melhor conhecimento possível para cada ingrediente utilizado, tanto no que diz respeito às suas características quanto a seus dados toxicológicos, levando-se em conta os vários riscos potenciais ligados ao uso cosmético.

### Parâmetros a serem observados na avaliação dos ingredientes

Os ingredientes de produtos cosméticos podem ser substâncias químicas, extratos de origem vegetal ou animal, ou associação de ingredientes, como, por exemplo, as fragrâncias.

Os parâmetros a serem contemplados na avaliação da segurança de uso dos ingredientes, dependem de:

- Caracterização (INCI, CAS ou EINECS, Especificações físico-químicas, microbiológicas e de estabilidade; Método de identificação; Restrição de uso e Condições particulares de estocagem e manuseio).
- Aplicação cosmética (concentração de uso indicada pelo fornecedor; restrições regulamentares de uso; outros usos).
- Dados toxicológicos.
- Informação toxicológica disponível sobre os ingredientes.

## 6.3. Avaliação do Risco Potencial

A maioria das informações necessárias na avaliação do risco potencial de um produto de higiene pessoal, cosmético ou perfume resulta do conhecimento dos ingredientes que compõem sua

# Manual de Cosmetovigilância



Conselho Regional de Química - IV Região  
Comissão Técnica de Cosméticos



fórmula. São eles que, diretamente, podem ser os responsáveis por qualquer efeito sistêmico e por boa parte do risco alergênico. Entretanto, o conhecimento disponível dos ingredientes pode não ser suficiente para prevenir um efeito indesejável ao consumidor-alvo. Além dos componentes, deve-se avaliar outros parâmetros envolvidos tais como: o uso do produto, área de aplicação, se o produto é enxaguável, se o uso é prolongado e repetido, diário ou não, entre outros. Dessa forma, o risco potencial pode ser diferente, em cada caso. O avaliador deve observar todos estes parâmetros, garantindo, da melhor maneira possível, a segurança do consumidor em condições normais ou razoavelmente previsíveis de uso de um produto cosmético.

### **6.3.1. Parâmetros a serem considerados na avaliação de produtos**

Embora os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes sejam aplicados topicamente, um ou mais de seus ingredientes pode permear a barreira cutânea, sendo parcial ou totalmente absorvidos.

Alguns produtos, devido à sua apresentação e modo de uso, podem ser ingeridos ou inalados, como, por exemplo, os dentifrícios, enxaguatórios bucais e sprays para cabelos.

Na avaliação de segurança deve ser considerado o modo de uso do produto, uma vez que esta variável pode determinar diretamente a quantidade que pode ser absorvida, ingerida ou inalada. Os primeiros parâmetros a serem contemplados são os seguintes:

- Categoria do produto;
- Condições de uso;
- Concentração de cada ingrediente na formulação;
- Quantidade de produto em cada aplicação;
- Frequência de uso;
- Local de contato direto com o produto;
- Superfície total de pele ou de mucosa onde o produto é aplicado;
- Duração do contato;
- Consumidor-alvo;
- Possíveis desvios no emprego do produto (uso inadequado ou acidental).

## **Manual de Cosmetovigilância**



**Conselho Regional de Química - IV Região**  
**Comissão Técnica de Cosméticos**



## 6.3.2. Sugestão para avaliação de segurança de produtos acabados

### 6.3.2.1. Avaliação do potencial irritante

- Produto com risco desconhecido:
  - “Triagem” com métodos *in vitro* ou *in vivo* em animais, seguido de teste clínico.
- Produto com ausência presumida de risco:
  - Teste clínico.

### 6.3.2.2. Avaliação do potencial alergênico

- Nível de absorção dos ingredientes desconhecido:
  - Teste *in vivo*, em animais.
- Produto com ausência presumida de risco:
  - Teste clínico.

Presume-se, então, que as avaliações sugeridas sejam aplicadas caso a caso, no que couber.

## 6.4. Metodologias

Devido à evolução técnico-científica, na década de 80, iniciou-se o desenvolvimento de modelos experimentais alternativos para a área cosmética, em substituição ao uso de animais de laboratório. Metodologias foram desenvolvidas, inicialmente, para responder corretamente às necessidades de pesquisa em farmacologia, pela qual se sabe que o comportamento animal pode ser diferente do humano. Os métodos alternativos também foram contemplados para a avaliação de efeitos toxicológicos.

### 6.4.1. Ensaio pré-clínicos

Os 3 Rs (Refine, Reduction and Replacement, em Inglês, ou Refinamento, Redução e Substituição, em Português)

#### 6.4.1.1. Critérios a serem avaliados

Os riscos a serem avaliados para ingredientes e produtos cosméticos são do tipo irritativo, alergênico e sistêmico, este último, essencialmente por meio de sua absorção oral ou permeação.

## Manual de Cosmetovigilância



Conselho Regional de Química - IV Região  
Comissão Técnica de Cosméticos



- Avaliação do potencial de irritação ocular

Através de um conjunto de métodos *in vitro*.

- Avaliação do potencial de irritação cutânea

A utilização do teste de corrosividade com modelo de pele reconstituída já é considerado metodologia validada. Este modelo é mais utilizado em ensaios com ingredientes e não atende às necessidades de avaliação de produtos acabados.

- Avaliação do potencial fototóxico

O teste de fototoxicidade, através da metodologia (3T3 NRU), é definido como uma resposta tóxica clara, depois da primeira exposição da célula com agentes químicos e posterior exposição à irradiação.

#### **6.4.1.2. Ensaios *in vitro***

- HET-CAM (membrana corioalantóide);
- BCOP (Permeabilidade e opacidade de córnea bovina);
- Citotoxicidade pelo método MTT;
- Citotoxicidade pela difusão em gel de agarose;
- Citotoxicidade pelo método de vermelho neutro (NRU);
- RBC - Red Blood Cell System;
- Teste de corrosividade;
- Teste de fototoxicidade.

#### **6.4.1.3. Ensaios em animais**

Os animais de laboratório deverão ser utilizados sempre que não existam métodos alternativos validados que os substituam ou, em casos específicos, após “screening” com métodos *in vitro* e/ou matemáticos válidos, precedendo, dessa forma, os estudos clínicos.

Cabe ressaltar que a utilização de animais deve, obrigatoriamente, seguir os preceitos do rigor científico e da ética que norteiam os desenhos experimentais com modelos biológicos, bem como, as normas de bioterismo preconizadas internacionalmente:

## **Manual de Cosmetovigilância**



**Conselho Regional de Química - IV Região**  
**Comissão Técnica de Cosméticos**



- Teste de Comedogenicidade;
- Teste de irritação dérmica primária e cumulativa;
- Irritação Ocular Primária;
- Sensibilização Dérmica;
- Determinação da DL<sub>50</sub> oral;
- Irritação da mucosa oral;
- Fotoalergenicidade;
- Fototoxicidade;
- Irritação da mucosa genital.

#### **6.4.2. Ensaios Clínicos**

Produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes necessitam de ensaios clínicos em humanos para que as empresas possam oferecer aos consumidores o máximo de segurança com o menor risco, garantindo as melhores condições de uso do produto. A partir das informações pré-clínicas coletadas, deve haver a comprovação de segurança de uso por humanos. Estas informações são importantes para determinação do modo e local de uso, advertências de rotulagem e orientações para o SAC.

Os ensaios de compatibilidade têm por objetivo comprovar a inocuidade dos produtos em pele humana. Representam o primeiro contato do produto acabado com um ser humano e, por isso, devem seguir premissas de ordem ética (levantamento prévio de dados pré-clínicos segundo Resolução 196/96, do Ministério da Saúde) e de boas práticas clínicas. Há várias metodologias e critérios de avaliação na literatura.

##### **6.4.2.1. Ensaios de Compatibilidade:**

- Irritação Cutânea Primária e Acumulada;
- Fotoirritação;
- Soap Chamber Test;
- Comedogenicidade;
- Sensibilização Dérmica;
- Fotossensibilização;
- Ensaios de Aceitabilidade;

## **Manual de Cosmetovigilância**



**Conselho Regional de Química - IV Região**  
**Comissão Técnica de Cosméticos**





- Ensaios de Acnegenicidade e Comedogenicidade em uso.

### 6.5. Avaliação de Segurança Baseada na Semelhança de Produtos

Para ser considerado como semelhante, o produto deve ser da mesma empresa que o produto de referência e correspondente à mesma categoria de produto cosmético. São exemplos específicos de casos de semelhança que podem ser considerados:

- Redução ou eliminação de qualquer ingrediente da formulação;
- Possuir uma base comum e corantes diferentes, desde que estes sejam aceitos legalmente, com exceção das tinturas capilares;
- Mudança de proporção de ingredientes em uma formulação, desde que haja informação toxicológica (banco de dados da própria empresa) para corroborar a segurança do novo produto, excetuando-se fragrâncias, conservantes e tensoativos. Um exemplo desta situação é a proporção de pigmentos em maquilagens.

### 6.6. Critérios Éticos na Avaliação de Segurança de Produtos em Humanos

De acordo com as premissas da legislação brasileira sobre Bioética, todo e qualquer produto, equipamento ou procedimento aplicável em humanos que esteja sob desenvolvimento deverá seguir os preceitos éticos de forma igual. Assim sendo, produtos cosméticos sob avaliação devem seguir, quando aplicáveis, as recomendações das Boas Práticas Clínicas (BPC). Algumas destas medidas são básicas, como por exemplo:

- Dados pré-clínicos consistentes que garantam a segurança nas avaliações clínicas;
- Termo de consentimento pré-informado;
- Infra-estrutura de atendimento médico para o caso de intercorrência;
- Cuidados na construção de delineamentos de amostras sob metodologia científica (grupos pequenos demais, delineamentos cujas respostas não serão realmente úteis, etc.).

**A avaliação do produto cosmético em humanos não ocorre no sentido de investigar o potencial de risco, mas sim, de confirmar a segurança do produto acabado.**

No Brasil, o Conselho Nacional de Saúde, regulamentou as pesquisas envolvendo seres humanos através da Resolução 196/96 e constituiu a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, responsável, entre outros, pelo registro dos Comitês de Ética em Pesquisa Institucionais. Todos os projetos de pesquisa envolvendo seres humanos devem obedecer às recomendações dessa

## Manual de Cosmetovigilância



Conselho Regional de Química - IV Região  
Comissão Técnica de Cosméticos



Resolução. Para uso de uma nova formulação em humanos, é importante que o fabricante reúna as informações de segurança pertinentes. A Resolução 196/96 prevê que a pesquisa em qualquer área do conhecimento, envolvendo seres humanos deverá observar as seguintes exigências:

- a) ser adequada aos princípios científicos que a justifiquem e com possibilidades concretas de responder a incertezas;
- b) estar fundamentada na experimentação prévia realizada em laboratórios, animais ou em outros fatos científicos.

Isto significa que os fatos pré-clínicos levantados que garantem a segurança de uso devem ser reunidos previamente às avaliações. Ensaios cujas metodologias não têm validação do ponto de vista científico e seus resultados não trazem nenhum tipo de informação útil, são inaceitáveis.

As avaliações de produtos cosméticos devem também obedecer aos critérios éticos e técnicos das normas de BPC, quando aplicáveis, pois também se tratam de produtos em desenvolvimento, que não devem trazer malefício ou prejuízo ao indivíduo.

A comunidade científica brasileira vem desenvolvendo estudos clínicos com maior velocidade na última década; proliferaram estudos, comitês de ética em pesquisa e profissionais atuantes na área.

## 6.7. Anexos

### 6.7.1. Exemplos de Metodologia *in vitro*

Teste alternativo	Tipo de avaliação
Het-Cam	Irritação Ocular
BCOP	Irritação Ocular
Citotoxicidade pela difusão em gel agarose	Irritação Ocular
Citotoxicidade pelo método do Vermelho Neutro	Irritação Ocular
Citotoxicidade pelo método do MIT	Irritação Ocular
Teste de Corrosividade	Potencial de Irritação Cutânea
Teste de Fototoxicidade	Potencial Fototóxico

Fonte: Guia de Orientação para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos (Anexos)

# Manual de Cosmetovigilância



Conselho Regional de Química - IV Região  
Comissão Técnica de Cosméticos



### 6.7.2. Exemplos de Testes

Teste
Comedogenicidade
Irritabilidade Dérmica Primária
Irritabilidade Ocular
Irritabilidade Dérmica Cumulativa
Sensibilização Dérmica
Sensibilização Dérmica Maximizada
Fotoirritação Dérmica Primária
Fotoirritação Dérmica Cumulativa
Fotossensibilização Dérmica Maximizada
Fotossensibilização Dérmica não Maximizada
Fototoxicidade
Determinação da DL-50 Oral
Irritabilidade da Mucosa
Irritabilidade da Mucosa Genital
Carcinogenicidade
Teratogenicidade
Teste LLNA

Fonte: Guia de Orientação para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos (Anexos)

### 6.7.3. Atributos ligados à segurança

Atributo de segurança	Significado/ Comentários	Ensaio recomendado em humanos
Dermatologicamente testado	Avaliado em humanos sob controle de médico dermatologista, para verificar potencial de reações cutâneas	Ensaio de compatibilidade cutânea (dependerão da categoria de produto) e/ou ensaios de aceitabilidade cutânea, em condições normais de uso, conduzidos por médico dermatologista
Oftalmologicamente testado	Avaliado em humanos em condições de uso, sob controle de médico oftalmologista para verificar potencial de reações oftálmicas	Ensaio de aceitabilidade, em indivíduos hígidos, analisando-se reações oftálmicas
Clinicamente testado	Avaliado em humanos em condições de uso, sob controle de médico dermatologista e eventualmente de outro especialista para verificar potencial de reações.	Ensaio de aceitabilidade em indivíduos hígidos, analisando-se particularidades dos sítios de uso. Ex: mucosa oral e dentes, por dentista, em produtos de higiene oral; mucosa e pele genital, em produtos de cuidados íntimos, por ginecologista, etc.
Não comedogênico	Avaliado em humanos para observar o potencial de formar comedões (cravos)	Ensaio oclusivos de contato repetido em indivíduos negros /ou ensaios de uso por quatro semanas, ambos com acompanhamento dermatológico, com monitoramento do número de comedões antes e depois, ou contra um controle.

## Manual de Cosmetovigilância



Conselho Regional de Química - IV Região  
Comissão Técnica de Cosméticos



Não Acnegênico	Avaliado em humanos para observar o potencial de formar ou piorar espinhas/acne	Ensaio em uso por 3-4 semanas, em indivíduos com predisposição a acne e/ou pele oleosa
Produto para Pele Sensível	Avaliado em indivíduos que apresentem sintomas característicos de um quadro de pele sensível	Ensaio de compatibilidade cutânea e ensaios de uso em indivíduos de pele sensível, de acordo com a conceituação
Hipoalergênico	Produto com menor potencial de causar reações alérgicas; o termo não é recomendado pelo FDA, pois todo o produto cosmético, em tese, não deve ter potencial sensibilizante	Ensaio de compatibilidade cutânea, de sensibilização e fotossensibilização, sem ocorrência de reações.
Produto Infantil	Produto apropriado para uso na pele, cabelos e mucosas infantis, conforme legislação brasileira	Ensaio de compatibilidade cutânea em adultos, e em casos específicos, na seqüência, ensaios de aceitabilidade cutânea no público-alvo (regulamentação específica)

Fonte: Guia de Orientação para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos (Anvisa).

## Manual de Cosmetovigilância



Conselho Regional de Química - IV Região  
Comissão Técnica de Cosméticos



## Glossário

**Acnegênico** - Potencial de agravar ou formar quadros de espinhas / acne.

**Anvisa** - Agência Nacional de Vigilância Sanitária – MS (Ministério da Saúde).

**Bioética** - O estudo dos problemas éticos suscitados pelas pesquisas biológicas e pelas suas aplicações por pesquisadores, médicos, etc.

**Calibração** - conjunto de operações que estabelece, com a maior exatidão possível, sob condições especificadas, a relação entre os valores indicados por um instrumento de medida e os valores correspondentes a um material de referência.

**Comedogênico:** Potencial de formar comedões (cravos).

**Dermatite ou eczema** - é uma inflamação das camadas superiores da pele que produz bolhas, rubor, edema, secreção, formação de crostas, descamação e, geralmente, prurido. O coçar e o atrito contínuo da pele podem provocar o espessamento e o endurecimento da mesma. Alguns tipos de dermatite afetam apenas determinadas partes do corpo. A dermatite pode ter origem tanto por processos internos como pela reação a agressões externas. Caracteriza-se por processos irritativos ou alérgicos, podendo existir respostas alérgicas e irritativas simultâneas.

**Descontaminação** - Remoção de todo e qualquer material estranho, inclusive, organismos e microorganismos indesejáveis.

**DL<sub>50</sub>:** Dose Letal para 50% da população em estudo.

**Emulsionante** - são substâncias que possuem a propriedade de alterar a tensão superficial de um sistema imiscível.

**Equipamento Qualificado (Qualificação de Equipamento)** - ação documentada de como o equipamento deve ser instalado (QI), realizado em conjunto com o representante de serviço ou do fabricante que está instalando o equipamento. Esta fase inclui uma verificação de que o equipamento correto foi entregue e instalado corretamente bem como toda documentação está completa.

## Manual de Cosmetovigilância



Conselho Regional de Química - IV Região  
Comissão Técnica de Cosméticos



**FISPOQ** - Ficha de Informação de Segurança de Produto Químico.

**Fórmula ou fórmulas de composição** - corresponde às formas de apresentação do produto, com a especificação das quantidades das substâncias expressas de acordo com o sistema métrico decimal.

**Fotoalergênico** - propriedade de substância se tornar alergênica através de processo fotodinâmico.

**Fotosensibilizante** - fotoalergênico.

**Fotoirritante** - propriedade de substância se tornar irritante através de processo fotodinâmico.

**Fototóxico** - material que para apresentar suas propriedades tóxicas precisa absorver luminosidade, geralmente na região do UV-visível. O material absorve a radiação indo para estado excitado e tornando-se mais reativo. Nesse estado excitado pode reagir diretamente com moléculas como proteínas, DNA, e outras (reação fotodinâmica do tipo I) ou pode decair, transferindo sua energia para o oxigênio e gerando o oxigênio singlete (uma espécie reativa de oxigênio), processo denominado reação fotodinâmica do tipo II. Ambos os processos levam a danos celulares. Essas reações com componentes celulares levam a diferentes respostas como a fotoalergenicidade, a fotoirritação e a fotogenotoxicidade.

**INCI / CAS / EINECS** - International Nomenclature Chemical Ingredients / Chemical Abstract Service / European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances.

**Lote** - quantidade definida de matéria-prima, materiais de embalagem ou produto fabricado em um único processo ou série de processos, considerada essencialmente homogênea.

**Nitrosaminas** - compostos resultantes da reação entre um agente nitrosante e uma amina primária, secundária ou terciária.

**Óleos essenciais** - Substâncias voláteis de origens vegetais que são isoladas de determinadas plantas, flores e raízes através de destilação a vapor ou extração com solventes.

**Procedimento de amostragem** - conjunto de atividades para a retirada de amostras representativas.

**Produtos de Higiene Pessoal, Perfumes e Cosméticos** - são preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas, de uso externo nas diversas partes do corpo humano, pele, sistema capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e membranas mucosas da cavidade

## Manual de Cosmetovigilância



Conselho Regional de Química - IV Região  
Comissão Técnica de Cosméticos



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.

**Qualidade assegurada** - é a garantia do fornecedor da entrega do produto ou do serviço dentro do especificado.

**Rastreamento de lote** - é a capacidade de se levantar todo o histórico de um produto incluindo desde a origem das matérias-primas, processos relacionados, análises realizadas e analistas responsáveis pela execução das mesmas.

**Sanitização** - É o processo pelo qual reduzimos a níveis isentos de risco uma população microbiana, de acordo com as exigências da saúde pública. Em geral, trata-se de um agente químico que elimina 99,9% das bactérias vegetativas, mas não necessariamente esporos. Esse processo é comumente aplicado em equipamentos, tubulações, pisos, paredes e etc.

**Teste de estabilidade acelerada** - são estudos destinados a aumentar a velocidade de degradação química e a mudança física de uma substância, utilizando condições forçadas de armazenamento, como parte de um programa formal de teste de estabilidade. Estes estudos fornecem apenas um prazo de validade provisória, devendo ser complementados com os estudos de longa duração.

**Teste de estabilidade normal** - são avaliações feitas a partir de experimentos realizados em relação às características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas do produto, durante e após o seu prazo de validade esperado, armazenando-se as amostras nas condições esperadas do mercado determinado. Os resultados obtidos são usados para estabelecer e projetar o prazo de validade, bem como recomendar condições de armazenamento.

## Manual de Cosmetovigilância



Conselho Regional de Química - IV Região  
Comissão Técnica de Cosméticos



## ANEXO A – Formulário SAC

<b>Logotipo</b>	<b>Nome da Empresa</b>	<b>Registro N<sup>o</sup></b>
Data Abertura: ___/___/___		<b>Formulário de Serviço de Atendimento ao Consumidor - SAC</b>
<b>Forma de Contato:</b> <input type="checkbox"/> Telefone <input type="checkbox"/> E-mail <input type="checkbox"/> Fax <input type="checkbox"/> Carta		

### I) Identificação do Reclamante:

Nome:			
Sexo: Masculino <input type="checkbox"/> Feminino <input type="checkbox"/>		Idade:	
RG:		CPF:	
		Não obrigatório	
<b>Endereço:</b>	Rua/Av.	N <sup>o</sup>	
Bairro:		Cidade:	UF:
Tel.: ( )	Cel.: ( )	CEP:	
E-mail:		Observações:	
<b>Fonte de reclamação:</b> <input type="checkbox"/> Consumidor <input type="checkbox"/> Distribuidor <input type="checkbox"/> Profissional da Saúde			

### II) Descrição do Produto que Gerou a Reclamação :

Produto:		Forma apresentação:	
Lote:	Fab.	Qtde adquirida:	Doc. Fisc.
Local e Data da Compra:			

### III) Relato da Queixa:

<p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>
--

### IV) Questionário:

#### Produto(s)

- Foram tomadas medidas preventivas?
- Leu o rótulo ou bula informativa?
- Seguiu corretamente as instruções de uso?
- Foi suspenso o uso do produto logo após a percepção do problema?
- Procurou um médico, que especialidade?
- Já teve alguma reação alérgica a algum produto correlato ou semelhante?
- Foi a primeira vez que fez uso deste produto?
- Após quanto tempo de uso percebeu o problema?
- Possui problema alérgico (renite e outros)?
- Faz uso de algum tipo de medicamento?
- Fez uso de algum outro produto em conjunto?
- Onde costuma armazenar este produto?
- Qual o seu tipo de pele/cabelo? (quando aplicável)

#### Qualidade/Performance do Produto:

- Aspecto
- Cor
- Odor
- Funcionalidade

#### Embalagem :

- Rompida
- Vazamento
- Rotulagem não conforme
- Mal funcionamento
- Mal fechamento

### V) Avaliação, Classificação e triagem da reclamação.

- Providências:**
- 1) Resolução do problema sem a necessidade de envio a outros departamentos, fechar relatório;
  - 2) Enviar relatório ao departamento competente, relatório em aberto;
  - 3) Caso solucionado, retorno ao consumidor e fechar relatório.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Atendente

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
Data



**ANEXO B – Formulário Para Anvisa**  
(Nome da empresa)  
*Modelo*  
**COSMETOVIGILÂNCIA**

Comunicação de Ocorrência n° \_\_\_\_\_

ANVISA – GGCOS

Consumidor: \_\_\_\_\_

Produto: \_\_\_\_\_

Ocorrência: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Incidência da Ocorrência por Produto: \_\_\_\_\_ Registro n° \_\_\_\_\_

**Comunicamos a ANVISA – GGCOS a ocorrência não prevista do produto e dados acima referidos, descrição e providências tomadas pela empresa.**

<p><u>Descrição da Ocorrência e Providência</u></p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>
---

Informações Sobre Lote / Produção

Lote n° \_\_\_\_\_ Data de produção: \_\_\_\_\_

Resultados Analíticos / Microbiológicos: \_\_\_\_\_

Quantidade de Produto Produzido: \_\_\_\_\_

Quantidade de Produto Distribuído no Mercado: \_\_\_\_\_

Quantidade Ainda em Estoque / Empresa: \_\_\_\_\_ Quantidade Estoque / Distribuidor: \_\_\_\_\_

Informações do Responsável de Rastreabilidade e Recall

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, de \_\_\_\_\_ de 200\_\_.

\_\_\_\_\_  
Assinatura Responsável Técnico  
CRQ 4º n°

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Responsável Legal

## Referência Bibliográfica

- AGRUP, G. **Sensitization induced by patch testing**. Br. J. Dermatol. v.80, p.631, 1968.
- AMDUR, M. O.; DOULL, J.; KLAASSEN, C. D. **Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons**, 4th Ed., Pergamon Press, 1991.
- ARCHER, G. E. B.; LIEBISCH, M. **The ECVAM International Validation Study in vitro for skin corrosivity**. Toxicology in vitro. v.12., p.483-524. 1998.
- BARAN, R.; MAIBACH, H. I. **Cosmetic Dermatology**. Baltimore. Williams & Wilkins, 1994.
- BASKETTER, D. A. et al. **Results with OECD recommended positive control sensitizers in the maximization. Buehler and local lymph node assays**. Food and Chemical Toxicology. v.31, p.63-67. 1993.
- BASKETTER, D. A.; REYNOLDS, F. S.; YORK, M. **Predictive Testing in contact Dermatitis: Irritant Dermatitis**. Clin. Dermatol. v.15, n.4, p. 637-644, Jul-Aug. 1997.
- BORENFREUND, E.; BABICH, H. and MARTÍN ALGUACIL, N. **Comparisons of two in vitro cytotoxicity assay the Neutral Red (NR) and Tetrazolium MTT tests**. Toxicology in vitro, v. 2, p. 1-6, 1998.
- BRASIL. Lei nº 8.078 – Código de Defesa do Consumidor (L8078-CDC), de 11 de setembro de 1990. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 12 set.1990 - Suplemento.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Resolução - RDC 79, de 31 de agosto de 2000. Estabelece normas e procedimentos para registro de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes e adota a definição de produto cosmético. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 31 ago. 2000, n. 169-E, Seção 1, p. 34.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Resolução – RDC 332, de 01 de dezembro de 2005. Estabelece que 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] República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 02 dez.2005.
- BRASIL. Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia para Avaliação de Segura de Produtos Cosméticos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2003.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Portaria nº 348, de 18 de agosto de 1997. Determinar a todos estabelecimentos produtores de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, o cumprimento das Diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico - Manual de Boas Práticas de Fabricação para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 19 de ago.1997.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996. **Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos**. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. Brasília, DF, n. 201, 16 out. 1996, Seção 1, p. 21082.

## Manual de Cosmetovigilância



Conselho Regional de Química - IV Região  
Comissão Técnica de Cosméticos



BUEHLER, E. V. **Delayed contact hypersensitivity in the guinea pig.** Arch Dermatol. v.91, p.171-77, 1965.

CANADIAN COUNCIL ON ANIMAL CARE. **Normas sobre: La selección del punto final apropiado en experimentos en que se utilizan animales para investigación científica, enseñanza y pruebas de laboratorio.** 1998.

CHAMBERLAIN, M. et al. **Organotypic models for the assessment/prediction of ocular irritation.** Food Chem. Toxicol., v. 35, p. 23-37, 1997.

COLIPA. **Scientific Committee on Cosmetology of the Commission of the European Union.** Notes of Guidance for Testing of Cosmetic Ingredients for their Safety Evaluation - Annex 12: Guidelines on the use of Human volunteers in compatibility testing of finished cosmetic products. p. 87-89. June. 1999.

COLIPA. **The Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-food Products Intended for Consumers.** Notes of Guidance for testing of cosmetic ingredients for their safety evaluation (third revision). June, 1999.

COMBRIER, E. and CASTELL, D. **The agarose overlay method as a screening approach for ocular irritancy application to cosmetic products.** ATLA, v. 20, p. 438-444. 1992.

CTFA - Cosmetics Toiletries and Fragrance Association - **Safety Testing Guidelines.** Ed. Anita S. Curry, Stephen D. Gettings and G. N. McEwen. 1991.

DIEMBECK, W. et al. **Test guidelines for the in vitro assessment of dermal absorption and percutaneous penetration of cosmetic ingredients.** Food and Chemical Toxicology. v.37, p.191-205, 1999.

DOOMS, H.; GOOSSENS, A. **Cosmetics as Causes of Allergic Contact Dermatitis.** Cutis. v.52, p.316-320, 1993.

DRAIZE, J. H. **Appraisal of the safety of chemicals.** Foods, drugs and cosmetics. p.46-49, OECD 404, 1965.

DRAIZE, J. H. **Predictive patch testing for sensitization and irritation.** Am. Perf. v.80; p.55, 1965.

DRAIZE, J. H.; WOODARD, G.; CALVERY, H. **Methods for the study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membrane.** J. Pharmacol. Exp. Ther. v.82, p.377-390. 1944.

European Commission Directorate – **DG XXIV Consumer Policy and Consumer Health Protection (1999).** Notes of guidance for testing of cosmetic ingredients for their safety evaluation. 3rd rev. June 23th, 1999 by the Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Foodstuff Products intended for Consumers (SCCNFP).

FISHER, A. A. **Contact Dermatitis,** 2nd ed., Philadelphia, Lea & Febiger, 1995.

KADBNEY, K. H. & KLIGMAN, A. M. **Photo maximization test for identifying photo allergic contact sensitizers.** Contact Dermatitis. v.6: p.161-169, 1980.

## Manual de Cosmetovigilância



Conselho Regional de Química - IV Região  
Comissão Técnica de Cosméticos



FROSCH, P. J., KLIGMAN, A. M. **The soap chamber test: a new method for assessing the irritancy of soaps.** J. Am. Acad. Dermatology, v.1, p.35-41, 1979.

FULTON, J. E.; PAY, S. R.; FULTON, J. E. **Comedogenicity of current therapeutic products, cosmetics and ingredients in the rabbit ear.** J. Am. Acad. Dermatol., v. 10, p. 96, 1984.

GERBERICK, G. F.; ROBINSON, M. K.; STOTTS, J. **An approach to allergic Contact Sensitization risk assessment of new chemicals and products ingredients.** Contact Dermatitis, v. 4, n.4, p.205-211, Dec., 1993.

GUILLOT, J. P. et al. **A new method for the assessment of phototoxic and photoallergic potentials by topical applications in the albino guinea pig.** J. Toxicol. Cut & Ocular toxicol., v. 4, p. 117-134, 1985.

HANNUKSELA, Matti. **Allergic and Toxic Reactions Caused by Cream Bases in Dermatological Patients.** Finland: Department Of Dermatology - University Central Hospital, 1978.

HANNUKSELA, Matti; KOUSA, N.; PIRILÄ, V.. **Contact Sensitivity to Emulsifiers.** Finland: Journal Contact Dermatitis, 1976. 201-204 p.

HANSEL, French K. **Clinical Allergy.** Saint Louis: The C.v. Mosby Company, 1953.

HARBELL, J. W. et al. **Cell cytotoxicity assay.** Food and Chemical Toxicology, v. 35, p. 79-126. 1997.

HERMAN, P. G.; SAMS, W. M. **Soap photo dermatitis.** 1972.

JACKSON, E. M; ROBILLARD, N. F. **The controlled use test in a Cosmetic Product safety substation program.** J. Toxicol. Cut. & Ocular Toxicol. v.1. n.2, p. 117-132, 1982.

JACKSON, M. **The Science of Cosmetics.** Am. J. of Contact Dermatitis. v.4, n.2, p.108-110, June, 1993.

KAIDBUY, K. H; KLIGMAN, A. M. **Identification of topical photosensitizing agents in humans.** J. Invest. Derm. , v.70, p.149, 1978.

KAY, J. H.; CALANDRA, J. C. **Interpretation of eye irritation tests.** J. Soc. Cosmet. Chem., v.13, p.281-289. 1962.

KIRTON, Veronica. **Allergic Reactions to Cosmetics: Soap, perfumery e Cosmetics.** 03. ed. London: Wilmington Media, 1982. 55 v.

KLIGMAN, A. M. & WOODING, W. M. **A method for the measurement and evaluation of irritants of human skin.** J. Invest. Derm. v.49, p.78-94, 1967.

KLIGMAN, A. M.; KWONG, T. **An improved rabbit ear model for assessing comedogenic substances.** Br. J. Dermatol., v. 100, p. 699-702, 1979.

KLIGMAN, A. M.; WOODING, W. M. **A method for the measurement and evaluation of irritants of human skin.** J. Invest Dermatol. v.49, p.78-94, 1967.

## Manual de Cosmetovigilância



Conselho Regional de Química - IV Região  
Comissão Técnica de Cosméticos



MAGNUSSON B, KLIGMANN. A. M. **The identification of contact allergens by animal assay.** J. Invest. Dermatol. v.52, p.268-, 1969.

MAILBACH H I, MARZULLI F N. **Dermatotoxicology.** 5th. Ed. Taylor and Francis Publishers, 1996.

MAILBACH, H. I., EPSTEIN, W. L. **Predictive patch testing for sensitization and irritation.** Am. Perf. Cosm. v.80. p.55-56. 1965.

MATTI HANNUKSELA. Department of Dermatology Finland University. **Allergic And Toxic Reactions Caused by Cream Bases in Dermatological Patients.** Oxford: International Journal Of Cosmetic Science, 1979. 257-263 p.

MINSKY, M.; WILLIGAN, D. A. **pH and the potential irritancy of douche formulations to the vaginal mucosa of the albino rabbit and rat.** Food Chem. Tox., v. 20, p. 193, 1982.

OECD - ORGANIZATION FOR ECONOMIC COOPERATION AND DEVELOPMENT. **Guidance document on the recognition, assessment, and use of clinical signs as humane endpoints for experimental animals used in safety evaluation,** ENV/JM/MONO(2000)7

OECD Organization for Economic Cooperation and Development Guideline for testing of chemicals. **OECD 425 – Up-and-down procedure.** Adopted on September 21, 1998.

OECD Organization for Economic Cooperation and Development Guideline for testing of chemicals. **OECD 428 – percutaneous absorption with human pig skin.** Adopted on December, 2000.

OECD Organization for Economic Cooperation and Development. Guideline for testing of chemicals. **OECD 420 – Acute oral Toxicity – Fixed dose method.** Adopted on July 17, 1992.

OECD. Organization for Economic Cooperation and Development. Guideline for testing of chemicals. **OECD 423 – Acute oral toxicity – Acute toxic class method.** Adopted on March 22, 1996.

PATHAK, M. A. **Photobiology of Melanin Pigmentations.** J. Am. Acad. Dermatol. v.9: p.724-733, 1983.

SAMPAIO, S. A. P.; RIVITTI, E. A. **Dermatologia Básica,** 2a edição, São Paulo, Artes Médicas, 2000.

SCHUELLER, R. ROMANOWSKI, P. **Understanding “mild” cosmetics products.** Cosmetics & Toiletries. USA, v.114, n.12, p.55-60, Dec. 1999.

SCOTT, C. W et al. **Evaluation of the photo toxic potential of topically applied agents using long wave ultraviolet light.** J. Invest. Derm. v.55, p. 335, 1970.

SHELANSKI, H. A; SHELANSKI, M. V. **A new technique of human patch tests.** Proc. Sci. Sec. Toilet. Goods Assoc. v.19, p.46-49, 1979.

SPIELMANN, H et al. **A study on UV filter chemicals from Annex VIII of European Union Directive 76/768/EEC, in vitro 3T3 NRU phototoxicity test.** ATLA, v.26, p.679-708, 1998.

SPIELMANN H. et al. **CAM based assays.** Food Chemical Toxicology, v. 35, p. 39-66. 1997.

## Manual de Cosmetovigilância



Conselho Regional de Química - IV Região  
Comissão Técnica de Cosméticos



STORK, H. **Photo allergy and photosensitivity.** Arch. Dermatol. v.91, p.469-482, 1965.

WAGGONER, W. C. **Clinical safety and efficacy testing of cosmetic.** Marcel Dekker, New York, 1979.

WALKER, A. P. et al. **Test Guidelines for the assessment of skin tolerance of potentially irritant cosmetic ingredients in man.** Food and Chemical Toxicology. v.35, p.1099-1160, 1997.

WALLIN, R. F.; HUME, R. D.; JACKSON, E. M. **The agarose diffusion method for ocular irritancy screening cosmetic products, part I.** J. Toxicol. Cut & Ocular Toxicol, v. 6, n.4, p. 239-250. 1987.

WILLIS, J.; KLIGMAN, A. M. **Diagnosis of photosensitization reactions by the scotch tape provocative patch test.** J. Invest. Derm. v.51, p.116-119, 1968.

UNITED STATES PHARMACOPEIA, 25 ed. **Rockville: United States-Pharmacopeia Convention,** p. 1893-1895, 2002.

URBACK, Erich. **Allergy.** New York: Grune & Styratton, 1943. 453-455 p.

VAUGHAN, Warren T. **Practice of Allergy.** Saint Louis: The C. V. Mosby Company, 1939.

ZATULOVE, A.; KONNERTH, N. A. **Comedogenicity testing of cosmetics.** Cutis, v.39, n.6, p.521-, 1987.

ZATZ, J. L. **Aumento da penetração cutânea.** Cosmetics & Toiletries, v.7:p.52-58, 1995.

## Manual de Cosmetovigilância



Conselho Regional de Química - IV Região  
Comissão Técnica de Cosméticos

