
Pesquisa Clínica com Cosméticos

Por definição, cosméticos são: “produtos para uso externo, destinados à proteção ou ao embelezamento das diferentes partes do corpo”. No Brasil, a comercialização desses produtos é feita após autorização da Anvisa, mediante a concessão de registro ou notificação.

O controle e regulamentação dos cosméticos no Brasil, é feito através da Anvisa, pela Gerência de Produtos de Higiene, Perfumes, Cosméticos e Saneantes (GHCOS) a qual é subordinada pela Terceira Diretoria da Diretoria Colegiada da agência regulatória nacional. Em busca de alinhamento técnico para aplicação dos requisitos regulatórios locais, com base em princípios e padrões reconhecidos internacionalmente, a Anvisa faz parte do movimento de convergência regulatória no âmbito internacional.

Algumas iniciativas da Anvisa, para o fortalecimento da convergência regulatória estão aumentando a visibilidade da agência fora do Brasil. O *International Medical Device Regulators Forum* (IMDRF), fundado pela Anvisa e outras Agências em 2011, é uma reunião para discutir caminhos e acelerar a harmonização, a convergência e o aprimoramento do modelo regulatório global de produtos para a saúde, em resposta ao desafio de garantir a segurança e a eficácia desses dispositivos. Além do IMDRF, é possível ver a participação ativa da Anvisa desde 2016 no *The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), um grupo que reúne autoridades reguladoras e indústrias farmacêuticas que tem como foco a discussão e harmonização de aspectos científicos e técnicos de produtos farmacêuticos. Em 2019, a Anvisa foi incorporada como membro deste Comitê e em 2021 foi reeleita para um novo mandato de três anos.

Especificamente no setor de cosméticos, a Anvisa é membro do *International Cooperation on Cosmetics Regulation* (ICCR) desde 2013. Assim como IMDRF e ICH, o ICCR tem como objetivo promover a convergência regulatória, através da cooperação internacional entre autoridades regulatórias, com foco na segurança, proteção aos consumidores e regulamentação de produtos cosméticos.

Neste sentido, tendo como base os parâmetros técnicos internacionais, a Anvisa regulamenta os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes no território nacional, visando sempre a qualidade, segurança e a eficácia dos produtos aprovados para uso no Brasil.

Atualmente, a RDC Nº 752 de 2022 é a resolução vigente que dispõe sobre a definição requisitos técnicos e procedimentos para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. De acordo com essa resolução, é necessária a apresentação de dados que confirmem a qualidade, a segurança e a eficácia do produto cosmético, sendo essa responsabilidade do detentor do produto, bem como garantir a idoneidade dos respectivos dizeres de rotulagem e o atendimento dos requisitos técnicos estabelecidos pela normativa (Figura 1).



Figura 1 - Requisitos Técnicos de Produtos Cosméticos

Segundo a RDC 752/2022, produtos cosméticos, de higiene pessoal e perfumes são produtos que possuem em sua composição substâncias naturais ou sintéticas, para uso externo como na pele, sistema capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e membranas mucosas da cavidade oral, que tem como objetivo exclusivo ou principal limpar, perfumar, alterar a aparência e/ou corrigir odores corporais, bem como proteger ou manter partes externa do corpo humano em bom estado.

Os produtos de higiene podem ser classificados

Produtos Grau 1:

aromatizante bucal,
 batom labial e brilho labial (sem finalidade fotoprotetora),
 enxaguatório bucal aromatizante (exceto os com flúor, ação antisséptica e antiplaca),
 entre outros.

de acordo com definição dada pela RDC 752/2022 como produtos Grau 1, que “se caracterizam por possuírem propriedades básicas ou elementares, cuja comprovação não seja inicialmente necessária e não requeiram informações detalhadas quanto ao seu modo de usar e suas restrições de uso, devido às características intrínsecas do produto”. Já os produtos classificados como Grau 2, são aqueles que “possuem indicações específicas, cujas características exigem comprovação de segurança e/ou eficácia, bem como informações e cuidados, modo e restrições de uso”.

Para os produtos de Grau 2, no processo de regularização são exigidas algumas comprovações de eficácia dos benefícios atribuídos ao produto e o resumo dos dados comprobatórios de segurança. Após concedido, o registro tem validade por 10 anos, podendo ser renovado por igual período de forma sucessiva.

Após registrado ou notificado, o produto cosmético regularizado pode ser comercializado e é então monitorado pelo processo de Cosmetovigilância, atividade coordenada pela Anvisa, vigilâncias sanitárias estaduais, distrital e municipais e laboratórios públicos oficiais. A Cosmetovigilância observa e analisa eventos adversos decorrentes do uso normal do produto, e queixas técnicas, como irregularidade do próprio produto ou de seu fabricante, a fim de prevenir eventuais danos e proteger a saúde do consumidor brasileiro de forma geral, e também populações vulneráveis, como crianças, gestantes e idosos. Vale ressaltar que, de acordo com a RDC 332/2005 da Anvisa, as empresas fabricantes ou importadoras devem possuir um sistema próprio de cosmetovigilância, com o objetivo de registrar ocorrências de eventos adversos, queixas técnicas, bem como manter o registro de investigações e medidas adotadas de cada ocorrência recebida. As empresas devem ainda notificar a Anvisa de relatos que possam ser um risco para a saúde dos consumidores.

Em resumo, e o fluxo de regularização de produtos cosméticos pela Anvisa pode ser observado na **Figura 2**.

Produtos Grau 2:

dentifrício anticárie,
antiplaca, antitártaro,
clareador/ clareador
dental químico, para
dentes sensíveis, infantil,
enxaguatório bucal
antiplaca, enxaguatório
bucal antisséptico,
enxaguatório bucal
higienização infantil,
entre outros

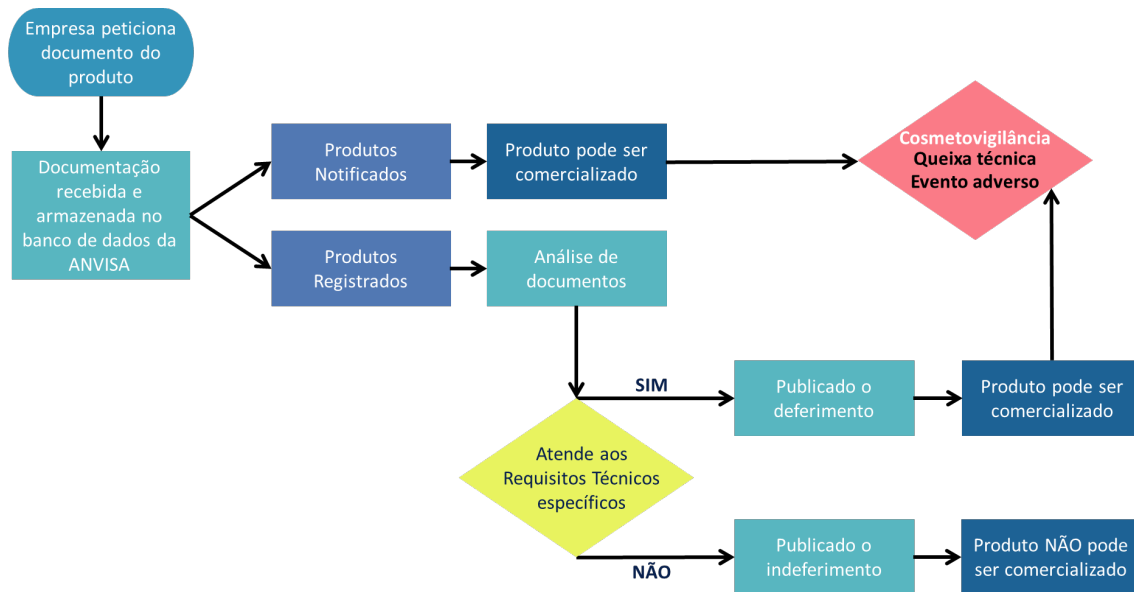


Figura 2 – Sistema de regularização de Produtos Cosméticos

Adicionalmente, guias e manuais são publicados para orientar tanto os fabricantes como os consumidores para garantir a segurança e qualidade dos produtos comercializados. Em 2004

As boas práticas de fabricação para os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes são regulamentadas através da RDC Nº 48 de 2013.

e 2008 a Anvisa publicou o Guia de Estabilidade e o Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos, respectivamente, para orientação dos fabricantes quanto a avaliação e garantia de qualidade do produto. Em 2012, a Anvisa publicou a segunda edição do Guia para Avaliação de Segurança de Produtos e Cosméticos. Conforme o Guia, a avaliação da segurança deve ser realizada antes da comercialização do produto cosmético, sendo a empresa detentora do produto responsável por garantir sua segurança

e eficácia nas condições normais ou razoavelmente previsíveis de uso, visto que o produto cosmético é de livre acesso ao consumidor.

A segurança do produto cosmético é determinada, principalmente, pelos ingredientes que compõem a sua fórmula, que muitas vezes podem ser os responsáveis por qualquer efeito local e sistêmico. Esses ingredientes são estabelecidos e codificados pelo banco de dados Nomenclatura Internacional de Ingredientes Cosméticos (INCI, do inglês *International Nomenclature of Cosmetic Ingredients*). Esse banco de dados fornece informações específicas sobre o produto, como informações químicas, funcionais e perfil de segurança do ingrediente. Para regularização de cosméticos na Anvisa, de acordo com a RDC Nº 752/2022, uma das etapas

do processo de regularização exige a apresentação da referência dos ingredientes com base na INCI e, quando o ingrediente não estiver registrado na INCI, deverão ser fornecidos dados de identificação, segurança e eficácia dos ingredientes.

Ainda, a Anvisa constantemente revisa e publica normativas que dispõe de listas de substâncias permitidas e não permitidas, como a Portaria/SVS Nº 344/1998, que fornece a lista de substâncias proscritas no Brasil, ou a RDC Nº 529/2021, que informa as substâncias não permitidas em produtos cosméticos. Normativas mais específicas fornecem também a relação de substâncias de ação conservante (RDC 528/2021), de filtros ultravioletas (RDC 600/2022), ou de substâncias corantes (RDC 628/2022) permitidas em produtos cosméticos.

Além disso, conforme o Guia para Avaliação de Segurança de Produtos e Cosméticos da Anvisa (2012), é necessária especial atenção na fórmula do produto quando acabado, uma vez que a associação e interação entre os ingredientes na formulação final também pode interferir na segurança, por exemplo, pela absorção total ou parcial dos mesmos. Deve-se considerar ainda que, a depender do modo de apresentação e uso do produto, alguns ingredientes podem permear a barreira cutânea da pele, ser inalados ou ingeridos, como enxaguatórios bucais. Dessa forma, em todo caso, a avaliação de segurança deve considerar a avaliação de parâmetros como:

- Condições de uso;
- Composição do produto;
- Histórico e conhecimento do produto;

Relacionado ao histórico e conhecimento do produto, informações sobre o próprio produto e/ou produtos semelhantes, como dados de Cosmetovigilância, dados experimentais, publicações científicas e/ou entidades do setor público e privado, bem como resultados de testes de segurança e de pesquisas realizados pela empresa.

Além disso, o fabricante deve apresentar uma avaliação toxicológica dos ingredientes a serem utilizados nas formulações cosméticas, que deve seguir parâmetros de caracterização, aplicação cosmética, dados toxicológicos, margem de segurança e modelos *in silico* para avaliação toxicológica de ingredientes.

Quando existem riscos previsíveis ou quando não há conhecimento suficiente sobre os riscos do uso do produto, ensaios pré-clínicos *in vitro* ou *in vivo* são conduzidos previamente à exposição em humanos.

Ensaio *in vivo* são amplamente utilizados para determinar a eficácia e a segurança de diversas substâncias e produtos, em diversas áreas. Na área de produtos cosméticos, esses

ensaios podem ser conduzidos para avaliar os riscos potenciais por exemplo de irritação, alergia ou efeitos sistêmicos, tanto a curto quanto a longo prazo. Neste sentido, por meio da RDC Nº 35, de 7 de agosto de 2015, a ANVISA estabelece que nas petições submetidas à análise serão aceitos os métodos alternativos ao uso de animais em atividades de pesquisa reconhecidos pelo Concea, nos termos da Resolução Normativa Nº 17, de 03 de julho de 2014.

Dessa forma, a Anvisa aceita e incentiva a utilização de métodos alternativos ao uso de animais, com base no princípio dos 3 Rs, de refinamento, redução e substituição (*replacement*), que visa minimizar o número de animais, a dor e o estresse do animal, e substituir modelos de animais vertebrados vivos por estudos *in vitro*, sem comprometer a qualidade da evidência científica. Dessa forma, espera-se que no futuro ocorra a total substituição de animais por modelos experimentais alternativos. É importante ressaltar que os modelos alternativos devem ser válidos ou validados, com aceitação regulatória por órgãos oficiais, como o OECD (*Organization for Economic Cooperation and Development*) ou FDA (*Food and Drugs Administration*).

Contudo, alguns produtos cosméticos podem necessitar de estudos clínicos em humanos, minimizando os riscos e garantido a segurança dos consumidores nas melhores condições de uso do produto. Dessa forma, conhecendo os ingredientes e os riscos previsíveis dos produtos, as condições de uso do produto acabado podem ser avaliadas em estudos clínicos.

Conforme Guia de Segurança da Anvisa de 2012, segurança dos produtos cosméticos pode ser avaliada em estudos de compatibilidade, que avaliam parâmetros como irritabilidade dérmica primária e acumulada, sensibilização cutânea, fotossensibilidade e foto irritação em condições maximizadas, e estudos de aceitabilidade, que avaliam aceitabilidade dermatológica, oftálmica, ginecológica, pediátrica, comedogenicidade e acnegenicidade em condições reais de uso.

Os estudos de compatibilidade os primeiros realizados em seres humanos e tem como objetivo comprovar a segurança de acordo com a formulação e modo de uso de cada produto e minimizar riscos de reações adversas em estudos de aceitabilidade. Já os estudos de aceitabilidade, uma vez que são realizados em condições reais de uso, tem como objetivo confirmar a segurança do produto, avaliar o risco de irritação e obter informações de desconforto relatadas pelos voluntários, como a ocorrência de reações subjetivas.

Os estudos de aceitabilidade devem ser bem delineados, considerando as condições de uso determinadas pelo fabricante e a população alvo. Esses estudos são altamente padronizados e possuem características metodológicas específicas, geralmente sendo conduzidos com no

mínimo 30 voluntários por pelo menos 3 semanas, conforme orientado pela Anvisa, no Guia de Segurança de 2012. No entanto, é importante destacar que o desenho do estudo pode variar consideravelmente conforme perfil do produto.

A eficácia por sua vez, pode ser mensurada através de estudos que podem avaliar a eficácia clínica subjetiva ou apreciabilidade cosmética, relatado pelo participante ou observado pelo investigador, eficácia por imagem, que pode avaliar através de observação ou *software* aspectos como estrias, celulites, rugas, manchas etc., eficácia instrumental, que utiliza equipamentos para avaliar características como firmeza e elasticidade por cutometria, hidratação por corneometria, restauração da barreira cutânea por tewametria, sebo ou oleosidade por sebimetria, uniformidade, manchas, autobronzeamento por colorimetria em pele, e crescimento/ antqueda capilar por fototricograma e eficácia de fotoproteção (Piérard 1999; Rogiers et al., 2000; Piérard et al., 2004; Colipa, 2008; Manela-Azulay et al., 2010; Nobile 2016).

A Anvisa atualmente não possui nenhum guia único para o desenvolvimento de modelos de estudo de eficácia, as metodologias são padronizadas e os protocolos são delineados conforme público-alvo, mecanismo de ação, área de exposição e/ou comunicação desejada para o produto. Guias com orientações para avaliação de eficácia de produtos cosméticos, publicados pelo *European Group for Efficacy Measurements on Cosmetics and Other Topical Products* (EEMCO Group), bem como normas ISO, podem ser consultadas para elaboração e condução de estudos de eficácia (Nobile 2016). Ainda, alguns tipos de produtos são regulamentados por normativas específicas da Anvisa, como por exemplo o repelente de insetos (RDC Nº 19/2013), protetor solar (RDC Nº 629/2022) e bronzeadores (RDC Nº 643/2022). De acordo com essas resoluções, a avaliação de eficácia, em ensaios clínicos e/ou em ensaios *in vitro* ou *in vivo*, deve ser realizada de acordo com diretrizes de agências como a FDA, a Associação Europeia de Cosméticos - Colipa, a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos da América (EPA), da Organização Mundial de Saúde (OMS) ou outras metodologias validadas e reconhecidas internacionalmente, de forma que a empresa deve indicar qual protocolo está seguindo e cumprir todas as especificações do respectivo protocolo.

Ainda, após comercialização, novos estudos podem ser conduzidos para determinar novo modo de uso, novas indicações específicas, ou novo apelo de uso, por exemplo, para população pediátrica.

É importante ressaltar que todos os estudos clínicos, incluindo estudos na área de cosméticos e em qualquer fase de desenvolvimento, devem ser conduzidos conforme protocolo

de pesquisa, normativas éticas e boas práticas clínicas. Especificamente na área de cosméticos, produtos com apelos específicos com uso dermatológico ou odontológico, por exemplo, devem ser conduzidos por especialistas conforme apelo do produto. De forma resumida, os estudos que podem ser conduzidos na área de cosméticos são apresentados na **Figura 3**.

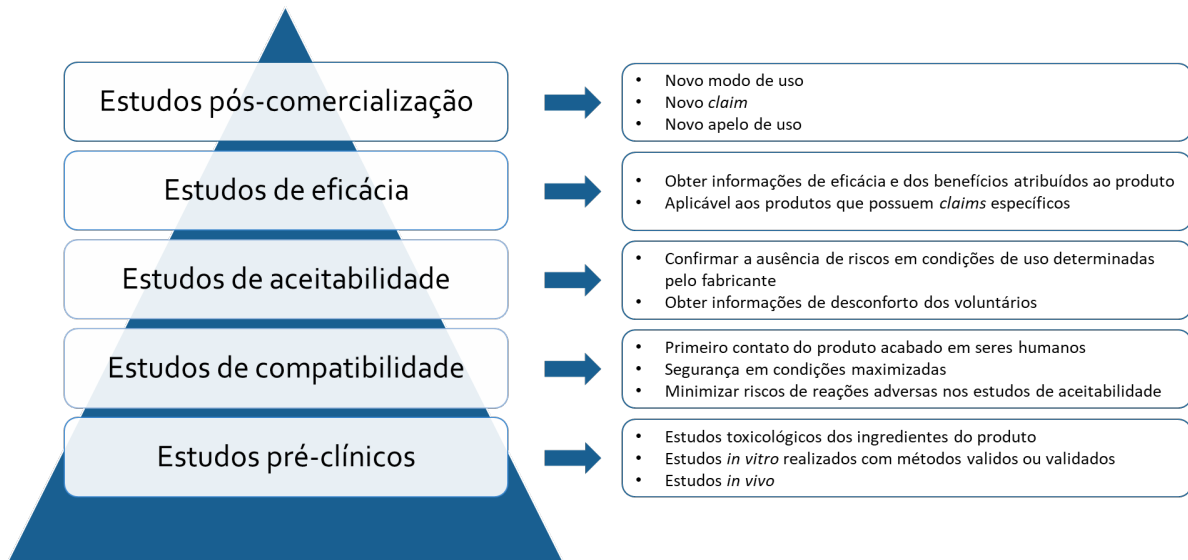


Figura 3 - Requisitos de Segurança e Eficácia de Produtos Cosméticos

Vale ressaltar que tanto os estudos de segurança ou de eficácia, segundo as exigências regulatórias, devem ser conduzidos em Institutos de Dermatologia (centros de pesquisa especializados neste tipo de estudo) e são fundamentais para o desenvolvimento de novas tecnologias na cosmetologia e avanço na ciência dermatológica e estética. O desenvolvimento de novas pesquisas permite a introdução de inovações cosméticas na área de nanotecnologia com processos de nanoencapsulamento, avaliação de nanotoxicidade e entregas específicas de ativos em tecidos ou tipos celulares e na área de biotecnologia, com sequencias de DNA acessível guiando a escolha de cosméticos, e novos ativos como enzimas, lipídeos e macromoléculas biológicas.

Além de aprimorar o conhecimento da biologia, fisiologia e patologia dermatológica, as indústrias buscam por formulações mais simples (menos ingredientes) e multifuncionais, insumos naturais com a mesma eficácia dos sintéticos – substituição e a customização de produtos, buscando uma produção mais sustentável e cada vez mais próxima da farmacêutica em termos de efetividade e funcionalidade de produtos e permitindo a ampliação da classe de produtos para dermocosméticos e nutraceuticos, por exemplo (ABIHPEC, 2018).

Em contrapartida, o cenário para a condução de pesquisas com cosméticos no país é

desafiador, tendo em vista o volume grande de estudos para atendimento da demanda de mercado por lançamentos e novas cores, texturas e produtos inovadores, e a constante necessidade de qualificação dos profissionais que atuam na condução dos estudos e os desafios encontrados na avaliação ética pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP), que ainda representam número pequeno e encontram dificuldades nos fluxos - para reavaliar diversas vezes mesmo protocolo de pesquisa para diferentes produtos investigacionais – e no entendimento da relação risco *versus* benefício, especialmente em pesquisas que objetivam aspectos não essenciais à vida.

Referências consultadas

ABIHPEC. Caderno de Tendências 2019 – 2020. Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos – ABIHPEC. 2018. Disponível em: <https://abihpec.org.br/publicacao/caderno-de-tendencias-2019-2020/>

ANVISA. Cosméticos. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/cosmeticos>

ANVISA. Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos — Versão 2, 2012. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/cosmeticos/manuais-e-guias/guia-para-avaliacao-de-seguranca-de-produtos-cosmeticos.pdf/view>

ANVISA. Portaria/SVS Nº 344, de 12 de maio de 1998. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/%2837%29PRT_SVS_344_1998_COMP.pdf/86c7eb9e-81a4-4935-890f-650447947796

ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 19, de 10 de abril de 2013. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_19_2013_.pdf/3b230914-a359-48c2-af0b-5ed7f2655446

ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 48, de 25 de outubro de 2013. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3285060/RDC_48_2013_.pdf/60ace6f0-364a-4d75-bdd0-b032b8f1aada

ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 35, de 07 de agosto de 2015. Disponível em: [file:///C:/Users/domin/Downloads/Resolu%C3%A7%C3%A3o%20%20RDC%20N%C2%BA%2035,%20de%207%20de%20Agosto%20de%202015%20-%20ANVISA%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/domin/Downloads/Resolu%C3%A7%C3%A3o%20%20RDC%20N%C2%BA%2035,%20de%207%20de%20Agosto%20de%202015%20-%20ANVISA%20(1).pdf)

ANVISA Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 528, de 04 de agosto de 2021. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5284308/RDC_528_2021_.pdf/b5f44e81-46ca-4eb5-a5f9-8e84ed067400

ANVISA Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 529, de 04 de agosto de 2021. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5284308/RDC_529_2021_.pdf/0ea02df4-a33d-4021-a11b-b5ca9e0af208

ANVISA Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 600, de 09 de fevereiro de 2022. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6391620/%281%29RDC_600_2022_COMP.pdf/46a19bab-946a-4cbd-983e-0f28ecf126f0

ANVISA. Resolução da Diretoria - RDC Nº 629, de 10 de março de 2022. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6407780/RDC_629_2022_COMP.pdf/b7c91dbe-6257-47b3-8604-3f28455239bd

ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 643, de 24 de março de 2022. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6414196/RDC_643_2022_.pdf/cdb1246c-aef5-46e6-8a72-24ddd04d7ac3

ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 752, de 19 de setembro de 2022. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5738443/RDC_752_2022_.pdf/66ee0d82-4641-441b-b807-109106495027

ANVISA. Resolução Normativa – Nº 17, de 3 de julho de 2014. Disponível em: <file:///C:/Users/domin/Downloads/RESOLU%C3%87%C3%83O%20NORMATIVA%20N%C2%BA%2017,%20DE%203%20DE%20JULHO%20DE%202014.pdf>

Colipa. Cosmetics Europe: Guidelines for The Evaluation of The Efficacy of Cosmetics Products. Colipa - The European Cosmetics Association. Maio de 2008. Available in: https://www.cosmeticseurope.eu/files/4214/6407/6830/Guidelines_for_the_Evaluation_of_the_Efficacy_of_Cosmetic_Products_-_2008.pdf

ICCR. International Cooperation on Cosmetics Regulation. Disponível em: <https://www.iccr-cosmetics.org/>

ICH. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Disponível em: <https://www.ich.org/>

IMDRF. International Medical Device Regulators Forum. Disponível em: <https://www.imdrf.org/>

Manela-Azulay M, Cuzzi T, Pinheiro JC, Azulay DR, Rangel GB. Métodos objetivos para análise de estudos em dermatologia cosmética. An Bras Dermatol. 85(1):65-71, 2010. doi: 10.1590/s0365-05962010000100009.

Nobile V. Guidelines on Cosmetic Efficacy Testing on Humans. Ethical, Technical, and Regulatory Requirements in the Main Cosmetics Markets. J Cosmo Trichol, 2(1), 2016. DOI: 10.4172/2471-9323.1000107

Piérard GE. EEMCO guidance for the assessment of skin colour. J Eur Acad Dermatol Venereol. 10(1):1-11, 1998. doi: 10.1016/s0926-9959(97)00183-9.

Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Marks R, Elsner P; EEMCO group (European Expert Group on Efficacy Measurement of Cosmetics and other Topical Products). EEMCO guidance for the assessment of hair shedding and alopecia. Skin Pharmacol Physiol. 17(2):98-110, 2004. doi: 10.1159/000076020.

Rogiers V; EEMCO Group. EEMCO guidance for the assessment of transepidermal water loss in cosmetic sciences. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol. 14(2):117-28, 2001. doi: 10.1159/000056341.

**Este material foi elaborado pelo Departamento Técnico-Científico da
Invitare**

Dúvidas ou sugestões? Entre em contato conosco!

 (11) 99124-3090 / (11) 99911-5560



lidiane@invitare.com.br

lousana@invitare.com.br