

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Avaliação da segurança de cosméticos de base nanotecnológica:
Revisão da Literatura

Camila Tondolo Romero

Porto Alegre
2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Avaliação da segurança de cosméticos de base nanotecnológica:
Revisão da Literatura

Discente: Camila Tondolo Romero
Orientador Prof^a Dr^a Roselena Silvestri Schuh
Co-orientadora Prof^a Dr^a Karina Paese

Porto Alegre, dezembro de 2019

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus pelo amparo verdadeiro durante toda a trajetória percorrida.

Agradeço ao meu companheiro de vida, Fernando, que dividiu essa escolha comigo e me encorajou nos momentos de maior dificuldade.

Agradeço aos meus pais pelos valores transmitidos em nossa criação e por todo esforço que fizeram para que pudéssemos estudar. Vindos de uma geração em que poucos tinham acesso à universidade, venceram cada obstáculo e com muito bravura nos guiaram para um caminho de respeito, ética e consciência de classe. Pais de três filhas mulheres, souberam valorizar nossos potenciais e nos encorajar para que muito mais do que profissionais, alcançássemos a liberdade e a independência. Sei que vocês sentirão orgulho por mais essa nova conquista, mas maior orgulho tenho eu por cada vez mais admirar o empenho de vocês conosco. A vocês, Gilberto e Fátima, minha eterna gratidão!

Agradeço às minhas irmãs pela amizade e cumplicidade desde à infância.

Agradeço às minhas amigas da UFCSPA – Rafaela, Michele, Gabriela, Monice, Isabel – pelo apoio durante esses 6 anos e meio. Obrigada pelos cafés e pelas terapias de grupo! Agradeço também a minha chefe e também farmacêutica, profª Sheila B. Lecke que me apoiou durante todo tempo que trabalhamos juntas!

Agradeço às minhas amigas da UFRGS – Larissa e Kathleen – que estiveram comigo em boa parte dessa jornada e que dividiram comigo os mais diversos sentimentos.

Agradeço à minha orientadora, profª Roselena Schuh, e à co-orientadora, profª Karina Paese, pela disponibilidade e dedicação comigo na construção desse trabalho e conclusão desse curso. Ainda é raro, pelo menos na área da saúde, os alunos que trabalham para manter o seu sustento e conseguem conciliar os estudos em um curso tão difícil como a farmácia. Embora as Universidades Públicas tenham mudado alguns entendimentos na última década, os alunos que precisam trabalhar são muitas vezes deixados à margem do sistema durante o curso. Acredito que muitos aspectos precisam evoluir nesse âmbito e ter sido orientada por duas professoras que respeitaram essa condição me leva acreditar que esse preconceito será vencido.

Por fim, agradeço a todos que acreditam no poder transformador da educação pública e que vem os recursos dos seus impostos formarem tantos profissionais aptos a atuar nas diversas áreas e que podem sim mudar o rumo do país.

SUMÁRIO

1. Resumo.....	07
2. Abstract.....	08
3. Introdução.....	09
4. Materiais e Métodos.....	10
5. Discussão.....	10
5.1. Nanotecnologia aplicada à cosmetologia.....	10
5.2. Nanossistemas.....	13
5.2.1. Sistemas Lipídicos.....	14
5.2.1.1. Lipossomas.....	14
5.2.1.2. Nanoemulsões.....	15
5.2.1.3. Nanopartículas lipídicas sólidas.....	15
5.2.1.4. Outros.....	16
5.2.2. Sistemas poliméricos.....	16
5.2.2.1. Nanocápsulas.....	16
5.2.2.2. Nanoesferas.....	17
5.2.2.3. Nanofibras.....	17
5.2.2.4. Dendrímeros.....	17
5.2.3. Sistemas metálicos.....	18
5.2.3.1. Óxidos.....	18
5.2.4. Outros Sistemas.....	19
5.2.4.1. Fullerenos.....	19
5.2.4.2. Nanotubos de carbono.....	19
5.3. Vantagens da utilização de nanotecnologia em cosmetologia.....	19
5.4. Aspectos relacionados à segurança de nanocosméticos.....	21
5.5. Análises de segurança das nanopartículas.....	24
5.6. Aspectos Regulatórios.....	30
6. Conclusão.....	32
7. Referências.....	33
8. Anexos.....	38

APRESENTAÇÃO

Este artigo foi elaborado conforme as normas da revista *Cosmetics & Toiletries*, apresentadas em anexo.

ARTIGO

Avaliação da segurança de cosméticos de base nanotecnológica

Camila Tondolo Romero¹

Karina Paese²

Roselena Silvestri Schuh^{3,*}

1. Acadêmica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Brasil
2. Professora Ph.D. da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul- Brasil
3. Professora Ph.D. da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul- Brasil

Faculdade de Farmácia – UFRGS

Av. Ipiranga, 2752 - Azenha, Porto Alegre - RS, 90610-000 – Brasil

+55(51)33085275

roselena.schuh@ufrgs.br

1. Resumo

Os cosméticos fazem parte do segmento da indústria de cuidados pessoais que cresce mais rapidamente, e diversos tratamentos para condições como envelhecimento, anomalias pigmentares e danos ao cabelo são amplamente utilizados, além da difundida utilização de produtos de higiene. A nanotecnologia tem desempenhado um papel importante no avanço dos produtos nesse campo, especialmente através da utilização de novas técnicas para manipular a matéria em escala nanométrica, possibilitando inúmeras inovações e abrindo novas perspectivas para o futuro da indústria cosmética. Os nanocosméticos oferecem como vantagem o aumento da biodisponibilidade de ingredientes ativos em locais mais profundos da pele, além de conferirem proteção aos compostos lábeis e aumentarem o apelo estético de produtos cosméticos por promoverem efeitos prolongados em comparação aos produtos convencionais. Em contrapartida, a crescente utilização da nanotecnologia em cosméticos tem levantado preocupações sobre a possível penetração das nanopartículas e matérias-primas micronizadas e sua provável permeação até as camadas mais profundas da pele, o que poderia acarretar em riscos potenciais para a saúde humana. Essa revisão descreve alguns dos diferentes nanossistemas utilizados em várias classes de cosméticos e as vantagens do uso da nanotecnologia, bem como métodos de avaliação da segurança e medidas regulatórias de agências de saúde governamentais a fim de esclarecer aspectos importantes sobre esses produtos.

Palavras-chave: cosmético; nanocosmético; nanotecnologia; segurança.

2. Abstract

Cosmetics are the fastest growing segment of the personal care market, and a variety of treatments for conditions such as aging, pigment anomalies, and hair damage are widely used, in addition to the widespread use of hygiene products. Nanotechnology has played an important role in the improvement of products in this field, especially using new techniques to manipulate matter at the nanometric scale, enabling numerous innovations, and opening new perspectives for the future of the cosmetics industry. Nanocosmetics offer the advantage of increased bioavailability of active ingredients in deeper layers of the skin, while providing protection to labile compounds and enhancing the aesthetic appeal of cosmetic products by promoting prolonged effects compared to conventional products. In contrast, the increasing use of nanotechnology in cosmetics has raised concerns about the possible penetration of nanoparticles and micronized raw materials through the deepest layers of the skin, which entails potential risks to human health. This review describes some of the different nanosystems used in various types of cosmetics and the advantages of using nanotechnology, as well as safety assessment protocols and regulatory measures taken by government health agencies in order to clarify important aspects of these products

Keywords: cosmetics; nanocosmetics; nanotechnology; safety.

3. Introdução

A nanotecnologia fundamenta-se na habilidade de caracterizar, manipular e organizar materiais em escala nanométrica¹. Trata-se de um campo científico multidisciplinar que se aplica a praticamente todos os setores da pesquisa, da engenharia de materiais e processos e do mercado^{2,3}. O princípio dessa nova ciência é que os materiais em escala nanométrica podem apresentar propriedades químicas, físico-químicas e comportamentais diferentes daquelas apresentadas em escala micrométrica⁴.

A indústria cosmética foi uma das primeiras a implementar o uso da nanotecnologia no desenvolvimento de produtos. No período entre 1994 e 2005, a L'Oreal® (França) foi classificada como a quinta empresa no mundo com base em números de patentes depositadas relacionadas à nanotecnologia⁵. Outras grandes empresas já utilizaram a técnica de nanoencapsulamento em seus produtos como, por exemplo, Lancôme® e Givenchy®. Na América Latina, a empresa brasileira O Boticário® apresenta uma linha antienvhecimento que possui ativos nanoencapsulados em sua composição⁶.

O campo da cosmética parte do pressuposto de que as partículas de menor tamanho são mais facilmente permeadas através da pele e poderiam, por essa razão, reparar os danos causados por agentes nocivos com maior eficácia. Por possuírem uma área superficial aumentada, permeiam mais rapidamente, liberam os ativos de forma eficiente e mais uniforme, podendo permear até as camadas mais profundas da pele^{7,8}.

À medida em que esse ramo da ciência avança, surgem informações mais aprofundadas sobre nanomateriais, as quais devem orientar sobre o uso responsável dessa tecnologia, bem como desenvolver critérios para a determinação da segurança no uso desses produtos, esclarecendo sobre as possíveis interações com os sistemas biológicos e sua metabolização e possível bioacumulação⁹.

Apesar da nanotecnologia já estar mundialmente inserida no ramo da cosmética, a segurança de nanocosméticos carece de informações claras sobre testes a serem realizados, bem como legislação própria que oriente as indústrias produtoras de insumos e produtos cosméticos finais. Por fim, o objetivo deste trabalho foi esclarecer e enumerar alguns dos testes utilizados para a avaliação de segurança de nanopartículas que podem estar contidas em cosméticos, bem como abordar legislações nacionais e internacionais que tratam da regulamentação desses produtos.

4. Materiais e métodos

O tipo de pesquisa realizada no presente trabalho foi a pesquisa bibliográfica e a abordagem teórica adotada baseou-se na abordagem qualitativa¹⁰ com cruzamento de palavras-chave como 'nanotecnologia e cosméticos', 'segurança e cosméticos', 'nanopartículas e cosméticos', em bases de dados como Science Direct, Scopus, PubMed, Scielo, LILACS e Google Acadêmico, dividindo as buscas por décadas, mas especialmente nas últimas duas décadas (2000-2010 e 2010-2019), e selecionando todos os artigos que tratam do tema do cruzamento. As palavras-chave também foram buscadas em inglês, como 'nanotechnology and cosmetics', 'safety and cosmetics', 'nanoparticles and cosmetics'. As referências utilizadas foram artigos científicos, textos acadêmicos, livros, monografias, dissertações, teses, entrevistas e reportagens em revistas ou sites especializados, além de legislação que versem sobre o tema.

5. Discussão

5.1 Nanotecnologia aplicada à cosmetologia

Segundo a ANVISA, produtos de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos (HPPC) são preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas, de uso externo nas diversas partes do corpo humano, pele, sistema capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e membranas mucosas da cavidade oral, com o objetivo

exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência e/ou corrigir odores corporais e/ou protegê-los ou mantê-los em bom estado¹¹. Nesse contexto, a produção de produtos cosméticos de alta performance, como perfume com fragrância de maior duração, esmalte com maior cobertura ou cremes com melhor absorção dos ativos é altamente desejada.

Um dos campos mais promissores para a aplicação da nanotecnologia é no desenvolvimento de cosméticos de alto desempenho, onde a indústria aliou os cosméticos a sistemas nanoestruturados, dando origem à designação de nanocosméticos¹². Os nanocosméticos podem carrear substâncias ativas para as camadas mais profundas da pele, aumentar a permeabilidade cutânea, estabilizar e proteger os ativos contra a degradação, além de proteger a pele de possíveis reações irritantes e da radiação, ou ainda formar um filme mais uniforme na superfície da pele, melhorando assim o desempenho dos cosméticos¹³. Essas melhorias ocorrem, pois materiais em nanoescala possuem propriedades físico-químicas diferentes dos materiais originais, conferindo novas propriedades magnéticas, ópticas, mecânicas e biológicas, além de promover uma alta razão superfície/volume. Como consequência, os nanomateriais são amplamente utilizados para diversas aplicações em saúde¹⁴. Dentre as várias possibilidades de utilização da nanotecnologia, sua aplicação em medicamentos traz melhorias importantes, conforme exemplos listados na Tabela 1.

Entretanto, as mesmas propriedades físico-químicas responsáveis pelo sucesso biológico e tecnológico dos nanomateriais podem ser perigosas, com potenciais efeitos indesejados aos seres humanos e ao ambiente^{18,19,20}. Assim, existe a necessidade da regulação do uso da nanotecnologia em produtos disponíveis no mercado por meio de agências nacionais e internacionais, com vistas a garantir a segurança de trabalhadores, consumidores, pacientes e do ambiente, através do encorajamento do progresso tecnológico sustentável e responsável¹⁴.

Tabela 1: Exemplos de medicamentos de composição nanotecnológica.

Medicamento	Característica	Tipo de estrutura
Doxil®	Fármaco antitumoral (doxorrubicina) passivamente vetorizado até as células tumorais, com redução da captação pelo sistema fagocitário mononuclear e aumento do tempo de meia-vida na circulação plasmática ¹⁵	Lipossoma
Ambisome®	Indicado para o tratamento de infecções fúngicas, por meio da encapsulação da anfotericina B tendo como vantagem a diminuição na incidência de efeitos adversos, possibilitando um aumento da dose administrada ¹⁵	Lipossoma
Abraxane®	Fármaco antitumoral (paclitaxel) encapsulado em nanopartículas de albumina com reduzidos efeitos adversos como alergias e hipersensibilidade em relação ao medicamento sem essa tecnologia. Além disso, seu início de ação é mais rápido, aliado à vetorização do fármaco até o tecido tumoral, devido ao carreador ¹⁶	Nanocápsula
Rapamune®	Imunossupresor (sirolimus) com maior biodisponibilidade e uma menor variação das concentrações plasmáticas do fármaco ¹⁷	Nanocristal

Em 2017, o Brasil manteve a quarta posição no ranking mundial de consumo de HPPC. Os maiores consumidores de cosméticos e produtos de higiene pessoal são os americanos, que movimentaram US\$ 86 bilhões no mesmo ano. Em seguida, vem a China, com US\$ 53,5 bilhões e o Japão com receita de US\$ 36,1 bilhões. Na América Latina, que responde por 14,1% das vendas mundiais de HPPC, o Brasil é líder absoluto na região. Nos gastos per capita, entretanto, o Chile lidera o ranking, com um gasto anual de US\$ 182 dólares, seguido por Uruguai e Brasil, com US\$ 170 e US\$ 153 dólares por ano, respectivamente²¹. Isso justifica o alto investimento de pesquisas no setor de

nanotecnologia e cosméticos tanto no Brasil quanto no mundo, e estima-se que até 2020 serão movimentados mundialmente cerca de US\$ 3 trilhões em produtos contendo nanotecnologia, com 6 milhões de empregos, sendo que aproximadamente 20% de todos os produtos fabricados no mundo serão baseados, em certa medida, na utilização da nanotecnologia²².

Recentemente, no Brasil, o Ministério da Ciência Tecnologia e Inovação (MCTIC) instituiu por meio da portaria MCTIC nº 3.459, de 26 de julho de 2019, a Iniciativa Brasileira de Nanotecnologia (IBN), como Política Nacional para o Desenvolvimento da Nanotecnologia, com vistas a criar, integrar e fortalecer ações governamentais na área, com foco na promoção da inovação na indústria brasileira e no desenvolvimento econômico e social²³.

Nesse sentido, visto que é esperado que aumente a utilização de produtos de base nanotecnológica, faz-se importante pesquisar e determinar suas características e potencialidades, além de sua segurança.

5.2 Nanossistemas

As principais nanoestruturas utilizadas em cosméticos podem ser classificadas em: i) sistemas lipídicos, contemplando lipossomas, nanoemulsões, nanopartículas lipídicas sólidas e carreadores lipídicos nanoestruturados, entre outros; ii) sistemas poliméricos, contemplando nanocápsulas, nanoesferas, nanofibras, dendrímeros, entre outros; iii) sistemas metálicos, como nanopartículas de ouro, prata, entre outros; iv) outros sistemas, que contemplam fulerenos e nanotubos de carbono²⁴ (Figura 1). Esses nanossistemas serão brevemente apresentados a seguir.

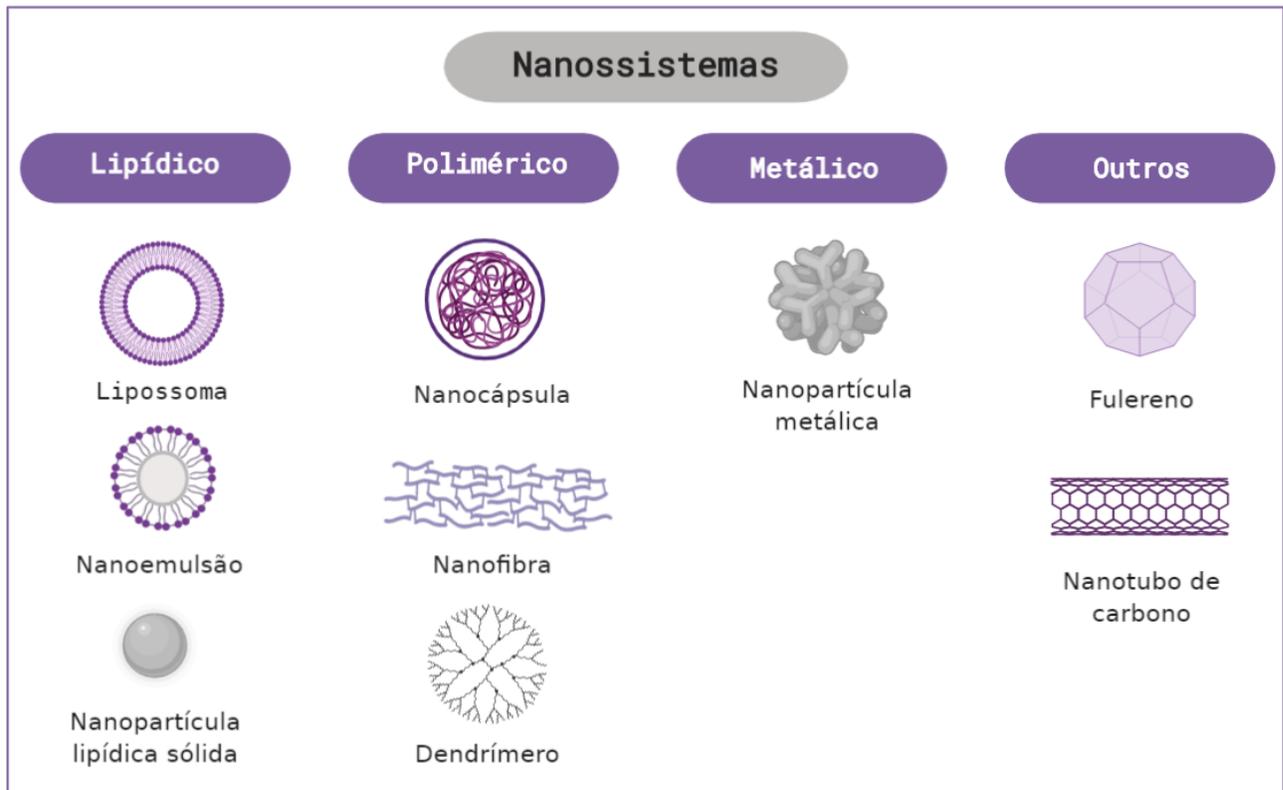


Figura 1: Nanossistemas.

5.2.1 Sistemas Lipídicos

5.2.1.1 Lipossomas

Os lipossomas são vesículas com interior aquoso estabilizadas por tensoativos que formam uma ou mais bicamadas lipídicas. Esses carreadores são ideais para encapsular ativos hidrofílicos, visto que protegem o ativo no seu interior aquoso, também sendo possível carrear ativos lipofílicos internamente à bicamada interfacial. Os lipossomas são encontrados em inúmeros produtos projetados para fornecer substâncias cosméticas ativas na epiderme, visto que podem reabastecer / aumentar os lipídios endógenos, favorecendo a hidratação e reduzindo o ressecamento da pele²⁶. No geral, as preparações cosméticas finais contendo lipossomas variam de simples cremes e géis a formulações complexas contendo vários extratos, hidratantes, antibióticos e

proteínas para cicatrização de feridas ou queimaduras solares. Os produtos comerciais estão disponíveis como cremes e géis com finalidade de hidratação da pele, protetores solares, perfumes de longa duração, condicionadores de cabelo, entre outros²⁷. Um exemplo de produto disponível no mercado, o Dermosome[®] é uma dispersão aquosa de lipossomos contendo fosfolipídios de lecitina de soja que pode ser utilizada para veicular diversos tipos de ativos para liberação cutânea. Cosmeticamente, é recomendado para todos os tratamentos hidratantes intensivos, sendo também usado em géis e emulsões hidratantes²⁸.

5.2.1.2 Nanoemulsões

As nanoemulsões são sistemas emulsionados contendo óleo em seu interior e estabilizadas por tensoativos. Em meio dispersante aquoso, pode-se obter uma emulsão óleo em água (O/A), sendo ideal para veiculação de ativos lipofílicos. As nanoemulsões podem ser encontradas em uma ampla variedade de produtos cosméticos, como óleos de banho, cremes, formulações para veiculação de ativos com propriedades atenuantes das rugas e antienvhecimento. Devido ao tamanho diminuto e uniforme das gotículas, as nanoemulsões são transparentes ou levemente leitosas, fluidas e agradáveis ao toque em comparação a emulsões tradicionais. Essa textura e propriedades reológicas ímpares as tornam muito interessantes para utilização em tecnologia cosmética²⁶. Dentre os produtos disponíveis que utilizam essa tecnologia no mercado é possível citar o protetor solar capilar Red Vine[®] da Korres^{®29}.

5.2.1.3 Nanopartículas lipídicas sólidas

As nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) são formadas por lipídios sólidos em temperatura corporal e estabilizados por tensoativos. Após aplicação tópica, as NLS podem formar um filme adesivo oclusivo na superfície da pele, formando um filme contínuo bastante atraente para produtos de proteção solar. As NLS por si só têm um efeito protetor solar ao espalhar eficientemente a radiação que irradia sobre a pele (semelhante aos filtros solares inorgânicos). Além disso, a incorporação de ingredientes ativos quimicamente instáveis como coenzima Q10, retinol e tocoferol nas NLS oferece proteção contra a degradação química e, por fim, deve-se mencionar que a liberação

controlada de um ingrediente ativo é possível a partir dessas nanoestruturas²⁶. O perfume Allure® da Chanel® é composto por NLS proporcionando um produto com liberação prolongada da fragrância³⁰.

Dentro dessa mesma classe também se enquadram os carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN), os quais são compostos por uma combinação de lipídios líquidos e sólidos. Seu desenvolvimento se deu a fim de reduzir a limitação que as NLS possuem em expulsar substâncias encapsuladas após certo tempo de armazenamento devido à conformação dos polimorfos lipídicos constituintes da estrutura. Com essa melhoria, atualmente os CLN são mais estudados e utilizados do que as NLS³¹.

5.2.1.4 Outros

Além das estruturas já citadas, dentro dessa classificação existem ainda os niossomas, os transferomas e os cubossomas. Os niossomas se diferem dos lipossomas pela composição da bicamada formada por surfactantes não iônicos³².

Já os transferossomas são nanopartículas compostas por um núcleo aquoso dentro de uma bicamada lipídica com ativadores de borda incorporados, sendo caracterizadas como lipossomas ultradeformáveis. Essa deformabilidade é descrita como uma vantagem para a penetração na pele, o que, entretanto, pode ocasionar em absorção sistêmica dos ativos, de ocorrência indesejada em formulações cosméticas³³.

Os cubossomos são estruturas cristalinas líquidas auto-organizadas em bicamadas bi-contínuas estruturadas tridimensionais (3D) compostas por lipídios anfifílicos. Apresentam, assim, uma área específica aumentada, embora preservando seu recurso de liberação sustentada³⁴.

5.2.2 Sistemas Poliméricos

5.2.2.1 Nanocápsulas

As nanocápsulas são nanopartículas poliméricas que formam um sistema coloidal, com um núcleo líquido de natureza lipídica, rodeado por uma camada polimérica

externa, e uma camada de surfactante na interface. As nanocápsulas têm sido incorporadas em cosméticos para mascarar odores desagradáveis, proteger substâncias ativas sensíveis à degradação, controlar a liberação de substâncias ativas e a penetração/permeação através da pele e evitar possíveis incompatibilidades entre os ingredientes da formulação^{7,26}.

5.2.2.2 Nanoesferas

Denominam-se esferas aqueles sistemas em que o fármaco se encontra homogeneamente disperso ou solubilizado no interior da matriz polimérica. Desta forma obtém-se um sistema monolítico, onde não é possível identificar um núcleo diferenciado^{7,26}. Um exemplo de utilização seria nos produtos hidratantes Promordiale Intense[®] e Hydra Flash Bronze[®], ambos da Lancôme[®].

5.2.2.3 Nanofibras

As nanofibras são compostas de polímeros naturais (colágeno, seda, quitosana) ou sintéticos (álcool polivinílico, polivinilpirrolidona) e são utilizadas no desenvolvimento de materiais e componentes para diversas áreas de pesquisa. São nanossistemas com potenciais aplicações cosméticas devido às suas características como elevada área superficial específica, estrutura porosa, potencial biomimético e propriedades físicas e mecânicas distintas. Devido à estrutura porosa são capazes de reter e fornecer uma liberação controlada do ativo a partir da matriz polimérica, características interessantes para entrega de ativos cosméticos³⁵. Um estudo em fase avançada desenvolvido pela Universidade de São Paulo registrou um pedido de patente com essa tecnologia para veicular a cafeína para aplicação tópica direcionada ao tratamento de hidrolipodistrofia ginóide³⁶.

5.2.2.4 Dendrímeros

Um dendrímero é tipicamente construído a partir de um núcleo no qual uma ou várias séries sucessivas de ramos poliméricos são enxertadas de maneira ramificada e

geralmente adotam uma morfologia tridimensional esférica³⁷. Os dendrímeros apresentam-se como uma nova classe para uso em produtos cosmeceuticos baseados em nanotecnologia para várias aplicações, como em cuidados com os cabelos, com a pele e com as unhas³⁸.

5.2.3 Sistemas Metálicos

5.2.3.1 Óxidos

Dentro dos sistemas metálicos é possível encontrar ainda nanopartículas de ouro, óxido de zinco, dióxido de titânio (TiO₂) e sílica. Na indústria cosmética, as nanopartículas de ouro apresentaram significativo potencial antioxidante e antimicrobiano, melhorando a firmeza da pele e a elasticidade, retardando o processo de envelhecimento, podendo ser empregadas em cremes, loções e desodorantes³⁹.

As nanopartículas de TiO₂ e óxido de zinco (ZnO) foram incorporadas com sucesso em vários produtos cosméticos como filtros solares para proteção contra os raios UV pelo fato do TiO₂ refletir a radiação UVB, enquanto o ZnO tem a capacidade de refletir a radiação UVA. Assim, o uso combinado desses dois óxidos revela uma proteção eficiente contra a radiação solar juntamente com características ideais, como a transparência, espalhabilidade e melhor textura, com baixo potencial de irritação da pele⁴⁰. No contexto de fotoproteção, podemos citar o bloqueador solar fator 99 desenvolvido pela Faculdade de Farmácia e pelo Instituto de Química da UFRGS em parceria com um laboratório nacional (Biolab[®]), cujo produto desenvolvido a partir de nanotecnologia apresenta alta aderência ao estrato córneo, conferindo assim a vantagem de maior resistência à água⁴¹. Também são exemplos de aplicações comerciais o Anthelios Helioblock XL[®] da La Roche Posay[®], o Complete UV Protective[®] da Olay[®] e o Nano Gold Energizing Eye Cream[®] da Chantecailles[®].

As nanopartículas de sílica são nanodispersões estabilizadas que possuem características particulares, como toque agradável e capacidade de oferecer substâncias lipofílicas e hidrofílicas ao seu local de ação por encapsulamento. Além disso, a facilidade síntese em larga escala, produção de baixo custo, versatilidade química do silano para

funcionalização da superfície e capacidade de liberação sustentada são atributos adicionais e relevantes⁴².

5.2.4 Outros Sistemas

5.2.4.1 Fulerenos

Os fulerenos são constituídos por uma série de anéis de átomos de carbono, que lhes confere uma forma tridimensional esférica semelhante a uma bola de futebol (por isso são chamados de *buckyballs*). São nanopartículas extremamente hidrofóbicas, o que limita o seu uso em soluções aquosas^{7,43}. Com um grande poder antioxidante e propriedades anti radicais livres de oxigênio, os fulerenos têm sido alvo de investigação para aplicações em cremes anti-envelhecimento⁴⁴. São exemplos de produtos o Lineless Cream[®] da Dr. Brandt[®] e o Fullerene C-60 Day Cream[®] da Zelens[®], dois produtos cosméticos produzidos com vistas a atenuar os efeitos do envelhecimento no rosto.

5.2.4.2 Nanotubos de Carbono

Nanotubos de carbono são nanopartículas de carbono estáveis com potencial capacidade antioxidante. Nanotubos de carbono têm diâmetros médios extremamente pequenos (<100 nm) e seu grande volume interno permite o carregamento de pequenas biomoléculas, enquanto sua superfície externa pode ser quimicamente modificada para carrear proteínas e genes para entrega eficaz de medicamentos, mesmo através da pele⁴⁵.

5.3 Vantagens da utilização de nanotecnologia em cosmetologia

A utilização da nanotecnologia em cosmética tem como foco principalmente os produtos destinados à aplicação na pele do rosto e do corpo, mais especificamente com ação para retardar o envelhecimento, pois essas estruturas são capazes de penetrar nas camadas mais profundas da pele, como derme e hipoderme, potencializando os efeitos do produto^{46,47}(Figura 2). Outro foco da indústria cosmética é a utilização da nanotecnologia em fotoproteção, oferecendo proteção mais efetiva e com sensorial mais

agradável. Dependendo da natureza do nanocarreador empregado pode-se modular a permeação cutânea de substâncias encapsuladas, nanopartículas mais flexíveis, como as lipídicas, tendem a entregar os ativos nas camadas mais profundas da pele, por outro lado, nanopartículas poliméricas são mais empregadas quando se deseja maior interação dos ativos encapsulados com a superfície da pele.

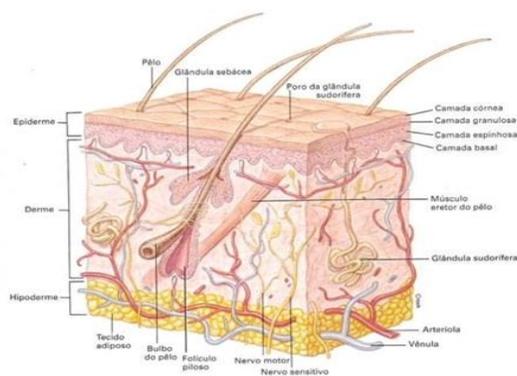


Figura 2. Anatomia da pele⁴⁸

As nanopartículas estão presentes em xampus, condicionadores, cremes dentais, cremes antirrugas, formulações para redução de fibroedema geloide, clareadores de pele, hidratantes, maquiagem em geral, loções pós-barba, desodorantes, sabonetes, fotoprotetores, perfumes e esmaltes⁴⁹.

Dentre as principais vantagens da utilização de nanoestruturas em cosméticos, estão a liberação eficiente dos ativos na pele devido a sua grande área superficial que possibilita rápida e profunda permeação pelas camadas da pele; a redução da ocorrência de desvios de qualidade das formulações como separação, cremação, coalescência ou sedimentação durante o período de estocagem; atuação como agentes oclusivos e fotoprotetores; a melhora da solubilidade e proteção dos ativos instáveis e lábeis; a liberação gradual dos ativos e fragrâncias; a melhora do sensorial na pele; dentre outras características vantajosas^{50,51,52}. O uso dessas nanopartículas torna as formulações de cuidados com a pele mais eficientes e aumenta a eficácia dos protetores solares, melhorando a proteção da pele contra os raios UV.

Em relação aos produtos cosméticos, é necessário escolher cuidadosamente o tipo de carreador a ser utilizado para um determinado ativo, tendo em vista o objetivo a

que seu uso se propõe. Assim, a melhor forma de aumentar o desempenho de um ativo em uma formulação cosmética é o desenvolvimento de sistemas de liberação apropriados⁶. Produtos que se destinam a permanecer na pele sem que ocorra sua absorção, como é o caso dos fotoprotetores, por exemplo, devem ser formulados para atenderem a esse fim. Por outro lado, quando se pretende um maior grau de penetração/permeação cutânea podem ser utilizados nanocarreadores para atender a essa finalidade⁶.

5.4 Aspectos relacionados à segurança de nanocosméticos

A pele é a principal via de exposição a nanomateriais no uso de produtos cosméticos, de modo que ainda existem algumas incertezas na capacidade dos nanomateriais de penetrar a partir da camada superficial da pele (estrato córneo) até as camadas mais internas, onde podem ocorrer reações adversas e aparecimento de toxicidade. Além disso, é a partir da derme que as nanopartículas podem ser absorvidas pelos vasos sanguíneos para distribuição sistêmica⁵³.

O uso de nanopartículas pode trazer riscos e desvantagens, como o tamanho reduzido que aumenta a reatividade química das mesmas, elevando o número de radicais livres que podem induzir citotoxicidade na pele, além do fato de serem inaladas e depositadas nos pulmões, o que pode mais tarde evoluir para problemas de saúde como fibrose pulmonar, ou até câncer⁵⁴.

De acordo com o Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos, a avaliação da segurança deve preceder a entrada do produto cosmético no mercado, de modo que a empresa é responsável pela segurança desse produto, conforme assegurado pelo Termo de Responsabilidade apresentado no ato da regularização do produto, onde a mesma declara possuir dados comprobatórios que atestam a sua eficácia e segurança. Uma vez que o produto cosmético é de livre acesso ao consumidor, o mesmo deve ser seguro nas condições normais ou razoavelmente previsíveis de uso.

A busca dessa segurança deve incorporar permanentemente o avanço do estado da arte da ciência cosmética⁵⁵.

O responsável por um produto cosmético deve empregar recursos técnicos e científicos suficientemente capazes de reduzir possíveis danos aos usuários, ou seja: a) formular o produto com ingredientes referenciados, conforme estabelecido nas RDC nº 07/2015, RDC 288/2019 e Portaria 295/98 e suas atualizações; b) obter dados de segurança dos produtos acabados; c) seguir as Boas Práticas de Fabricação e Controle, conforme estabelecido na RDC nº 48/2013 e suas atualizações; d) fornecer informações ao consumidor, da maneira mais clara possível, a fim de evitar o uso inadequado do produto; e) avaliar as reações ocasionadas por produtos cosméticos disponíveis no mercado, utilizando-se das ferramentas da Cosmetovigilância^{55,56,57,58}.

Recomenda-se que a avaliação de segurança para produtos cosméticos que usem nanomateriais deva abordar vários fatores importantes, incluindo as características físico-químicas, distribuição de tamanho, impurezas, rotas potenciais de exposição aos nanomateriais, potencial de agregação e aglomeração de nanopartículas no produto final, dados toxicológicos *in vitro* e *in vivo*, permeação e penetração cutânea, risco potencial de inalação, irritação (pele e olhos), estudos de sensibilização e estudos de mutagenicidade/genotoxicidade⁵⁹. A segurança de um produto cosmético deve ser avaliada analisando as propriedades físico-químicas e os parâmetros toxicológicos relevantes de cada ingrediente em relação à exposição esperada resultante do uso pretendido do produto acabado⁶⁰.

Com relação à caracterização dos nanomateriais, a segurança deve ser avaliada através da descrição completa do nanomaterial e da avaliação de uma ampla gama de propriedades físicas e químicas, bem como através da avaliação de impurezas, se presentes. As considerações de toxicologia e absorção, distribuição, metabolismo e excreção de nanomateriais em produtos cosméticos podem ser informadas abordando as rotas de exposição, absorção e testes de toxicidade. Além disso, quaisquer propriedades distintas e comportamento biológico dos nanomateriais devem ser considerados na determinação da adequação dos métodos tradicionais de teste para

testes de toxicidade de produtos cosméticos contendo nanomateriais⁵⁹. Quando necessário, os métodos tradicionais de testes de toxicidade devem ser modificados ou novos métodos desenvolvidos para abordar: (1) as principais propriedades químicas e físicas que podem afetar o perfil de toxicidade dos nanomateriais e (2) os efeitos dessas propriedades sobre a função da formulação cosmética. O teste toxicológico deve incluir a consideração da toxicidade de ambos os ingredientes e impurezas; dosimetria para estudos de toxicologia *in vitro* e *in vivo*, se necessário; teste clínico, se justificado; e toxicocinética e toxicodinâmica. O pacote global de dados e informações deve comprovar a segurança do produto nas condições de uso pretendidas ⁵⁹.

A visão de que as nanopartículas podem apresentar um risco maior de toxicidade do que as micropartículas se baseia no fato de que as nanopartículas podem ser mais prontamente absorvidas pelas membranas ou possivelmente mais reativas devido ao seu tamanho diminuto. No entanto, há quem pense que a toxicidade de partículas insolúveis pode ser independente do tamanho e que a maioria não criará aumento de toxicidade em nível de nanoescala⁶⁰. Alguns autores sugerem que cuidado deve ser tomado na interpretação dos dados de toxicidade das nanopartículas, pois quaisquer efeitos observados podem ser devidos à presença de partículas insolúveis nas células e não necessariamente ao tamanho dessas partículas⁶⁰.

A inalação é menos importante que a absorção da pele como via de exposição para a maioria dos cosméticos. No entanto, a possibilidade de preocupações com a toxicidade que pode ocorrer pela inalação de nanomateriais não deve ser ignorada. Grande parte da pesquisa nessa área foi realizada com base em preocupações com a exposição ocupacional. Demonstrou-se que os nanomateriais causam efeitos adversos significativos tanto *in vitro* quanto *in vivo* a partir da deposição de partículas em regiões do pulmão⁶¹.

Considerando os mecanismos fisiológicos normais é relevante avaliar as interações de cada nanomaterial com moléculas biológicas (DNA, proteínas e lipídeos), com superfícies celulares (membranas de células, paredes de células vegetais ou de bactérias), bem como avaliar a sua interferência sobre mecanismos tais como mitose,

apoptose/necrose, inflamação, estresse oxidativo, resposta imune, mutagenicidade/reparação de DNA, função mitocondrial, e ligação e internalização celulares (endocitose)⁶².

Em relação à toxicocinética, os nanomateriais devem ser avaliados quanto aos aspectos de bioacumulação/biotransformação, adsorção, distribuição, metabolismo e eliminação. Além disso, é relevante determinar a presença de subprodutos e a dose absorvida. Adicionalmente, é desejável o desenvolvimento de modelos preditivos, como por exemplo, modelos farmacocinéticos baseados na fisiologia (PBPK), relações estrutura-atividade (SAR) e modelos computacionais. Parâmetros como irritação/corrosão, mutagenicidade, carcinogenicidade, imunotoxicidade/sensibilização, desregulação endócrina e infertilidade também devem fornecer dados relevantes. Ainda, a rota de exposição pode ser determinante dos efeitos observados para os nanomateriais. É importante avaliar vias como a cutânea (produtos cosméticos ou exposição no local de trabalho), a oral (medicamentos, alimentos e materiais de embalagem) e a inalatória (medicamentos ou local de trabalho)⁶³.

5.5 Análises de segurança das nanopartículas

Os efeitos tóxicos dos nanomateriais geralmente resultam de suas propriedades físico-químicas, incluindo formas geométricas, tamanhos, cargas superficiais, hidrofobicidade e cristalinidade. Assim, o estabelecimento de princípios e técnicas analíticas para avaliação de risco dos mesmos tem alta prioridade, considerando o enorme número de diferentes materiais. Dois estágios podem ser definidos para a tarefa de avaliação de risco: o primeiro é a caracterização físico-química dos nanomateriais e o segundo é o esclarecimento das consequências biológicas/tóxicas após a exposição. As células constituem o tecido e os órgãos, que exercem múltiplas funções no organismo. Assim, a bioanálise deriva dos achados das biorespostas dos nanomateriais nos níveis de células, tecidos e órgãos após a exposição. A interrupção das funções celulares contribui para os resultados de toxicidade em sistemas biológicos (inflamação, dano ao DNA, apoptose, necrose, fibrose, hipertrofia, metaplasia e carcinogênese)⁶³.

A caracterização da segurança de nanopartículas em cosméticos pode ser avaliada por três diferentes etapas, sendo essas a caracterização das propriedades físico-químicas, métodos *in vitro* e *in vivo*. As principais análises realizadas em nanopartículas estão resumidas na Tabela 2.

Tabela 2: Algumas metodologias utilizadas para caracterização de segurança de nanopartículas utilizadas em cosméticos^{64,65}

Metodologia	Variáveis analisadas
Caracterização de propriedades físico-químicas	Área superficial específica Composição Distribuição de tamanho Emissão e dispersão de raios-X ⁶⁵ Estado de aglomeração Estrutura Forma Fórmula estrutural / estrutura molecular Hidrofilicidade / lipofilicidade ⁶⁴ Microscopia de transmissão eletrônica de alta resolução Modelos matemáticos (algoritmos empíricos simples a equações matemáticas complexas que às vezes exigem conhecimento e estimativa de parâmetros inacessíveis experimentalmente) Morfologia de superfície Química da superfície Solubilidade Tamanho Varredura confocal a laser
Métodos <i>in vitro</i> validados	Ensaio de fototoxicidade através do 3T3 NRPT Episkin TM ou Epiderm TM Medições da absorção dérmica na pele de humanos/porcos em célula Franz Teste de corrosão da pele via TER (resistência elétrica transcutânea) Teste de embriotoxicidade através de 3 testes EST (teste de células estaminais embrionárias), MM (micromassa ensaio) e WEC (cultura total do embrião) ⁶⁵ Teste de genotoxicidade/mutagenicidade Teste de irritação da pele via Episkin ©
Métodos <i>in vivo</i>	Instilação de partículas em pulmões de ratos ⁶⁵ Teste <i>tape-stripping</i>

A realização dos ensaios elencados na Tabela 2 revela que a toxicidade das nanopartículas está principalmente relacionada à produção de espécies reativas de oxigênio, incluindo radicais livres, que levarão ao estresse oxidativo, inflamação e consequente dano a proteínas, membranas celulares e DNA. Foi demonstrado que os nanotubos de carbono causam a morte de células pulmonares e inibem o crescimento celular, como exemplo de consequência após interação com essas nanoestruturas⁶⁶.

Para investigar a potencial neurotoxicidade das nanopartículas de ZnO, pesquisadores da universidade de Xangai prepararam culturas de células-tronco neurais de camundongos (NSCs) e as trataram com nanopartículas de óxido de zinco com tamanho de 10 a 200 nm. Após 24 horas, o ensaio de viabilidade celular indicou que as nanopartículas de ZnO manifestavam efeitos tóxicos dependentes da dose, mas não dependentes do tamanho nas NSCs. Por meio de análise usando microscopia confocal, exame por microscopia eletrônica de transmissão e citometria de fluxo, muitos dos NSCs mostraram sinais claros de apoptose. Verificou-se que esta toxicidade de nanopartículas de óxido de zinco pode ocorrer por efeito dos íons de zinco dissolvidos no meio de cultura ou no interior das células⁶⁷.

As nanopartículas de TiO₂ na forma cristalina rutilo e de tamanho de 140 nm foram empregadas para um estudo de permeação em pele de porco que, além da aplicação tópica das nanopartículas na concentração de 50 µg/mL por um período de 24 e 48 horas, também foi exposta à radiação UVB. O método de espectrometria de massa de íons secundários foi usado para avaliação da penetração do cristal rutilo do TiO₂. Neste estudo, os resultados mostraram nanopartículas de TiO₂ no interior do estrato córneo e que os danos causados pela radiação UVB na pele permitiram a permeação das nanopartículas até camadas mais profundas da epiderme⁶⁸.

Outro trabalho publicado teve como objetivo investigar a penetração cutânea, *in vitro* e *in vivo*, de nanopartículas de TiO₂, utilizando porcos e camundongos ou as peles destes animais. No teste *in vitro* que utilizou peles de suínos, avaliou-se a permeação cutânea de uma suspensão de nanopartículas de TiO₂ de diferentes tamanhos (4, 10, 25, 60 e 90 nm) utilizando células de Franz. Os resultados obtidos mostraram que o

dióxido de titânio, independentemente do tamanho da sua partícula, não foi capaz de atravessar a barreira do estrato córneo. Já no estudo *in vivo*, foi aplicada, topicamente, uma emulsão contendo 5% de dióxido de titânio em orelha de porcos durante 30 dias e avaliada a penetração cutânea. Após a aplicação da formulação contendo diferentes tamanhos (4, 10, 25, 60 e 90 nm) da nanopartículas de TiO₂, as mesmas foram encontradas no estrato córneo da pele. Entretanto, nanopartículas de 4 nm foram capazes de penetrar a camada celular basal. Além disso, camundongos receberam aplicação tópica da emulsão de nanopartículas de TiO₂ 5% com tamanhos de 10 nm, 21 nm, 25 nm e 60 nm por 60 dias. O tratamento com as nanopartículas causaram mudanças de peso corporal dos animais e 22% do teor de colágeno da pele foi reduzido independentemente do tamanho das nanopartículas. Este tratamento em longo prazo causou também efeitos patológicos na pele, como aparecimento de rugas e adelgaçamento da espessura da epiderme⁶⁹.

Um estudo utilizou a microscopia confocal de varredura a laser para visualizar a distribuição de nanopartículas de poliestireno não biodegradáveis marcadas com a sonda fluorescente 5-isotiocianato (FITC), com diâmetros de 20 e 200 nm na pele de suínos. As imagens de superfície revelaram que (i) nanopartículas de poliestireno se acumularam preferencialmente nas aberturas foliculares, (ii) essa distribuição aumentou de maneira dependente do tempo e (iii) a localização folicular foi favorecida pelo menor tamanho de partícula (figura 3). Além da captação folicular, a localização de nanopartículas em “sulcos” da pele era aparente nas imagens de superfície. No entanto, imagens transversais revelaram que essas estruturas não foliculares não ofereciam uma via de penetração alternativa para os vetores poliméricos, cujo transporte era claramente impedido pelo estrato córneo⁷⁰.

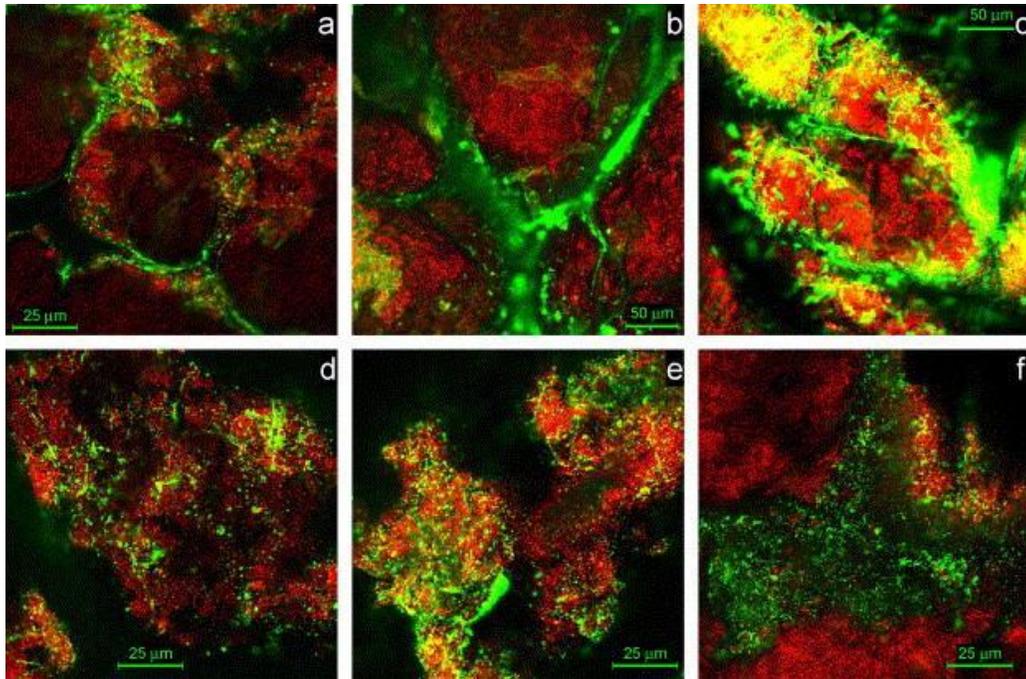


Figura 3: Imagens da superfície da pele após tratamento com nanopartículas de poliestireno marcadas com FITC de 20 nm por (a) 30 min, (b) 1 h e (c) 2 h e com nanopartículas de poliestireno de 200 nm em (d) 30 min, (e) 1 h e (f) 2 h ⁷⁰.

Chen e colaboradores⁶³ tabularam em três diferentes níveis os principais métodos e estratégias de testes de toxicidade *in vitro* descritos na área da nanotecnologia: I) Eventos de iniciação molecular; II) Vias de sinalização; III) Dano celular e transformação maligna (Tabela 3).

Tabela 3: Resumo adaptado de testes *in vitro* para nanopartículas⁶³.

Nível Avaliado	Resposta à toxicidade	Metodologia Utilizada	Nanopartícula avaliada
I - Eventos de início molecular	Estresse Oxidativo	Coloração DCFH-DA	ZnO
	Interrupção da homeostase iônica	Homeostase do cálcio Influxo/Efluxo de sódio e potássio	ZnO ZnO, TiO ₂
	Estresse do Retículo Endoplasmático	PCR em tempo real para quantificação de XBP1 - splicing	ZnO, Ag
	Disfunção Mitocontrial	Ensaio de viabilidade celular	Au, CuO, Ag, ZnO
II - Vias de sinalização	Via do fator nuclear (κ B) e via do inflamassoma NLRP3	Elisa -IL1-B e TGF-B	Óxido de grafeno
	Via de sinalização p53 e nível de fosforilação	RT-PCR	Sílica amorfa
	Via de de sinalização MAPK	Western blotting	Grafeno
III - Dano celular e transformação maligna	Danos a membrana	Ensaio LDH	Au, Ag
	Genotoxicidade	Ensaio Cometa Micronúcleo	Ag, ZnO, TiO ₂ Ag
	Potencial de malignidade	Via de sinalização TGF-B/Smad	Nanotubos de carbono longos
	Apoptose	Ensaio de anexina V- iodeto de propídio	Ag

5.6 Aspectos Regulatórios

Para abordar as questões da nanotecnologia em cosméticos, a Agência Regulatória Americana de Alimentos e Medicamentos (FDA) desenvolveu uma orientação específica para a avaliação da segurança de nanomateriais em produtos cosméticos, publicada em junho de 2014. Esta orientação final sobre nanotecnologia, “Orientação para a indústria: segurança de nanomateriais em produtos cosméticos” fornece orientação para a indústria e outras instituições em relação às recomendações e preocupações da FDA sobre a avaliação de segurança de nanomateriais em cosméticos e destina-se a ajudar as partes interessadas a identificar possíveis problemas de segurança e como avaliá-los⁵⁹.

Com objetivo de regulamentar internacionalmente a nanotecnologia, em 2013 foi criado o Projeto Europeu “NANoREG”, o qual permaneceu vigente até 2017. A iniciativa é ligada aos principais organismos globais que lidam com regulação, como a Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE), a Organização Internacional para Padronização (ISO) e a Agência Europeia dos Produtos Químicos (ECHA); tendo por fundamento e justificativa o fato de que o potencial econômico e inovador de nanomateriais fabricados estaria ameaçado pela compreensão limitada dos aspectos de segurança ao longo das cadeias de valor e, a despeito de esforços substanciais, darem informações sobre toxicidade e exposição a nanomateriais, bem como baseado no fato de o conhecimento atual não ser suficientemente abrangente para fins regulatórios²². No NANoREG, mais de 85 parceiros institucionais dos estados membros da UE, estados associados, República da Coreia e Brasil colaboraram no desenvolvimento de métodos confiáveis, reproduzíveis e relevantes para testar e avaliar os efeitos dos nanomateriais na saúde e no ambiente humano em um contexto regulatório⁷¹.

A partir desse momento, o Comitê Interministerial de Nanotecnologia (CIN) do Ministério de Ciência, Tecnologia e Inovação aprovou em setembro de 2014, a adesão do Brasil ao projeto NANoREG, objetivando disponibilizar aos legisladores um conjunto de ferramentas de avaliação de risco e instrumentos para tomada de decisão em curto e

médio prazos, a fim de garantir a segurança de trabalhadores, consumidores e do meio ambiente^{22,72}.

Em nível supranacional, a União Europeia aprovou um novo Regulamento de Cosméticos em julho de 2013, que além de trazer definições, torna-se o primeiro órgão governamental nacional ou supranacional a estabelecer exigências obrigatórias e específicas em relação aos nanomateriais, incluindo disposições relativas à rotulagem e o informe às autoridades antes de lançar ao mercado produtos contendo nanomateriais⁷³. De acordo com o referido regulamento, no caso de produtos cosméticos contendo nanomateriais insolúveis ou biopersistentes, o fabricante deve notificar a Comissão da presença do nanomaterial no produto antes de colocá-lo no mercado, fornecendo os seguintes dados: I) identificação (nome químico do material segundo a União Internacional de Química Pura e Aplicada, IUPAC); II) Denominação Comum Internacional (DCI); III) número no Chemical Abstract Service (CAS number); IV) número da substância química na Comunidade Européia (EC number, EINECS ou ELINCS); V) XAN, o número aprovado por um país específico; VI) tamanho das nanopartículas e suas propriedades químicas e físicas; VII) estimativa da quantidade anual, a ser colocada no mercado, do nanomaterial contido no produto; VIII) perfil toxicológico do nanomaterial, – dados de segurança do nanomaterial relacionando-os à categoria de produto cosmético; IX) condições de exposição razoavelmente previsíveis⁶².

No Brasil, na esfera preventiva, a Carta Constitucional reconhece no artigo 225, o direito fundamental ao meio ambiente, estabelecido para as presentes e futuras gerações, numa perspectiva intergeracional, impondo no § 1º como obrigações do Poder Público, controlar o emprego de técnicas que comportem riscos para a vida, à qualidade de vida e ao meio ambiente, através da fiscalização e controle de entidades de pesquisa e da exigência de Estudo Prévio de Impacto Ambiental, instituindo implicitamente a adoção do princípio da precaução²².

Não restam dúvidas, que tanto no exercício da atividade de pesquisa propriamente dito, quanto na sua divulgação e aplicação (incluindo a comercialização), é dever do Estado fornecer regulação de cunho protetivo e promocional da própria

atividade de pesquisa e dos seus titulares, bem como em submeter seus resultados a intervenções restritivas, veiculadas preferencialmente por lei, com o intuito de preservar outros direitos fundamentais. Releva dizer que os órgãos de deliberação e formulação da política de ciência e tecnologia devem fornecer regras claras comuns para lidar com questões ambientais, de saúde, éticas, sociais e legais, trazendo mais segurança jurídica na negociação de direitos intelectuais e na comercialização e, por outro lado, na garantia dos direitos fundamentais de pessoas (trabalhadores e consumidores) e do meio ambiente. Assim, a regulamentação da nanotecnologia pode servir para dois objetivos essenciais. Primeiro, e mais importante, ela pode reduzir os riscos para os trabalhadores, consumidores e meio ambiente. Em segundo lugar, pode aumentar a confiança do público, proporcionando a garantia de controle independente. No entanto, a regulamentação para a nanotecnologia é atualmente escassa, preliminar e incompleta²².

6. Conclusão

A nanotecnologia ganhou espaço em vários ramos da ciência e não restam dúvidas que os avanços trazidos por ela deverão continuar se expandindo. A área da cosmética tem buscado inovar implementando formulações adicionadas dessa tecnologia a fim de oferecer produtos com melhor desempenho em comparação aos já existentes no mercado. Embora o uso da nanotecnologia eleve os custos, os quais acabam refletindo no valor do produto, o mercado consumidor da beleza vem aceitando essa condição a fim de obter resultados mais satisfatórios. Ainda que as vantagens oferecidas sejam muitas, a garantia da segurança dessas manufaturas ainda é incerta, visto que não há diretrizes capazes de orientar com clareza as indústrias. Além de mais pesquisas na área de segurança em nanocosméticos, as agências reguladoras precisam buscar fortalecer e atualizar as regulamentações que tangem esses produtos especificamente de modo a garantir segurança ao consumidor.

7. Referências

1. MB Baril, et al. Nanotecnologia aplicada aos cosméticos. *Visão Acadêmica* 13(1):45-54, 2012.
2. N Durán, MM De Azevedo, O que é nanobiotecnologia? Atualidades e perspectivas. On line. Disponível em: http://www.ifi.unicamp.br/extensao/arq_down/nanobiotecnologia.doc. Acesso em 18 ago 2019.
3. VHL Lee. Nanotechnology: challenging the limit of creativity in targeted drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 56:527-1528, 2004.
4. World Nanotechnology Market. An industry update. RNCOS. p.1-60, 2005.
5. A Mihranyan, N Ferraz, M Strømme. Current status and future prospects of nanotechnology in cosmetics. *Progress in Materials Science* 57(5):875-910, 2012.
6. RM Daudt, et al. A nanotecnologia como estratégia para o desenvolvimento de cosméticos. *Ciência e Cultura* 65(3):28-31, 2013.
7. LVV Ferreira. Nanotecnologia na formulação de cosméticos (Monografia de mestrado). Coimbra, Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Portugal, 2016.
8. R Singh, S Tiwari, J Tawaniya. Review on nanotechnology with several aspects. *Internacional Journal of Research in Computer Engineering and Electronics* 2(3):1-8, 2013.
9. L Holland, W Zhong. Analytical developments in advancing safety in nanotechnology. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 410(24):6037–6039, 2018.
10. AL Cervo, PA Bervian, R Silva. *Metodologia da Pesquisa*. 6ª edição. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2009.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº07 de 10 de fevereiro de 2015.
12. AFV Antunes. Sistemas nanoparticulados aplicados à dermocosmética. (Dissertação de mestrado). Lisboa, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde, Portugal, 2016.
13. BC Zychar, VY Kataoka, C Audi. A prospecção da nanotecnologia cosmética no setor da estética e suas principais nanoestruturas. *Atas de Ciências da Saúde* 4(4):1-19, 2016.
14. UM Musazzi et al. Is the European regulatory framework sufficient to assure the safety of citizens using health products containing nanomaterials? *Drug Discovery Today* 22(6):870-882, 2017.
15. Y Barenholz. Doxil® — The first FDA-approved nano-drug: Lessons learned. *Journal of Controlled Release* 160(2):117-134, 2012.
16. MJ Hawkins, P Soon-Shiong, N Desai. Protein nanoparticles as drug carriers in clinical medicine. *Advanced Drug Delivery Reviews* 60(8):876-885, 2008.
17. F Dimer, et al. Impactos da nanotecnologia na saúde: produção de medicamentos. *Química Nova* 36(10):1520-1526, 2013.
18. RD Handy, R Owen, E Valsami-Jones. The ecotoxicology of nanoparticles and nanomaterials: current status, knowledge gaps, challenges, and future needs *Ecotoxicology* 17(5):315–325, 2008.

19. PHM Hoet, et al. Nanoparticles—known and unknown health risks. *Journal of Nanobiotechnol.* 2(12):2-12, 2004.
20. G Oberdörster, et al. Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy. *Particle and Fibre Toxicology* 2(8):1-35, 2005.
21. Mercado brasileiro de HPPC volta a crescer. On line. Disponível em <https://www.cosmeticinnovation.com.br/mercado-brasileiro-de-hppc-volta-a-crescer/>. Acesso em 28 ago 2019.
22. LG Nolasco, N Santos. Avanços nanotecnológicos e os desafios regulamentares. *Rev. Fac. Direito UFMG* 71:375 – 420, 2017.
23. Brasil. Ministério da Ciência, tecnologia e Inovação. Portaria MCTIC nº 3.459, de 26 de julho de 2019.
24. AC Santos, et al. Nanotechnology for the development of new cosmetic formulations. *Expert Opinion on Drug Delivery* 16(4):313-330, 2019
25. BIORENDEROnline. Disponível em: <https://app.biorender.com/illustrations/edit/5dc955a0cd639e0081ebb89e>. Acesso em 10 nov 2019.
26. X Wu, R Guy - Applications of nanoparticles in topical drug delivery and in cosmetics. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 19(6):371-384, 2009.
27. MJ Choi, HI Maibach. Liposomes and Niosomes as Topical Drug Delivery Systems. *Skin Pharmacology and Physiology* 18(5):209–219, 2005.
28. Dermosome. On line. Disponível em: <https://www.ulprospector.com/en/la/PersonalCare/Detail/1832/44044/Dermosome>. Acesso em 10 nov 2019.
29. KORRES. On line. Disponível em: <https://www.korres.com/en/suncare/hair/red-vine-hair-sun-protection>. Acesso em 11 nov 2019.
30. SA Wissing, K Mader, RH Muller. Solid lipid nanoparticles (SLN) as a novel carrier system offering prolonged release of the perfume Allure (Chanel). *Int Symp Control Release Bioact Mater* 27:311–312, 2000.
31. A Wissing, O Kayser. RH Müller, Solid lipid nanoparticles for parenteral drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56(9):1257-1272, 2004,
32. A Ritwiset, S Krongasuk, JR Johns. Molecular structure and dynamical properties of niosome bilayers with and without cholesterol incorporation: A molecular dynamics simulation study. *Applied Surface Science* 380:23-31, 2016.
33. CK Song, et al. A novel vesicular carrier, transethosome, for enhanced skin delivery of voriconazole: characterization and in vitro/in vivo evaluation. *Colloids and surfaces B: Biointerfaces* 92:299-304 2012.
34. K Tilekar, et al. Cubosomes - A drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutical, Chemical & Biological Sciences* 4(4):812-824, 2014
35. P Kamble P, et al. Nanofiber based drug delivery systems for skin: A promising therapeutic approach. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 41:124-133, 2017.
36. AUSPIN. On Line. Disponível em: http://www.patentes.usp.br/tech?title=Nanofibras_com_Subst%C3%A2ncia_Ativ

a_para_Aplica%C3%A7%C3%A3o_Cosm%C3%A9tica_de_Libera%C3%A7%C3%A3o_Controlada_Obtidas_por_Eletrofia%C3%A7%C3%A3o_e_Processo.

Acesso em 22 nov. 19.

37. CL Fang, S. A. Al-Suwayeh, J. Y. Fang, Nanostructured lipid carriers (NLCs) for drug delivery and targeting. *Recent Patents on Nanotechnology* 7(1):41–55, 2013.
38. EA Yapar, Ö Inal, Nanomaterials and cosmetics. *Journal of Pharmacy of Istanbul University* 42(1):43–70, 2012.
39. R Gupta R, B Rai. Effect of Size and Surface Charge of Gold Nanoparticles on their Skin Permeability: A Molecular Dynamics Study. *Scientific reports* 7(45292):1-13, 2017.
40. PJ Lu, et al. Analysis of titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in cosmetics. *Journal of food and drug analysis* 23(3):587-594, 2015.
41. Revista Oswaldo Cruz. On line. Disponível em: <http://revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Natasha%20Elipechuk.pdf> Acesso em 22 nov 2019.
42. S Nafisi, M Schafer-Korting, HI Maibach. Perspectives on percutaneous penetration: Silica nanoparticles. *Nanotoxicology* 9(5):643-57, 2015.
43. A Lohani, et al. Nanotechnology-Based Cosmeceuticals. *ISRN Dermatology* 1-14, 2014.
44. T Arif, et al. Therapeutic and Diagnostic Applications of Nanotechnology in Dermatology and Cosmetics. *Journal of Nanomedicine & Biotherapeutic Discovery* 5(3):134-144, 2015.
45. ZP Xu, et al. Inorganic nanoparticles as carriers for efficient cellular delivery. *Chemical Engineering Science* 61(3):1027–40, 2006.
46. K Neves. Nanotecnologia em cosméticos. *Cosmetics and Toiletries* 20(1):1-8, 2008.
47. ML De Souza, et al. Nanoemulsions for Cosmetic Applications: What Innovation Status? *Recent patents on nanotechnology* 12(2):101-109, 2018.
48. KM Van de Graaff. *Anatomia Humana*, 6ª edição, Manole, Barueri-SP, 2003.
49. T Fronza, et al. *Nanocosméticos: Em Direção ao Estabelecimento de Marcos Regulatórios*, Gráfica da UFRGS, Porto Alegre, 2007.
50. P Morganti, P. Use and potential of nanotechnology in cosmetic dermatology. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology* 3(1):5–13, 2010.
51. R Silpa, et al. Nanotechnology in cosmetics: Opportunities and challenges. *Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences* 4(3):186-193, 2012
52. JW Wiechers, N Musee. Engineered inorganic nanoparticles and cosmetics: facts, issues, knowledge gaps and challenges. *Journal of biomedical nanotechnology* 6(5):408–431, 2010.
53. LM Katz, K Dewan, RL Bronaugh. Nanotechnology in cosmetics. *Food and Chemical Toxicology* 85(1):127-137, 2015.
54. C Nirvesh, G Soni, S Prajapati. Nanotechnology: An Advance Tool for Nanocosmetics Preparation. *International Journal of Pharma Research & Review* 4(4):28–40, 2015.
55. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos*, 2012.
56. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 288 de 04 de junho de 2019.*

57. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 295 de 16 de abril de 1998.
58. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 48, de 25 de outubro de 2013.
59. FDA. Guidance for Industry: Safety of Nanomaterials in Cosmetic Products. On Line. Disponível em: <https://www.fda.gov/cosmetics/guidanceregulation/guidancedocuments/ucm300886.htm>. Acesso em 03 set 2019.
60. AV Zvyagin, et al. Imaging of zinc oxide nanoparticle penetration in human skin in vitro and in vivo. *Journal of Biomedical Optics* 13(6):1 - 13, 2008.
61. V Castranova. Overview of current toxicological knowledge of engineered nanoparticles. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 53(6):14-17, 2011.
62. ABDI (Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial). Relatório De Acompanhamento Setorial: Nanotecnologia na Área da Saúde: Mercado, Segurança e Regulação, 2013. On line. Disponível em: <https://old.abdi.com.br/Estudo/relatorio-nanotecnologia.pdf>. Acesso em 12 set 2019.
63. R Chen, et al. Intelligent testing strategy and analytical techniques for the safety assessment of nanomaterials. *Anal Bioanalytical Chemistry* 410(24):6051–6066, 2018.
64. SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks). Opinion on The Appropriateness of The Risk Assessment Methodology in Accordance with The Technical Guidance Documents for New and Existing Substances for Assessing The Risks Of Nanomaterials, 2009. On line. Disponível em: http://www.ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihhr/docs/scenihhr_o_004c.pdf. Acesso em 14 set 2019.
65. SCCP (Scientific Committee on Consumer Products). Preliminary Opinion On Safety of nanomaterials in cosmetic products. On line. Disponível em: http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_099.pdf. Acesso em 14 set 2019.
66. A Magrez, et al. Cellular toxicity of carbon-based nanomaterials. *Nano Letters* 6(6):1121-1125, 2006
67. W Wu, et al. Phosphorylation of p65 is required for zinc oxide nanoparticle-induced interleukin 8 expression in human bronchial epithelial cells. *Environ Health Perspect* 118(7):982-987, 2010.
68. NA Monteoriviere et al. Safety evaluation of sunscreen formulations containing titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in UVB sunburned skin: an in vitro and in vivo study. *Toxicological Sciences* 123(1):264-280, 2011.
69. J WU, et al. Toxicity and penetration of TiO₂ nanoparticles in hairless mice and porcine skin after subchronic dermal exposure. *Toxicology letters* 191(1):1-8, 2009.
70. R Alvarez-Roman, et al. Skin penetration and distribution of polymeric nanoparticles. *Journal of Controlled Release* 99(1):53-62, 2004.

71. NANoREG Results Repository. On Line. Disponível em: <https://www.rivm.nl/en/about-rivm/mission-and-strategy/international-affairs/international-projects/nanoreg>. Acesso em 16 de set 2019.
72. Brasil. Tecnologias Convergentes. On Line. Disponível em: https://www.mctic.gov.br/mctic/opencms/tecnologia/tecnologias_convergentes/paginas/nanotecnologia/NANOTECCNOLOGIA.html. Acesso em 16 de set de 2019.
73. European Parliament and Of The Council Regulation (EC) No 1223/2009. On Line. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/endocrine_disruptors/docs/cosmetic_1223_2009_regulation_en.pdf. Acesso em 18 set 2019.

8. Anexos

8.1 Anexo I: Normas para publicação de Artigos



Normas para Publicação de Artigos

A revista **Cosmetics & Toiletries Brasil** tem por objetivo a publicação de trabalhos que contenham contribuições ao progresso da Cosmetologia.

Os trabalhos na forma de artigos técnicos, submetidos à publicação, deverão ser inéditos em língua portuguesa e ter conteúdo tecno-científico, devendo obedecer às seguintes normas:

1. O trabalho deverá vir acompanhado de solicitação e Termo de Cessão de Direitos, subscrito pelo autor principal (aquele mencionado em primeiro quando se tratar de dois ou mais autores).
2. O texto deverá ser em português, com abstracts de até 50 palavras em inglês e em espanhol. A Editora reserva-se o direito de proceder à revisão ortográfica e a edição do texto de modo a formatá-lo nos padrões da revista, sem, entretanto, alterar o conteúdo do artigo.
3. A apresentação do texto deverá ser em *Word for Windows* acompanhado de gráficos, desenhos, esquemas e fotos, igualmente em formato digital.
4. O trabalho deverá conter obrigatoriamente:
 - a) Título
 - b) Nome completo dos autores
 - c) Nome da instituição ou empresa, e cidade e estado onde o trabalho foi realizado
 - d) Qualificação de cada autor
 - e) O corpo do artigo poderá constar de introdução, objetivo, material e método ou casuística, resultados, discussão e conclusões, e Referências (referências bibliográficas).
 - f) A menção de obras e autores deve, sempre que possível, ser no corpo do texto, pela citação numérica, de acordo com a seqüência que aparece nas Referências.
5. Nas Referências devem constar as referências citadas no corpo do texto e numeradas em números arábicos, na seqüência do aparecimento no texto. As Referências seguem as seguintes normas:
 - a) Artigos e periódicos: EK Boisits, JJ McCormack. Neonatal skin: structure and function, *Cosm & Toil* 119(10):54-65, 2005
 - b) Livros: PA Otta. *Principle of perspiration*, 7ª. edição, Record Books, New York, 1998, 90-140
 - c) Capítulo de livros: RG Provast. Cutaneous manifestations. In: DJ Wallace, *Cosmetology*, 1a. ed., XPress, Chicago Il, 2004
 - d) Trabalho apresentado em evento: VC Reis. Efeito da radiação UV na cor dos cabelos. In: Congresso Nacional de Cosmetologia, Rio de Janeiro, Sociedade de Cosmetologia, 1989
 - e) Tese: RR de Souza. Estudo ultra-sonografico da pele (tese). São Paulo, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual, São Paulo, 1986
 - f) Material da web: Associação de Dermatologia. Tensoativos e a pele humana. On line. Disponível em <http://www.dermatologia.med.br/tensoativos/cosméticos.htm>. Acesso em 5 abr 2003
6. A menção de marcas comerciais é permitida, desde que necessárias para identificar produtos mencionados no texto. Não serão aceitos artigos com propósito único de promoção comercial (*merchandising*).
7. Os conceitos e opiniões, informações de quaisquer natureza contidas nos trabalhos serão de responsabilidade exclusiva de seus autores.
8. A critério do Editor, os artigos poderão ou não ser publicados nas edições específicas correspondentes às pautas a que se refere o artigo.

9. Os originais de trabalhos não aceitos para publicação, não serão devolvidos ao autor.

CESSÃO DE DIREITOS AUTORAIS

Pelo presente instrumento, eu _____,
portador do RG n° _____ e do CPF/MF n° _____, e
demais colaboradores, em conformidade com as normas para
publicação na revista **Cosmetics & Toiletries Brasil**, por meio
deste documento, vimos ceder e autorizar a transferência de todos os
direitos autorais do artigo científico descrito em favor da Tecnopress
Editora Ltda.

Artigo: _____

_____, ____ de _____ de 200_

Assinatura

TECOPRESS Editora Ltda.

Rua Álvaro de Menezes 74 • 04007-020 São Paulo SP • Brasil • Telefone (11) 3884-8756 • Fax (11) 3887-8271
Website: www.tecnopress-editora.com.br E-mail: antonio@tecnopress-editora.com.br