

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DE LISBOA



**Regulamentação da nanotecnologia aplicada aos protetores solares: segurança do
consumidor**

André Filipe Alberto de Sousa

Dissertação de Mestrado

Mestrado em Regulação e Avaliação de Medicamentos e Produtos de Saúde

2015

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DE LISBOA



**Regulamentação da nanotecnologia aplicada aos protetores solares: segurança do
consumidor**

André Filipe Alberto de Sousa

**Dissertação de Mestrado orientada pela Professora Helena Margarida Oliveira
Marques Ribeiro**

Dissertação co-orientada pela Engenheira Ana Maria Couras

Mestrado em Regulação e Avaliação de Medicamentos e Produtos de Saúde

Lisboa, 2015

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, quero agradecer aos meus pais por tudo: por fazerem de mim a pessoa que sou, por me proporcionarem tudo o que um filho pode desejar, por todas as horas de paciência e amor, e por me ensinarem que o difícil não é viver, mas sim saber viver. Obrigado por me ensinarem a saber viver!

À Professora Helena Ribeiro e à Engenheira Ana Couras pela paciência, sabedoria, conselhos e orientação, sem os quais esta monografia não seria possível.

Ao Nuno por apoiar todas as minhas escolhas, apresentar-me várias opções e fazer-me sentir que, o que quer que escolha, escolherei bem.

À minha amiga Rute, que caminhou comigo nesta jornada, e que caminhou comigo os últimos 11 anos, sempre com amizade, paciência, incentivo e a certeza que viemos para ficar.

Por último, agradeço a mim, por fazer sempre os possíveis e impossíveis para perseguir os meus objetivos, e por ter sido sempre capaz de não desistir, mesmo quando era isso que me apetecia.

RESUMO

Protetores Solares são considerados produtos cosméticos pelo Regulamento (CE) N.º 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de Novembro de 2009 relativo aos produtos cosméticos. São produtos com um enquadramento legislativo adequado, mas que, inevitavelmente estão em constante desenvolvimento, com o objetivo de comercializar produtos eficazes, seguros e apelativos ao consumidor com características que garantam o cumprimento das reivindicações constantes na rotulagem.

Como resultado deste desenvolvimento tecnológico, a nanotecnologia foi incluída nos processos de fabrico dos protetores solares com alguma celeridade e por vários fabricantes, exigindo às Autoridades Reguladoras agilidade no processo de adaptação regulamentar a esta tecnologia. Tornou-se necessário definir requisitos essenciais, e claramente uma tecnologia com este grau de complexidade traz grandes implicações no que respeita metodologias de controlo de qualidade.

Ainda assim, os nanomateriais têm sido bastante estudados e materiais como o dióxido de titânio e óxido de zinco apresentam diversos estudos que os suportam como seguros para uso em protetores solares. Ao contrário, materiais como o bemotrizinol e bisotrizol não possuem tanta literatura científica que suporte o seu uso e inclusão em protectores solares mas, ainda assim, também são empregues em formulações cosméticas.

À data da redação desta monografia todos estes materiais são usados na forma nano, sem que a sua utilização esteja expressa em lista positiva apropriada. O único filtro autorizado para utilização como nanomaterial é o tris-bifenil triazina, constando numa lista positiva, em anexo ao Regulamento supramencionado.

No que respeita à rotulagem dos protetores solares existe um conjunto de requisitos que devem ser preenchidos para que se observe conformidade, tanto para os produtos cosméticos como para os protectores solares: para formulações contendo nanomateriais, a única exigência é que a palavra «nano» conste adjacente ao referido ingrediente.

Palavras-chave: Protetor solar, nanomaterial, dióxido de titânio, óxido de zinco, bisotrizol, bemotrizinol, tris-bifenil triazina.

ABSTRACT

Sunscreens are considered cosmetics products by Regulation (EC) N.º 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products. These products have an adequate regulatory framework but, inevitably are on constant development, with the purpose of attaining effective, safe and appealing products to the consumer, ensuring compliance with the claims stated in the label.

In what concerns this technological development, nanotechnology has been included by several manufacturers in the sunscreen manufacturing processes, in a fast-passed fashion, demanding the Regulatory Authorities to define essential requirements in a timely manner. It has become urgent to define essential requirements and, clearly a technology with such complexity brings major implications in what concerns quality control methodologies.

Nevertheless, nanomaterials have been widely studied and materials such as titanium dioxide and zinc oxide show numerous studies supporting their safety for use in sunscreens products. On the other hand, materials as bemotrizinole and bisoctrizol do not have many studies supporting its inclusion in sunscreen products but, still, are used in cosmetic formulations.

On today's date, all these materials are used in the nano form without a legally binding authorization, stated in the appropriate annex of the Regulation. The only UV filter authorized for use as a nanomaterial is tris-biphenil triazine, included in a positive list, in the appropriate annex of the Regulation 1223/2009.

In what concerns the labeling of sunscreens products, there is a certain number of requirements that must be fulfilled in order to be in compliance, both for cosmetic products and sunscreen products: for formulations including nanomaterials, the only requirement is that the word «nano» appears next to the ingredient.

Keywords: Sunscreen, nanomaterial, titanium dioxide, zinc oxide, bisoctrizol, bemotrizinole, tris-biphenil triazine.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	8
ÍNDICE DE TABELAS.....	9
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	10
INTRODUÇÃO.....	11
PROTETORES SOLARES.....	15
ENQUADRAMENTO REGULAMENTAR EUROPEU DE PRODUTOS COSMÉTICOS.....	18
ENQUADRAMENTO REGULAMENTAR BRASILEIRO DE PRODUTOS COSMÉTICOS	22
ENQUADRAMENTO REGULAMENTAR NORTE-AMERICANO DE PRODUTOS COSMÉTICOS	23
ROTULAGEM DE PRODUTOS COSMÉTICOS	26
EFICÁCIA DE PRODUTOS COSMÉTICOS	29
SEGURANÇA DE PRODUTOS COSMÉTICOS.....	34
NANOTECNOLOGIA E PROTETORES SOLARES.....	40
DIÓXIDO DE TITÂNIO	49
ÓXIDO DE ZINCO	55
BISOTRIZOL	60
BEMOTRIZINOL	64
TRIS-BIFENIL TRIAZINA	68
VIGILÂNCIA DE MERCADO.....	71
CONSIDERAÇÕES FINAIS	77
BIBLIOGRAFIA	79

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Mercado de Cosméticos 2004-2011 (2)	12
Figura 2: Mercado de cosméticos 2004-2011 (2)	13
Figura 3: Classificação dos filtros solares usados. Adaptado de (5).....	16
Figura 4: Símbolo de "Período após abertura.....	28
Figura 5: Símbolo de "Data de durabilidade mínima	28
Figura 6: Símbolo de inclusão obrigatória UVA (15)	30
Figura 7: Exemplo de um rótulo usado nos medicamentos de venda livre nos EUA. (17)	33
Figura 8: Valor da nanotecnologia, desde 2004 até 2015, em milhões de dólares. (21).....	41
Figura 9: Espectro de proteção dos diferentes filtros UV. (60)	69
Figura 10: Relação entre produtos conformes e não conformes os diplomas. (61).....	72
Figura 11: Não conformidades identificadas na campanha, de acordo com o diploma em causa. (61)	73
Figura 12: Classificação descritiva das não conformidades. (61).....	74
Figura 13: Classificação descritiva das não conformidades. (61).....	75

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Nanoestruturas usadas em protetores solares, adaptado de (25)44

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

INE – Instituto Nacional de Estatística

UV – Ultravioleta

FDA – Food and Drug Administration

FPS – Sun Protection Factor

OTC – Over The Counter

GRASE – Generally Recognized as Safe and Effective

FPS – Fator de Proteção Solar

INCI – International Nomenclature of Cosmetic Ingredients

CI – Colour Index

SCCS – Scientific Committee on Consumer Safety

SCCNFP – Scientific Committee on Cosmetic Products and Non Food Products

Regulamento – Regulamento (CE) N.º 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de Novembro de 2009 relativo aos produtos cosméticos

Recomendação – Recomendação da Comissão de 22 de Setembro de 2006 relativa à eficácia e às propriedades reivindicadas dos protetores solares

INTRODUÇÃO

Entende-se por Produto Cosmético qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as partes externas do corpo humano (epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou com os dentes e as mucosas bucais, tendo em vista, exclusiva ou principalmente, limpá-los, perfumá-los, modificar-lhes o aspeto, protegê-los, mantê-los em bom estado ou corrigir os odores corporais. (1)

Os produtos cosméticos disponibilizados no mercado devem ser seguros para a saúde humana e devem estar em conformidade com a apresentação, rotulagem, instruções de utilização e eliminação. (1)

Segundo os últimos dados disponíveis do INE (relativos a 2011), o mercado português dos produtos cosméticos, gerado pelo comércio a retalho de produtos cosméticos e de higiene corporal em farmácias e pelas atividades em salões de cabeleireiros, ronda os 900 milhões de euros. Este valor resulta de um crescimento médio anual de 3% nos últimos 8 anos. (2) O gráfico abaixo indicado retrata esta situação (Figura n.º1)

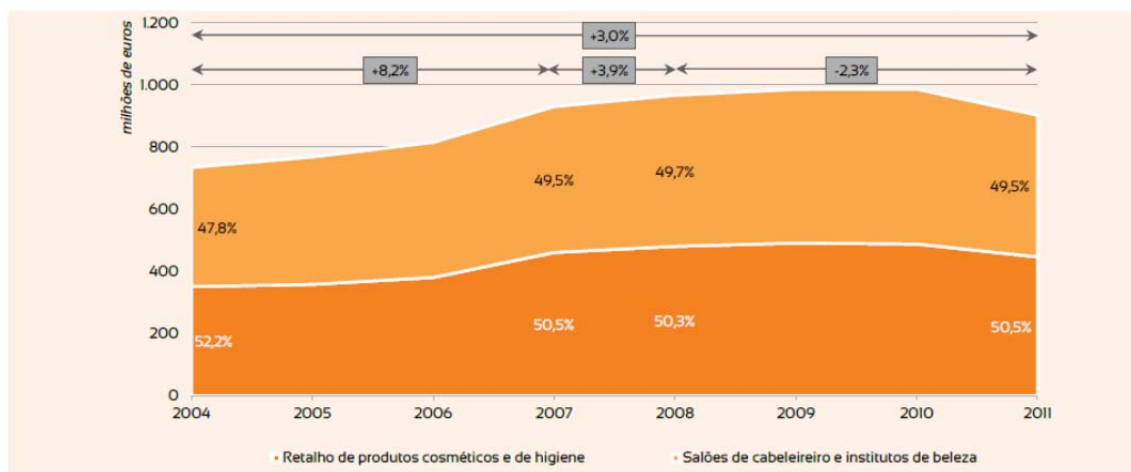


FIGURA 1: MERCADO DE COSMÉTICOS 2004-2011 (2)

O comércio mundial de produtos cosméticos ronda atualmente os 60 mil milhões de euros, 41% dos quais associados a produtos de maquilhagem, tratamento e/ou proteção da pele, 21% a perfumes e águas-de-colónia, 16% a produtos para cabelos, 12% a sabões e os restantes 10% a produtos para fins específicos. (2) O gráfico seguinte suporta o Brasil, em paralelo com alguns países do continente asiático, como um país de grande foco na comercialização dos produtos cosméticos. (Figura n.º2)

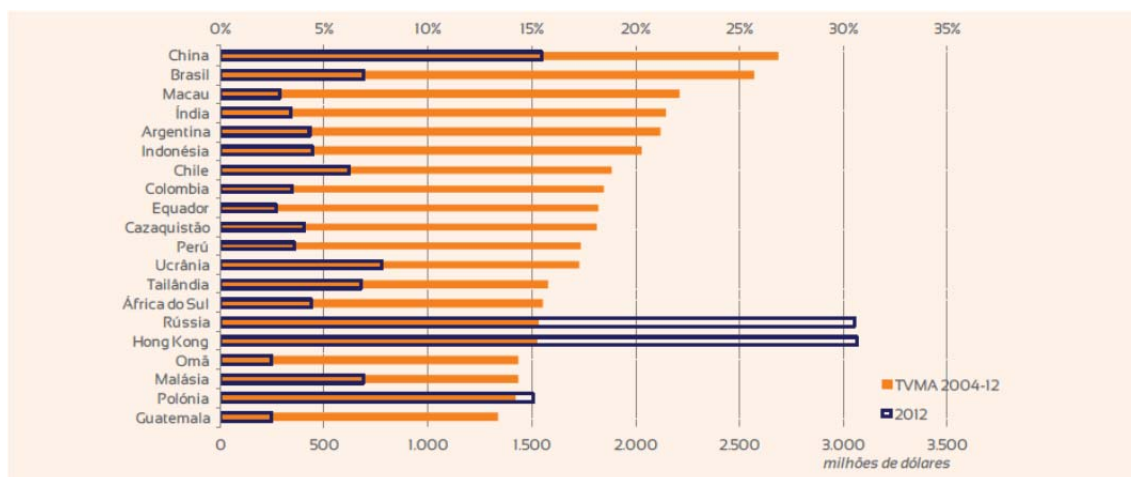


FIGURA 2: MERCADO DE COSMÉTICOS 2004-2011 (2)

Esta é por isso uma área sujeita a grande procura por parte de consumidores, cada vez mais informados e com uma maior exigência em termos de transparência no que se refere tanto aos ingredientes utilizados nos produtos cosméticos, como às alegações sobre estes mesmos produtos.

Com esta dissertação pretende-se focar o objeto de estudo nos protetores solares e no uso da nanotecnologia nestes produtos. Essencialmente procura-se entender as realidades regulamentares da Europa, Brasil e Estados Unidos da América, no que respeita à utilização de protetores solares com nanopartículas. Por um lado, é perceptível pelos dados atrás referidos que o Brasil é um país com grande foco em produtos cosméticos; pela localização geográfica deste país e hábitos socioculturais, faz sentido que os protetores solares sejam produtos vastamente consumidos e que as companhias procurem trazer produtos com tecnologias inovadoras. No que se refere aos EUA, pretende-se perceber qual o enquadramento destes produtos, principalmente porque são

legalmente classificados como medicamentos de venda livre. Efetivamente existe uma diferente classificação, quando se refere a Europa e Brasil, por oposição aos EUA, pelo que pretende-se também perceber quais as diferenças mais significativas.

A realidade regulamentar existe, mas pretende-se uma análise de forma a perceber a real aplicação no âmbito desta nova tecnologia. Para além desta questão regulamentar, também se pretende perceber de que forma esta nova tecnologia se traduz na rotulagem: o consumidor depara-se perante uma nova tecnologia e é expectável que existam imposições adicionais apostas no rótulo de um protetor solar.

PROTETORES SOLARES

Protetor solar é qualquer preparação (tal como: óleos, geles, pulverizadores, cremes, loções) destinada a entrar em contacto com a pele humana, com o intuito exclusivo ou principal de proteção contra a radiação UV, absorvendo, dispersando ou refletindo a radiação. De acordo com a atual redação do Regulamento dos Cosméticos, os protetores solares são considerados produtos cosméticos. (1) (3) A utilização destes produtos é importante na medida em que sem eles, a proteção contra a radiação UV, alterações celulares e patologias associadas não é possível. Para que se possa utilizar estes produtos de uma forma segura é preciso escolher um protetor que seja eficaz e adequado ao tipo de pele, estilo de vida e necessidades estéticas.

Com esta premissa, é importante perceber quais os mecanismos de proteção existentes contra a radiação UV. A radiação pode ser bloqueada por absorção ou por reflexão/dispersão: conforme o seu mecanismo, os agentes protetores são divididos em físicos ou químicos.

Protetores físicos são minerais finamente pulverizados, sendo os mais comuns o óxido de zinco e o dióxido de titânio. Estes bloqueiam a radiação UV principalmente por reflexão/dispersão dos raios. São insolúveis em condições normais e minimamente absorvidos pela pele. Como tal, são fáceis de remover da pele e exigem aplicações frequentes. Esta característica física origina protetores com formas galénicas muito espessas e que deixam um aspeto mate na pele, após aplicação. Esta característica foi contornada com a aplicação da nanotecnologia às partículas responsáveis pela proteção contra a radiação UV. (4) (5)

Protetores químicos atuam principalmente através da absorção da radiação UV. Contêm substâncias químicas capazes de reduzir a penetração da radiação UV na pele, através da sua absorção e posterior dissipação de energia sob a forma de energia térmica. A

maioria são químicos sintéticos solúveis em óleo e/ou água. Muitos são absorvidos pela pele e, possivelmente, através da circulação sanguínea, exigindo ensaios de segurança mais minuciosos e completos. Alguns também se degradam quando em contacto com a radiação UV e/ou interagem com outros ingredientes dos protetores solares. (4) (5)

Abaixo, apresenta-se uma tabela que resume as diferentes classes de filtros solares usadas, bem como a sua classificação quanto à natureza física e química da partícula. (Figura n.º3)

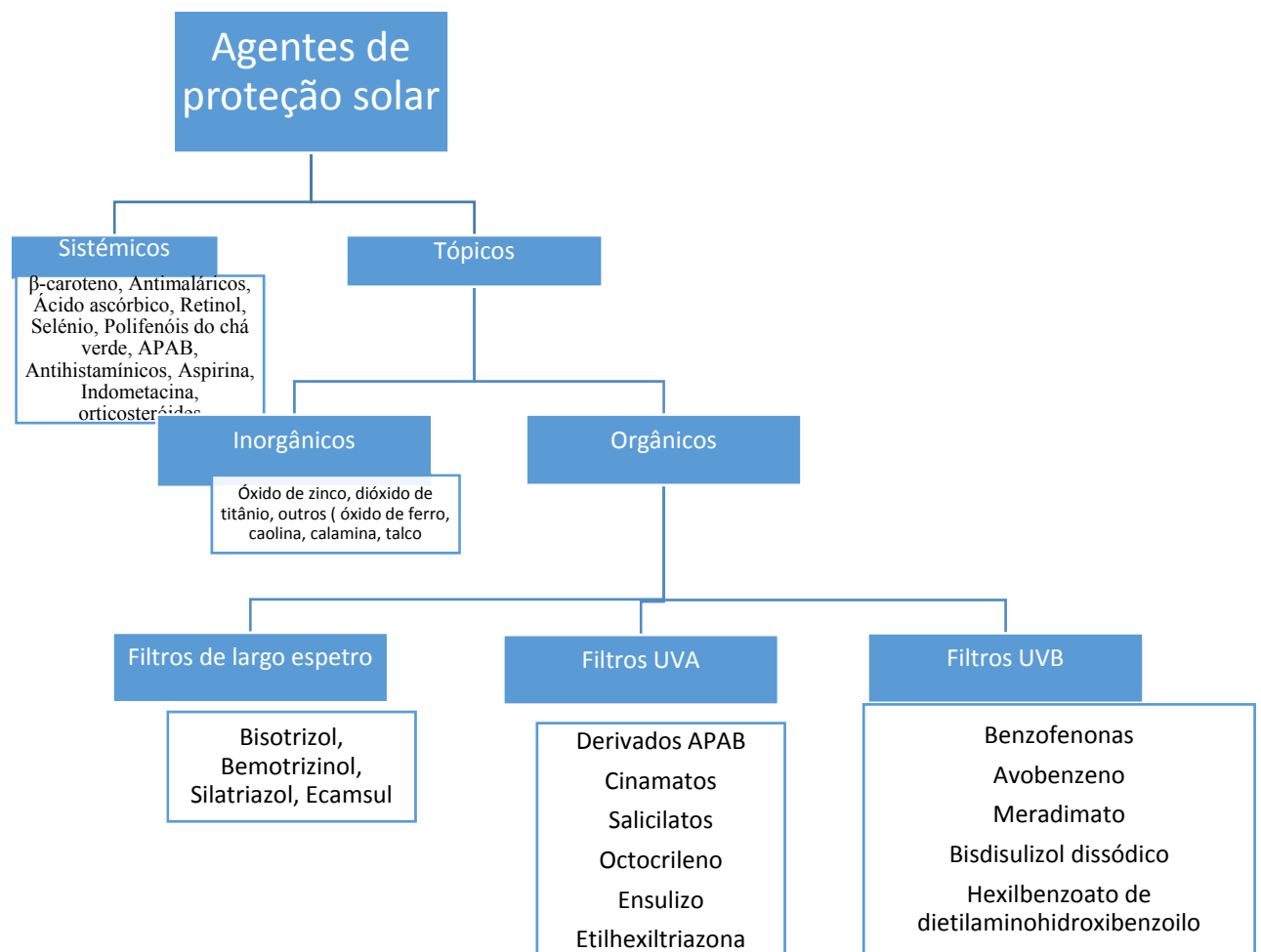


FIGURA 3: CLASSIFICAÇÃO DOS FILTROS SOLARES USADOS. ADAPTADO DE (5)

No que se refere a radiação UV, podem-se identificar 3 tipos: UVA (comprimento de onda 320-400nm), UVB (comprimento de onda 290-320nm) e UVC (comprimento de onda 100-280nm). A radiação UVC é quase completamente absorvida pela camada de ozono e não atinge a superfície da Terra. A radiação UVB pode causar queimadura solar, mas o seu efeito é relativamente suave, já que cerca de 90% da radiação fica retida na epiderme e não atinge a derme. A radiação UVA atinge a derme e provoca efeitos negativos na geração de rugas, lesões cutâneas e no sistema imunitário. (3) (4)

Os protetores solares variam no que toca à gama de radiação UV que protegem: o óxido de zinco bloqueia a radiação ao longo de toda a gama UVA e UVB, o dióxido de titânio protege da radiação UVB e parte da UVA.

No que toca às características físicas, a solubilidade é um fator que afeta a compatibilidade dos agentes protetores solares com alguns veículos, assim como a sua interação com a pele. Por exemplo, protetores solares solúveis em óleo podem penetrar mais facilmente na pele, devido à permeação cutânea. Este facto poderá, por um lado, poderá aumentar o risco de efeitos secundários pela maior penetração da formulação e, por outro, poderá prolongar o tempo de protecção, já que a afinidade entre a formulação e as camadas envolventes é maior, e isso conduzirá a maior tempo de interação entre todos os componentes. Protetores solares solúveis em água podem ser úteis em protetores específicos para peles acneicas, que exigem cosméticos pouco oleosos e não comedogénicos. Protetores insolúveis maioritariamente atuam como protetores físicos, por reflexão/dispersão da radiação. (4)

ENQUADRAMENTO REGULAMENTAR EUROPEU DE PRODUTOS COSMÉTICOS

A colocação de produtos cosméticos no mercado europeu deve obedecer aos requisitos estabelecidos pelo Regulamento (CE) N.º 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de Novembro de 2009, relativo aos produtos cosméticos, e suas atualizações, disposições do Decreto-Lei 189/2008 de 24 de Setembro, ou seja os artigos 10.º, 20.º, 22.º, 23.º, 24.º, 25.º, 29.º, 30.º e normas sancionatórias constantes na Lei 51/2014.

O Regulamento (CE) N.º 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de Novembro de 2009 relativo aos produtos cosméticos veio reformular a Diretiva 76/768/CE, que visava a aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes aos produtos cosméticos e cujos principais objetivos englobavam salvaguardar a Saúde Pública e assegurar a livre circulação dos Produtos Cosméticos, implicando uma vigilância do mercado. Em termos históricos, esta diretiva redigida em 1976 vigorou até 2013 sendo que todos os Estados-Membros foram obrigados a transpô-la para o direito nacional, sendo este um processo lento e com algumas incoerências. Em 2013, em virtude da necessidade de uma melhor harmonização entre os 27 Estados-Membros, adotou-se, o Regulamento, um ato legislativo único para todo o território Europeu, e que tem aplicação direta e simultânea em todos os Estados Membros. (6)

Como principais objetivos do Regulamento podemos referir a necessidade de eliminar, através da codificação e simplificação, as incoerências jurídicas e quaisquer ambiguidades, impondo normas claras e circunstanciadas, não sujeitas a transposições divergentes pelos Estados-Membros e com aplicação simultânea dos requisitos jurídicos em toda a Comunidade.

Impõe-se a determinação de uma Pessoa Responsável, encarregue de acompanhar o ciclo de vida do Produto Cosmético não só desde a preparação do ficheiro de informação do produto e relatório de segurança, bem como durante todo o seu ciclo de vida no mercado. Também os distribuidores têm que obedecer a um conjunto de normas para que se observem as Boas Práticas de Fabrico. O Regulamento não prevê um conjunto de Boas Práticas de Distribuição, sendo que os distribuidores deverão funcionar de acordo com as suas melhores práticas, individualmente estabelecidas. (1)

Para além destas alterações, a aplicação do Regulamento vem estabelecer a obrigatoriedade dos fabricantes conduzirem todo o processo segundo requisitos específicos, introduzindo a necessidade de preparar um relatório de segurança, anterior à colocação do Produto Cosmético no mercado. (7)

Ao mesmo tempo que mantinha inalterados os elevados requisitos de segurança dos produtos cosméticos, as proibições aos testes em animais e a definição de produto cosmético, a Comissão Europeia e o Parlamento Europeu pretendiam com este Regulamento reforçar a informação e a segurança dos cosméticos contendo nanopartículas e/ou nanomateriais, reforçar a proibição de utilização de ingredientes carcinogénicos, mutagénicos ou tóxicos para a reprodução, detetar e combater a contrafação de produtos cosméticos, proteger as populações de risco (crianças, grávidas e idosos), proibir os desreguladores endócrinos, diminuir barreiras administrativas à livre circulação de produtos, criar um procedimento centralizado de registo *online* e eliminar a necessidade de transposição. (6)

Assim sendo, tanto o Regulamento como a Diretiva têm em comum as ideias gerais de que os cosméticos devem ser seguros, as pessoas responsáveis devem estar em posição de demonstrar a segurança dos produtos a seu cargo, deve ser disponibilizada informação acerca dos produtos aos consumidores e todos os produtos seguros que cumpram as exigências da legislação europeia podem ter acesso igual e imediato ao mercado europeu e devem poder circular livremente na União Europeia.

No que respeita aos protetores solares, como já foi visto, estes produtos são considerados cosméticos. Existe um anexo específico no Regulamento, nomeadamente, o Anexo VI, onde estão incluídos todas as substâncias atualmente autorizadas a ser usadas como filtros para radiações UV pela Comissão Europeia, após decisão positiva emitida pela mesma. (1)

Sempre que existe alguma questão pertinente, ou pedido de avaliação para inclusão de uma nova substância no referido anexo, é necessário recorrer ao Comité da Comissão Europeia: o Comité Científico para a Segurança do Consumidor. Este Comité, após receção do pedido de parecer sobre uma determinada substância, realiza uma investigação e avaliação criteriosa, que inclui um conjunto de estudos: especificações físico-químicas, funções e uso, avaliação toxicológica (toxicidade aguda, oral, dérmica e inalatória, irritação da pele e membranas mucosas, sensibilização cutânea, absorção dérmica/percutânea, estudos de toxicidade repetida, mutagenicidade, genotoxicidade, carcinogenicidade, foto-carcinogenicidade, toxicidade reprodutiva, toxicocinética, toxicidade foto-induzida, dados em humanos, avaliação da segurança em humanos para determinação da margem de segurança). (8)

Salienta-se que o parecer emitido por este Comité não tem um carácter vinculativo e de aplicação legal obrigatória. Como tal, a emissão de um parecer positivo por este Comité não permite a utilização de uma substância enquanto esta não constar no Anexo VI do Regulamento. Para tal, é necessário que estes pareceres sejam considerados aquando de uma revisão legislativa e sejam incluídos na redação do Regulamento.

Também se deve ter em conta a norma EN ISO 24443:2012 Cosmetics – Sun protection test methods – *In vitro* determination of sunscreen UVA photoprotection. Este método é considerado como referência dentro da União Europeia, e a Cosmetics Europe recomenda que todos os fabricantes usem este método padrão para determinar o Fator de Proteção UVA.

Para determinação da resistência à água, a Cosmetics Europe publicou em 2005 um conjunto de guidelines para avaliação da resistência à água do protector solar, e este

método é amplamente aceite e usado pelos fabricantes para avaliar esta característica nos produtos. (9)

ENQUADRAMENTO REGULAMENTAR BRASILEIRO DE PRODUTOS COSMÉTICOS

No Brasil existe um Regulamento que legisla os protetores solares. O Regulamento Técnico Mercosul sobre Protetores Solares em Cosméticos é um documento que pretende estabelecer as definições, requisitos técnicos, critérios de rotulagem e métodos de avaliação de eficácia relacionados com protetores solares, tendo sempre em vista a fácil e informada escolha do consumidor. (10)

Neste documento define-se protetor solar como qualquer preparação cosmética destinada a entrar em contacto com a pele e lábios, com a finalidade exclusiva ou principal de protegê-la contra a radiação UVB e UVA, absorvendo, dispersando ou refletindo a radiação.

Para além de definir um conjunto de conceitos que auxiliam à boa determinação da eficácia e segurança do cosmético, nomeadamente Dose Mínima Eritematosa, Fator de Proteção Solar, Fator de Proteção UVA, definem também as metodologias adequadas e mais indicadas para determinação do Fator de Proteção Solar, Determinação da Resistência à Água e Nível de Proteção.

É interessante reparar que desde 2012, o Regulamento Brasileiro refere que os ensaios devem ser feitos exclusivamente *in vivo*, e define que as metodologias a utilizar devem ser as autorizadas pela FDA ou pela COLIPA. (10)

Igualmente importantes são os requisitos mínimos estabelecidos por este documento, nomeadamente a necessidade de um Fator de Proteção Solar de 6 ou superior, Fator de Proteção Solar contra UVA com um valor correspondente a 1/3 do valor de Fator de Proteção Solar declarado na rotulagem e grau de proteção contra a água e/ou suor comprovado pelas metodologias acima referidas.

ENQUADRAMENTO REGULAMENTAR NORTE-AMERICANO DE PRODUTOS COSMÉTICOS

Nos Estados Unidos da América, o panorama regulamentar dos protetores solares é diferente do vigente na Europa e Brasil. Nos Estados Unidos um protetor solar é enquadrado nos medicamentos de venda livre pela autoridade Nacional. No Código dos Regulamentos Federais, Título 21 (Alimentos e Medicamentos), na parte 352 é possível encontrar todo o conteúdo referente a medicamentos protetores solares para venda livre. Este medicamentos seguem a premissa de que incluem substância ativas que são consideradas GRASE – Generally Recognized as Safe and Effective, e que possuem rotulagem e ensaio de FPS adequado e conforme. (11)

Neste Regulamento podem-se encontrar algumas considerações gerais, uma lista de ingredientes ativos passíveis de serem incorporados no protetor solar, com as respectivas concentrações máximas, e que proporcionem um Fator de Proteção Solar Superior a 2. Nesta lista encontram-se alguns dos materiais que serão alvo de discussão ao longo desta dissertação, nomeadamente dióxido de titânio e óxido de zinco. Este documento contempla também eventuais misturas de ingredientes ativos, em grupos bem definidos. (11)

Uma questão profundamente abordada por este Regulamento é a rotulagem; no entanto opta-se por desenvolvê-la num capítulo específico para este efeito.

Neste Regulamento consta uma metodologia para determinação do Fator de Proteção Solar, nomeadamente a preparação da solução padrão que serve de comparação ao protetor que se pretende analisar e instruções para escolha dos voluntários. É interessante reparar que, neste último caso, são dadas instruções bastante precisas no que se refere aos voluntários: devem ser indivíduos de pele clara, com fotótipos I, II e III, devem ser escolhidos de acordo com o seu historial médico, com particular ênfase

no historial de eventuais patologias dermatológicas, inspeção do local de aplicação, consentimento informado por parte do indivíduo, delimitação do local de aplicação, aplicação dos materiais de ensaio, período de espera, número de indivíduos, critérios de resposta e rejeição de dados de ensaio. (11) Efetivamente existe uma descrição, ainda que algo sumária, de como desenvolver um ensaio clínico para estes produtos.

Em Março de 2014, devido à queda de aprovações de ingredientes ativos para protetores solares, foi assinada a “Sunscreen Innovation Act”. Esta Lei pretende criar uma adenda à atual redação do Food, Drug and Cosmetic Act definindo uma metodologia mais concreta para revisão e aprovação de novos protetores solares, dando à FDA um ano para responder a pedidos de aprovação pendentes e dezoito meses para responder a novos pedidos. (12)

Para além desta adenda, é oportuno explicar o processo de submissão de uma nova substância ativa para uso em medicamentos não sujeitos a receita médica, como é o caso dos protetores solares: Time and Extent Application. O regulamento que legisla este procedimento cria um processo através do qual o requerente pode solicitar que uma dada substância ativa ou outro ingrediente seja adicionado a uma monografia OTC. Em primeiro lugar o requerente deve submeter um conjunto de informação sobre o tempo e extensão da comercialização, de acordo com o Código dos Regulamentos Federais, volume 21, segmento 330. Se esta informação for considerada elegível, a FDA publicará um ofício de elegibilidade no Registo Federal, solicitando ao requerente e a outras partes envolvidas, que submetam dados que demonstrem a segurança e eficácia da substância ativa sob processo de registo. Após avaliação dos dados submetidos, a FDA fará uma determinação inicial sobre o estado adequado para essa mesma substância ativa, isto é, se pode ser considerada GRASE para uso nos EUA. Caso seja, a FDA propõe uma adenda ou uma nova monografia OTC para incluir toda a informação submetida e avaliada, terminando o processo com a publicação de um regulamento que reflete eventuais comentários de opinião pública. No caso de a substância ativa não ser considerada GRASE, a FDA informa o requerente e outras partes interessadas, através de uma carta, que será tornada pública. De notar que este procedimento se aplica a substâncias sem comercialização e experiência de mercado prévia. (13)

Nestes procedimentos Time and Extent Application, o requerente deverá submeter um conjunto de informações à Autoridade, onde constem estudos não clínicos e clínicos de segurança, bem como estudos de eficácia. Os estudos não clínicos incluem estudos de toxicidade aguda dérmica, oral, irritação cutânea e ocular, genotoxicidade, fototoxicidade, fotocarcinogenicidade, farmacocinética, toxicidade subaguda/subcrónica oral e cutânea, estudos reprodutivos e de teratologia, e um estudo de carcinogenicidade dérmica ao longo da vida. No que se refere a estudos de segurança clínica, estão incluídos estudos de irritação, sensibilização, fototoxicidade e fotoalergenicidade, bem como estudos de distribuição e penetração em pele humana *in vitro*. (14)

Uma vez que estes estudos são realizados para serem incluídos num processo de registo, do qual resulta uma autorização de utilização, observa-se uma diferença para com o panorama Europeu. No entanto, em traços gerais, observa-se que tanto a Autoridade Americana, como o Comité Europeu privilegiam os mesmos parâmetros, e analisam fundamentalmente as mesmas questões.

ROTULAGEM DE PRODUTOS COSMÉTICOS

A rotulagem de qualquer produto cosmético está claramente definida no artigo n.º 19 do Regulamento, onde se refere a obrigatoriedade do recipiente e da embalagem dos cosméticos ostentarem em caracteres indeléveis, facilmente legíveis e visíveis. Considerando que os protetores solares são produtos cosméticos, existe um conjunto bem definido de requisitos a ter em conta aquando da preparação de um rótulo de um produto cosmético, nomeadamente:

- Nome ou a firma e o endereço da pessoa responsável. Sendo que estas informações poderão ser abreviadas na medida em que a abreviatura permita identificar essa pessoa e o seu endereço. No caso de serem indicados vários endereços, deve ser evidenciado aquele em que a pessoa responsável faculta um acesso fácil ao ficheiro de informações sobre o produto. Deve ser ainda indicado o país de origem dos produtos cosméticos importados;
- O conteúdo nominal no momento do acondicionamento, indicado em peso ou em volume, exceto para as embalagens que contenham menos de 5 g ou menos de 5 ml, para as amostras gratuitas e para as doses individuais; relativamente às pré-embalagens geralmente comercializadas por conjunto de unidades e para as quais a indicação do peso ou do volume não seja relevante, o conteúdo pode não ser indicado, desde que o número de unidades esteja referido na embalagem. Esta informação não é necessária se o número de unidades for fácil de determinar do exterior ou se o produto só for comercializado habitualmente por unidade; (1)
- A data até à qual o produto cosmético, armazenado em condições adequadas, continua a desempenhar a sua função e, em especial, se mantém conforme o disposto no artigo 3º, referente à segurança do produto cosmético (“data de durabilidade mínima”). A própria data ou a indicação do sítio onde figura na

embalagem é precedida do símbolo constante no ponto 3 do anexo VII (figura n.º4) ou da expressão: “A utilizar antes do final de...”. A data de durabilidade mínima deve ser claramente mencionada e ser composta pelo mês e o ano ou pelo dia, o mês e o ano, por esta ordem. Caso seja necessário, essas indicações são completadas pela indicação das condições cuja observância permite assegurar a durabilidade indicada. Não é obrigatória a indicação da data de durabilidade mínima nos produtos cosméticos cuja durabilidade mínima exceda 30 meses. Estes produtos devem indicar o período durante o qual o cosmético é seguro após a abertura e pode ser utilizado sem causar danos ao consumidor. Esta informação é indicada, exceto se o conceito de durabilidade após a abertura não for relevante, por um símbolo apropriado (figura n.º5);

- As precauções especiais de utilização, pelo menos as indicadas nos anexos III (substâncias sujeitas a restrições) e IV (corantes), e eventuais indicações sobre cuidados especiais a tomar em relação aos produtos cosméticos para utilização profissional; (1)
- O número de lote de fabrico ou a referência que permita identificar o produto cosmético. Em caso de impossibilidade prática devido às dimensões reduzidas dos produtos cosméticos, esta informação poderá figurar apenas na embalagem;
- Função do produto cosmético, salvo se esta decorrer claramente da respetiva apresentação;
- Uma lista completa de ingredientes, sendo que esta informação poderá figurar apenas na embalagem. A lista deve ser precedida do termo “ingredientes”. Para efeitos do presente artigo, um “ingrediente” significa qualquer substância ou mistura utilizadas intencionalmente durante o processo de fabrico do produto cosmético. No entanto, não são considerados ingredientes:
 - I. As impurezas existentes nas matérias-primas utilizadas;
 - II. As substâncias técnicas subsidiárias usadas na mistura mas não presentes no produto final. (1)
- Os compostos que sejam odoríferos e aromáticos e as respetivas matérias-primas são referidos pelos termos “parfum” ou “aroma”. Além disso, a presença de substâncias cuja menção seja obrigatória ao abrigo da coluna “outras” do anexo

III é indicada na lista de ingredientes para além dos termos “parfum” ou “aroma”. A lista de ingredientes deverá ser estabelecida por ordem decrescente do peso dos ingredientes no momento da sua incorporação no produto cosmético. Os ingredientes cuja concentração seja inferior a 1% podem ser mencionados, sem ordem especial, depois daqueles cuja concentração seja superior a 1%. Todos os ingredientes contidos sob a forma de nanomateriais devem ser claramente indicados na lista de ingredientes. A palavra “nano” entre parêntesis deverá figurar a seguir aos nomes destes ingredientes. Os corantes, com exceção dos corantes destinados à coloração capilar, podem ser mencionados, sem ordem especial, depois dos outros ingredientes cosméticos. No que se refere aos produtos cosméticos decorativos comercializados em diversos tons, podem ser mencionados todos os corantes utilizados nessa gama, com exceção dos corantes utilizados em coloração capilar, na condição de se acrescentarem os termos “pode conter” ou o símbolo “+/-“. Se for esse o caso, é utilizada a nomenclatura CI (Colour Index). (1)



FIGURA 4: SÍMBOLO DE "PERÍODO APÓS ABERTURA"

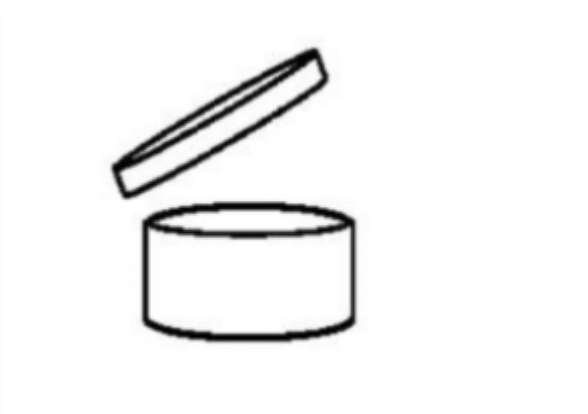


FIGURA 5: SÍMBOLO DE "DATA DE DURABILIDADE MÍNIMA"

EFICÁCIA DE PRODUTOS COSMÉTICOS

No que toca à eficácia dos produtos cosméticos, há que ter em conta que as reivindicações feitas sobre a mesma estão legisladas e orientadas, e pretende-se uma grande transparência neste processo. Isto só é possível devido à existência do Regulamento (UE) No 655/2013 de 10 de Julho de 2013, que estabelece critérios comuns para justificação das alegações relativas a produtos cosméticos. Neste documento são definidos critérios comuns como a conformidade legal, veracidade, sustentação de prova, honestidade, imparcialidade e tomada de decisão informada. (15)

No sentido de uma maior uniformização e harmonização, e também para permitir uma tomada de decisão mais consciente e informada, a Comissão Europeia emitiu um documento, a Recomendação da Comissão de 22 de Setembro de 2006, relativa à eficácia e às propriedades reivindicadas dos protetores solares (3), que em momento nenhum substitui os pontos referidos no parágrafo anterior e define claramente as alegações que não podem ser feitas em relação aos protetores solares. Para além disso, explicita as precauções que se devem observar aquando da aplicação do produto e definem um padrão mínimo de eficácia para os protetores solares, no sentido de assegurar um nível elevado de proteção da saúde pública. (3)

Os produtos deverão incluir proteção contra todas as gamas de radiação UV perigosas, as indicações de eficácia deverão ser claras, com conteúdo e baseadas em critérios standardizados e reprodutíveis, e os rótulos e reivindicações deverão fornecer informação suficiente para ajudar os consumidores a escolher o produto correto e a aplicá-lo de forma correta. (1) (3) (15)

Esta Recomendação (3) conseguiu, de forma faseada, que se atingisse um maior entendimento e clareza nas embalagens dos protetores solares. Salientam-se os seguintes:

- Alegações como “ecrã total” ou “100% de proteção” não devem ser usadas;
- Ausência de reaplicar o produto em qualquer circunstância;
- Os protetores devem conter advertências que não asseguram 100% da proteção, assim como incluir informações sobre cuidados a ter para além da sua utilização;
- Termos estandardizados como proteção “baixa”, “média”, “alta” e “muito alta” devem ser acompanhados pelo valor correspondente de FPS, para facilitar e apoiar a escolha do protetor mais adequado;
- Incluir instruções de utilização que suportem as reivindicações relativas à eficácia do protetor, como por exemplo, “Aplique o protetor solar antes da exposição solar” e “Repita a aplicação frequentemente para manter a proteção, nomeadamente depois de transpirar, de nadar ou de se secar”;
- Devem conter informações sobre a quantidade a aplicar, sob a forma de um pictograma, e uma explicação dos eventuais riscos caso a quantidade mínima aplicada não seja a recomendada;
- Melhor indicação da proteção UVA, uma vez que, como já foi explicado, esta é a radiação que efetivamente mais lesões provoca. Esta indicação resultou na criação de um símbolo, indicando a quantidade mínima de proteção contra radiação UVA (Figura n.º4)

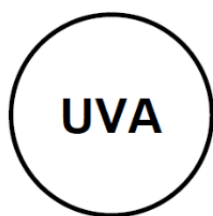


FIGURA 6: SÍMBOLO DE INCLUSÃO OBRIGATÓRIA UVA (15)

Os produtores de protetores solares tiveram oportunidade de, faseadamente, introduzir ou reformular a rotulagem dos produtos, de modo a assegurar a conformidade com a Recomendação. Entre 2007 e 2008 todos os rótulos de protetores solares que alegavam proteger da radiação UVA deveriam ter este símbolo aposto.

Para além deste símbolo, a Comissão Europeia lançou em paralelo uma campanha de consciencialização sobre a escolha do protetor, alertando mais uma vez para a escolha de um produto que protegesse contra a radiação UVA e UVB e que explique a metodologia de aplicação dos produtos. Esta campanha foi adotada pelos Estados Membros, de uma forma voluntária, e decorreu durante o ano de 2007 para alertar para estas mudanças e para comportamentos de risco aquando da exposição solar.

Em relação ao Brasil, no que respeita à rotulagem dos protetores solares, também existe um conjunto de regras que devem ser observadas, tanto no acondicionamento primário como secundário. Em relação ao FPS, este deve constar em ambos os acondicionamentos sob a forma de um número inteiro, precedido da sigla “FPS” ou “Fator de Proteção Solar”. Também a Denominação da Categoria de Proteção deve surgir na embalagem, referindo-se este conceito à proteção oferecida pelo protetor solar contra radiação UVB e UVA.

Em relação às alegações constantes no rótulo, não deve constar informação que transmita ao consumidor a ideia de 100% de proteção contra a radiação UV, a possibilidade de não reaplicar o produto em quaisquer circunstâncias ou denominações que induzam a uma proteção total ou bloqueio da radiação solar. (10)

Existem também algumas frases de menção obrigatória no rótulo de um protetor solar, nomeadamente, “É necessária a reaplicação do produto para manter a sua efetividade”, “Ajuda a prevenir as queimaduras solares”, “Para crianças menores de 6 (seis) meses, consultar um médico”, “Este produto não oferece nenhuma proteção contra a insolação”, “Evite exposição prolongada das crianças ao sol”, “Aplique abundantemente antes da exposição ao sol”, “Se a quantidade aplicada não for adequada, o nível de proteção será significativamente reduzido” e “Reaplicar sempre, após sudorese intensa, nadar ou banhar-se, secar-se com toalha e durante a exposição ao sol”. (10)

No que respeita os EUA uma vez que se trata de um medicamento de venda livre, espera-se uma regulamentação mais restrita, quando comparando com um produto cosmético. Assim sendo, podem-se considerar os seguintes requisitos:

- Declaração de identidade – A rotulagem do produto inclui o nome do medicamento e identifica o produto como protetor solar;
- Indicações – O rótulo do produto declara, debaixo do título “Usos” a frase “Ajuda a prevenir a queimadura solar” e “Um FPS mais elevado proporciona maior proteção solar”;
- Se o protetor solar provar a sua resistência à água, através de metodologias adequadas poderá incluir a frase “Mantém o FPS após 40/80 minutos de atividade na água/transpiração” conforme o grau de resistência efetivo;
- Conforme o FPS, pode ser incluída uma menção relativa ao grau de proteção que o protetor solar proporciona.
- Avisos – deverão incluir as seguintes declarações “Quando utilizar este produto, afastar dos olhos; enxaguar para remover”, “Deixe de usar e contacte um médico se surgir e permanecer algum eczema ou irritação”.
- Indicações – Incluir declarações padrão de forma de aplicação do protetor solar, sempre referenciando a necessidade de aplicação antes e durante a exposição solar, de uma forma frequente.
- Crianças com menos de 6 meses de idade – “Questionar o médico”.

O Regulamento apresenta também algumas situações em que é possível resumir estas frases, sem que o seu conteúdo se perca. Igualmente, também apresenta indicações para a ordenação dos ingredientes, no caso de misturas de diferentes ingredientes ativos para proteção solar. Fica de seguida um exemplo do rótulo padrão autorizado nos EUA (Figura n.º5).

**Sunscreen Labeling
According to
2011 Final Rule**

If used as directed with other sun protection measures, this product reduces the risk of skin cancer and early skin aging, as well as helps prevent sunburn.

Only products labeled with both "Broad Spectrum" AND SPF15 or higher have been shown to provide all these benefits.



Drug Facts

Active Ingredients	Purpose
Avobenzone 3% Homosalate 10% Octyl methoxycinnamate 7.6%	Sunscreen

Uses

- helps prevent sunburn
- if used as directed with other sun protection measures (see *Directions*), decreases the risk of skin cancer and early skin aging caused by the sun

Warnings

For external use only

Do not use on damaged or broken skin

When using this product keep out of eyes. Rinse with water to remove.

Stop use and ask a doctor if rash occurs

Keep out of reach of children. If product is swallowed, get medical help or contact a Poison Control Center right away.

Directions

- apply liberally 15 minutes before sun exposure
- reapply:
 - after 40 minutes of swimming or sweating
 - immediately after towel drying
 - at least every 2 hours
- **Sun Protection Measures.** Spending time in the sun increases your risk of skin cancer and early skin aging. To decrease this risk, regularly use a sunscreen with a broad spectrum SPF of 15 or higher and other sun protection measures including:
 - limit time in the sun, especially from 10 a.m. – 2 p.m.
 - wear long-sleeve shirts, pants, hats, and sunglasses
 - children under 6 months: Ask a doctor

Inactive ingredients

aloe extract, barium sulfate, benzyl alcohol, carbomer, dimethicone, disodium EDTA, jojoba oil, methylparaben, octadecene/MA copolymer, polyglyceryl-3 distearate, phenethyl alcohol, propylparaben, sorbitan isostearate, sorbitol, stearic acid, tocopherol (vitamin E), triethanolamine, water

Other information

- protect this product from excessive heat and direct sun

Questions or comments?

Call toll free 1-800-XXX-XXXX

FIGURA 7: EXEMPLO DE UM RÓTULO USADO NOS MEDICAMENTOS DE VENDA LIVRE NOS EUA. (17)

SEGURANÇA DE PRODUTOS COSMÉTICOS

No capítulo da segurança, e de acordo com o artigo 3º, os produtos cosméticos disponibilizados no mercado devem ser seguros para a saúde humana quando usados em condições de utilização normais ou razoavelmente previsíveis, tendo em conta, nomeadamente, o seguinte:

- A apresentação, incluindo a conformidade com a Diretiva 87/357/CE;
- A rotulagem;
- As instruções de utilização e de eliminação;
- Qualquer outra indicação ou informação prestada pela pessoa responsável. (1)

Assim sendo, antes da introdução de um produto cosmético no mercado, é elaborado o Relatório de Segurança do Produto Cosmético, parte integrante do Ficheiro de Informação sobre o Produto: o cosmético é submetido a uma avaliação de segurança por parte de um avaliador que emite então um relatório de segurança.

O Relatório de Segurança é de extrema importância já que contém toda a informação que permite estabelecer um perfil de segurança detalhado de cada produto cosmético, reduzindo riscos de ocorrência de efeitos indesejados. A informação constante deste relatório, cuja organização está de acordo com o Anexo I do Regulamento 1223/2009, é obtida através dos fornecedores das matérias-primas e do próprio fabricante do produto cosmético acabado. É possível também recorrer-se a entidades externas que realizam os testes necessários a uma correta e abrangente avaliação de segurança.

Este Relatório, que se divide em duas partes, A e B, deve conter, no mínimo as seguintes informações:

- A parte A refere-se à Informação sobre a segurança do produto cosmético:

1. Composição qualitativa e quantitativa do produto cosmético, sob a forma de tabela na qual se inclui a composição qualitativa e quantitativa do cosmético, incluindo a identidade

química das substâncias e função prevista. No caso dos compostos odoríferos e aromáticos, essa informação limita-se à designação e ao número de código da substância e à identificação do fornecedor. (1)

2. Características físico-químicas e estabilidade do produto cosmético, onde se descrevem as características físicas e químicas tanto das substâncias como das matérias-primas assim como do produto cosmético acabado. São apresentados também resultados de testes de estabilidade em condições de armazenagem razoavelmente previsível. É nesta secção que se apresenta também uma tabela de especificações e respetivos métodos analíticos utilizados assim como os Certificados Analíticos dos lotes dos produtos cosméticos acabados. É necessária ainda uma Ficha de Fabrico.

3. Qualidade microbiológica: Nesta secção apresentam-se as especificações microbiológicas da substância ou mistura e do produto cosmético acabado. Especial atenção deve ser dedicada a cosméticos suscetíveis de causar um maior risco, devido à sua zona de aplicação ou ao público a que se destinam, nomeadamente aos que são usados à volta dos olhos, nas mucosas em geral, na pele lesionada, em crianças com menos de três anos, nas pessoas idosas e em pessoas com resposta imunitária comprometida. Devem ser apresentados os resultados dos ensaios de eficácia de conservantes (Challenge test). É também definido o Período de Validade que se baseia nos dados de estabilidade obtidos em diferentes lotes do produto cosmético acabado, quando sujeito a diferentes condições de conservação. A metodologia utilizada varia consoante a forma farmacêutica, o fim a que se destina e o tamanho da embalagem.

4. Impurezas, vestígios, informações sobre o material de embalagem: Fazem parte desta secção os dados de pureza das substâncias e misturas sendo que, no caso de estarem presentes vestígios de substâncias proibidas deve ser feita prova da sua inevitabilidade técnica. Devem ser também referidas as características relevantes do material de

embalagem, em especial pureza e estabilidade assim como os resultados de teste de compatibilidade com o cosmético.

5. Utilização normal e razoavelmente previsível: esta justificação deve basear-se, especialmente, nas advertências e outras explicações na rotulagem do cosmético. Inclui assim as Instruções de Utilização, as Precauções e Advertências e as Restrições de Utilização (crianças com menos de 3 anos, idosos, membranas mucosas, pele lesionada, etc.)

6. Exposição ao produto cosmético: Aqui são incluídos dados sobre a exposição ao cosmético tendo em consideração os resultados da secção 5 relativamente a locais de aplicação, área superficial de aplicação, quantidade de produto cosmético aplicado, duração e frequência de aplicação, via(s) de exposição normal(ais) e razoavelmente previsível(eis) e população visada ou exposta, devendo ter-se em conta a exposição potencial de uma determinada população específica. O cálculo da exposição deve ter em conta os efeitos toxicológicos a considerar (por exemplo, a exposição pode ter de ser calculada por unidade de superfície da pele ou por unidade de peso corporal). Deve igualmente atender-se à possibilidade de uma exposição secundária por vias diferentes das que resultam da aplicação direta (por exemplo, inalação inadvertida de aerossóis, ingestão inadvertida de produtos cosméticos para os lábios, entre outros). Deve existir um especial cuidado com os eventuais impactos na exposição resultante da dimensão das partículas. (1)

7. Exposição às substâncias: dados sobre a exposição às substâncias presentes no produto cosmético para os parâmetros toxicológicos relevantes, tendo em consideração a informação constante na secção 6.

8. Perfil toxicológico das substâncias: esta avaliação permite determinar o perfil toxicológico dos ingredientes onde se deve dar particular atenção à avaliação da toxicidade local (irritação cutânea e ocular), sensibilização cutânea e toxicidade foto-induzida. É importante ter em conta todas as vias de absorção, cálculo dos efeitos sistémicos, margem de Segurança (Mds) com base nos efeitos adversos não observáveis (NEANO). A ausência destas considerações deve ser devidamente justificada. É

importante referir os eventuais impactos no perfil toxicológico resultantes do tamanho de Partícula (incluindo nanomateriais), impurezas (quer nas substâncias quer nas matérias-primas) e interações entre substâncias. Muitas vezes é possível avaliar o grau de exposição ao produto cosmético acabado, através da extrapolação dos dados referentes ao grau de exposição aos ingredientes que o compõem, desde que devidamente fundamentada e justificada. Em qualquer caso, identificar claramente a fonte de informação.

9. Efeitos indesejáveis e efeitos indesejáveis graves: referir todos os dados sobre efeitos indesejáveis e efeitos indesejáveis graves do produto cosmético ou, sempre que tal for relevante, de outros produtos cosméticos, incluindo dados estatísticos. Esta secção deve ainda incluir uma declaração da Pessoa Responsável relativamente à cosmetovigilância do produto em questão, assim como dados de vendas, desde o 1o dia da sua comercialização. Em conjunto com as notificações de efeitos adversos graves que sejam eventualmente notificados às Autoridades Competentes (Artigo 23º do Reg. 1223/2009), será possível quantificar e qualificar os efeitos indesejáveis observados e extrapolar para o perfil de segurança do produto. Habitualmente utilizam-se os já referidos dados estatísticos.

10. Informação sobre o produto cosmético: incluir nesta secção outras informações relevantes como estudos realizados em voluntários humanos ou as conclusões comprovadas e devidamente fundamentadas das avaliações de risco realizadas noutras áreas relevantes.

- A parte B consiste num relatório de perito relativamente à Segurança do produto, baseada na informação contida na Parte A. Este perito ou avaliador de Segurança deve ser uma pessoa qualificada, com um título Europeu universitário teórico e prático em Farmácia, Toxicologia, Medicina ou similar, ou de um curso reconhecido como equivalente por um Estado-Membro, comprovado pela apresentação de credenciais (CV e mínimo de 3 anos de experiência na área). O relatório deve estar datado e assinado pelo perito e o CV deve ser anexado ao mesmo. Em alguns casos particulares, poderá ser necessária uma avaliação de segurança especial (Produtos para aplicação em

crianças com menos de 3 anos de idade e produtos exclusivamente para aplicação na higiene íntima).

1. Conclusão da avaliação: Declaração sobre a segurança do produto cosmético, como se refere no artigo 3o do regulamento 1223/2009.

2. Advertências e instruções de utilização a inscrever no rótulo: declaração sobre a necessidade de incluir no rótulo qualquer advertência ou instrução de utilização específica, em conformidade com o disposto na alínea d) do no 1 do artigo 19º. A rotulagem de um produto cosmético deve conter a informação mínima e indispensável ao seu bom uso, numa linguagem clara e acessível aos consumidores, e de acordo com o exigido na legislação portuguesa e comunitária. A rotulagem tem uma importância vital nesta área. É um valioso instrumento de comunicação entre a Indústria e o consumidor, e muitas vezes é a única fonte de informação disponível sobre o produto. As menções que constam da rotulagem, além de visíveis e legíveis, devem figurar no idioma oficial do país onde o produto é comercializado. Quando o produto é comercializado em diferentes países, é possível que coexistam diferentes idiomas na mesma rotulagem. (1)

3. Fundamentação: explicação da fundamentação científica que conduziu à conclusão da avaliação constante da secção 1 e à declaração constante da secção 2. Esta explicação deve basear-se nas descrições efetuadas na parte A. Sempre que tal for relevante, devem calcular-se margens de segurança e efetuar a respetiva discussão. Como referido anteriormente, deve proceder-se a uma avaliação específica dos cosméticos destinados a crianças com menos de 3 anos e dos que se destinam exclusivamente à higiene íntima externa. Sujeitas a avaliação estão também as eventuais interações entre as substâncias presentes no produto cosmético assim como o impacto da estabilidade sobre a segurança do produto. A análise, ou não, dos diferentes perfis toxicológicos deve ser devidamente justificada.

4. Credenciais do avaliador e aprovação da parte B: nesta secção devem constar o nome e endereço do avaliador de segurança, o comprovativo das suas qualificações assim como a data e a sua assinatura. A Comissão, em estreita cooperação com todos os

interessados, aprova as orientações adequadas que permitam às empresas, em particular às pequenas e médias empresas, cumprir os requisitos estabelecidos no anexo I.

Em termos de segurança, o novo regulamento introduz também a necessidade de amostragem e análises, que devem ser realizadas de forma fiável e reprodutível (conforme com normas harmonizadas aplicáveis, cujas referências tenham sido publicadas no Jornal Oficial da União Europeia). (1)

NANOTECNOLOGIA E PROTETORES SOLARES

A nanotecnologia é o estudo dos fenómenos de materiais, à escala atómica, molecular e macromolecular, onde as propriedades diferem de forma significativa dos materiais a uma larga escala. (16)

Esta tecnologia representa uma nova fronteira da ciência na Europa e no Mundo, e cujo foco está orientado para a escala das moléculas. Os benefícios desta tecnologia para a sociedade são reconhecidos, já que o valor reside na aplicação inovadora, resultando em produtos e mercados com características únicas. (17)

Antes da discussão da tecnologia propriamente dita e das suas aplicações, importa entender o que é um nanomaterial. Nanomaterial é um «material natural, incidental ou fabricado, que contém partículas num estado desagregado ou na forma de um agregado ou de um aglomerado, e em cuja distribuição número-tamanho 50% ou mais das partículas têm uma ou mais dimensões externas na gama de tamanhos compreendidos entre 1 nm e 100 nm. Em casos específicos e sempre que tal se justifique devido a preocupações ambientais e ligadas à saúde, segurança e competitividade, o limiar da distribuição número-tamanho de 50% pode ser substituído por um limiar compreendido entre 1 e 50%». (18) (19)

É possível encontrar no Regulamento uma definição de nanomaterial: um material insolúvel ou biopersistente, fabricado intencionalmente e dotado de uma ou mais dimensões externas ou de uma estrutura interna, numa escala de 1 a 100 nm. (1) Para produtos cosméticos, esta é a definição que deve ser observada e em relação à qual devem ser cumpridos os requisitos previstos.

O mercado global desta tecnologia está estimado em cerca de 20 biliões de euros. Esta tecnologia está a ser empregue não só em materiais que já são usados há décadas, mas principalmente em novos materiais, nomeadamente filtros UV em protetores solares e

tecidos anti-odor. (16) A figura n.º 6 ilustra o crescimento desta tecnologia, demonstrando o investimento que é feito no uso de nanomateriais. (Figura n.º 6)

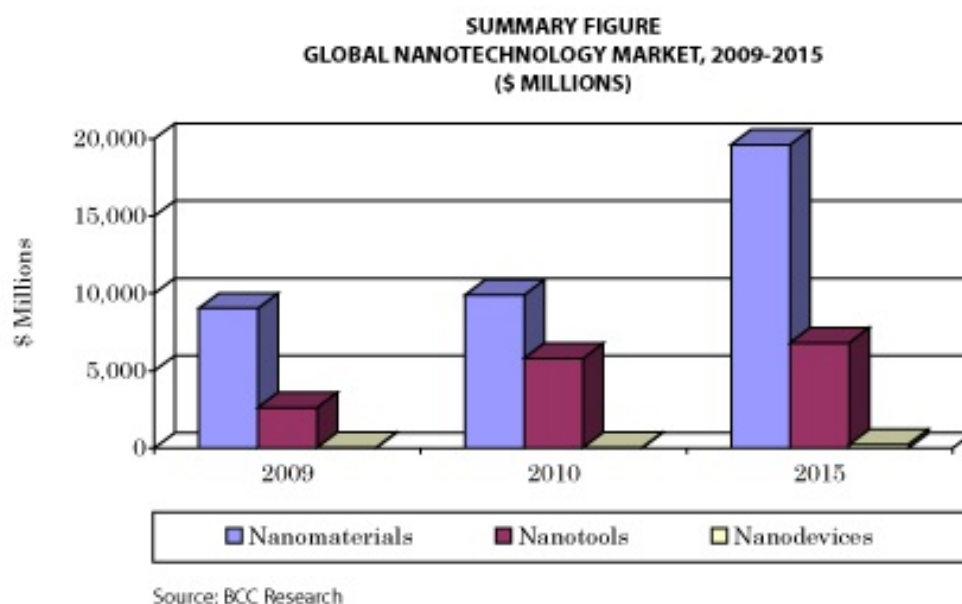


FIGURA 8: VALOR DA NANOTECNOLOGIA, DESDE 2004 ATÉ 2015, EM MILHÕES DE DÓLARES. (21)

É possível compreender que as aplicações da nanotecnologia nos produtos cosméticos começam a ser muito vastas. Esta tecnologia observa-se em protetores solares, produtos de tratamento cutâneo e pastas de dentes.

Para além do seu arranjo molecular e estrutural, os nanomateriais usados em produtos cosméticos são entendidos como partículas insolúveis, de acordo com a legislação europeia. (1) (20). Alguns minerais, usados a uma escala nano, são invisíveis mas absorvem a radiação UV. Estas substâncias são usadas de uma forma cada vez mais frequente para proporcionar uma proteção solar de largo espectro, incluindo a radiação

UVA. Os filtros minerais mostram-se vantajosos uma vez que não causam reações adversas cutâneas, nomeadamente alergias de contato. (20)

Numa perspetiva reguladora, no que respeita a Europa, os produtos cosméticos que contenham nanomateriais devem ser notificados à Comissão Europeia 6 meses antes da sua comercialização, nomeadamente através da comunicação eletrónica a um portal específico, o Cosmetic Product Notification Portal, que inclua a sua intenção de uso e informação de segurança relevante. (1) No caso de surgirem quaisquer questões, a Comissão Europeia pode requerer uma revisão e opinião ao Comité Científico de Produtos de Consumo. (21) É igualmente importante salientar que os produtos que incluam nanomateriais na sua formulação têm que apresentar esta informação na lista de ingredientes; no entanto, a informação que consta na rotulagem tem um carácter meramente informativo e não pretende veicular informação no que toca à segurança. (21)

Importa esclarecer que esta notificação prévia não se aplica aos nanomateriais utilizados como filtros para radiação UV, de acordo com o disposto no artigo 16^a do Regulamento. No caso específico de filtros para radiação UV, estes seguem o disposto no artigo 14^o do Regulamento, onde estão descritos as restrições aplicáveis a substâncias enumeradas nos anexos. Desta forma um ingrediente que seja incluído numa formulação cosmética como filtra para radiação UV tem que cumprir com o disposto no artigo 14^o, e estar incluído no anexo VI do Regulamento.

Até ao momento a Comissão Europeia autoriza a utilização de um conjunto de substâncias como filtros UV, substâncias estas que constam numa lista positiva, o anexo VI do Regulamento. Nesta dissertação pretendo analisar o dióxido de titânio, o óxido de zinco, o bisotrizol, o bemotrizinol e o tris-bifenil triazina. Esta escolha deve-se ao fato de serem estas as substâncias que são atualmente usadas como nanomateriais, ou sobre as quais existe a intenção de uso e opiniões emitidas.

Importa também salientar que estes ingredientes estão de acordo o Regulamento REACH. Este documento, o Regulamento (CE) N.º 1907/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 18 de Dezembro de 2006, relativo ao registo, avaliação, autorização e

restrição dos produtos químicos (REACH), que cria a Agência Europeia dos Produtos Químicos, que altera a Diretiva 1999/45/CE e revoga o Regulamento (CEE) n.º793/93 do Conselho e o Regulamento (CE) n.º 1488/94 da Comissão, bem como a Diretiva 76/769/CEE do Conselho e as Diretivas 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE e 2000/21/CE da Comissão, pretende responsabilizar a indústria pela gestão de risco inerente aos produtos químicos. Para além disso pretende garantir um elevado nível de protecção da saúde humana, através da promoção de métodos de ensaio alternativos, e a livre circulação de substâncias no mercado interno.

Foram realizados alguns estudos para efetivamente suportar a segurança desta tecnologia e da sua aplicação em protetores solares. Um estudo de larga dimensão, levado a cabo por 12 Universidades Europeias – Nanoderm – concluiu que os nanomateriais não atravessam a barreira cutânea, mesmo em casos em que a pele está lesada, como na psoríase. (22) (23)

Mais importante ainda, os nanomateriais são materiais com capacidade comprovada na protecção contra os cancros cutâneos, nomeadamente carcinoma e melanoma. Por circunstâncias ambientais, como a diminuição do nível de protecção pela camada de ozono, e pelo aumento da popularidade de atividades ao ar livre, sabe-se que um em cada três cancros é cancro de pele. Esta evolução levou a uma maior preocupação e investigação de produtos adequados para a protecção da pele, e alguns estudos mostraram que o uso de protetores solares contendo nanopigmentos de dióxido de titânio e óxido de zinco são mais eficazes que as demais preparações. Adicionalmente, observou-se que a transparência proporcionada por estes materiais aumenta a adesão e cosmética do produto e, conseqüentemente, aumenta a protecção contra a radiação UVA e UVB.

No entanto, há que salientar que não existe um risco claramente estabelecido para a nanotecnologia: no entanto o tamanho da partícula só por si não é indicador de toxicidade. (22) (24)

No que se refere à realidade no Brasil, as necessidades de regulação e vigilância já foram reconhecidas mas são ainda muito jovens. Em Março de 2014, na reunião da Diretoria Colegiada da ANVISA, foram reconhecidas importantes áreas de atuação face à Nanotecnologia, entre as quais os protetores solares. O crescimento da nanotecnologia no Brasil tem sido exponencial e cada vez mais empresas recorrem a esta tecnologia. (25)

Particularmente no que se refere aos protetores solares, observou-se que várias empresas recorrem a este tipo de tecnologia, e no entanto, não existe legislação nem medidas de avaliação para esta tecnologia (Tabela n.º1).

TABELA 1: NANOESTRUTURAS USADAS EM PROTETORES SOLARES, ADAPTADO DE (25)

Produto	FPS	Tipo de nanoestrutura	Empresa
Red Vinew Year Round hair Sun Protection	-	Nanopartícula	Korres Natural Products Ltd.
Lancome Soleil Soft-Touch Moisturising Sun Lotion	15	Nanocápsulas de vitaminas	L'Oreal
All Day Suncare	15 e 30	Nanotecnologia patenteada	Kara Vita
SunVex™IM50	50	Nanopartículas de dióxido de titânio com superfície tratada	SunVex®
Photoprot (fotoprotetor e fotoprotetor/base, claro e escuro)	100 e 45	Nanocápsulas contendo avobenzona e octocrileno (Nanophoton®)	BIOLAB Sanus Farmacêutica

Estes factos desencadearam várias iniciativas legislativas no Brasil, para que de alguma forma, a questão da nanotecnologia fosse circunscrita e começasse a ser restrita na sua utilização. Concretamente em 2013, podem-se destacar duas iniciativas legislativas, nomeadamente a regulamentação da rotulagem de produtos com nanomateriais, pelo projeto Lei 5133/2013 e a criação da Política Nacional de Nanotecnologia com o projeto Lei 6741/2013. (26) (27)

Em relação à realidade Americana, a FDA não possui uma definição oficial e aprovada em Regulamento de nanotecnologia. Possuem dois critérios para avaliar a utilização da nanotecnologia em produtos sob a sua regulação, nomeadamente, um material ou produto final com pelo menos uma dimensão incluída na escala nano (1 a 100 nm), ou um material ou produto final que exiba propriedades físicas e/ou químicas e/ou biológicas que possam ser atribuídas à sua dimensão, mesmo que esta dimensão não se inclua na escala nano, até 1 μm . (28)

Em 2006, no seguimento de uma análise de mercado, foram reconhecidos 116 cosméticos, protetores solares e produtos de higiene pessoal com nanomateriais incluídos. Inclusivamente desta análise resultou uma petição feita à FDA. Esta foi a primeira ação legal gerada pelos eventuais riscos do uso da nanotecnologia, e contemplou os seguintes pontos:

- Alterar a legislação da FDA para incluir as definições de “nanotecnologia”, “nanomaterial” e “nanopartícula modificada”;
- Emitir um parecer formal explicitando a posição da FDA face ao uso de nanopartículas modificadas em produtos regulados por esta autoridade;
- Criar novos regulamentos onde se tratassem as nanopartículas como substâncias novas, se adequassem os métodos de ensaio às mesmas e se criassem novas regras de rotulagem em produtos que incluam estas partículas;
- Rever os impactos que os nanomateriais têm na saúde humana e no ambiente;
- Rever a Monografia OTC para Protetores Solares, para rever e incluir, se adequado, informação sobre nanopartículas de dióxido de titânio e óxido de zinco usadas em protetores solares;

- Alterar a Monografia supra referida esclarecendo que os nanomateriais, enquanto novas substâncias ativas, carecem de um Registo de Novo Medicamento;
- Suspender o fabrico de todos os protetores solares que contenham nanopartículas de óxido de zinco e dióxido de titânio, até que os regulamentos estejam atualizados e implementados;
- Requerer a recolha de todos os protetores solares que contenham estas nanopartículas, até que os seus fabricantes tenham concluído um novo Registo de Novo Medicamento e este se encontre aprovado. (29)

Efetivamente a FDA considera os protetores solares como medicamentos, e a petição refletia a necessidade de que os critérios de avaliação destes produtos fossem rigorosos. A petição acrescentava também a necessidade de recolher todos os produtos até que os fabricantes pudessem submeter à FDA dados de ensaios pré-autorização que provassem a segurança e eficácia do protetor solar. (30)

Esta petição permitiu que se alertasse a Autoridade para a necessidade de rever esta temática e gerou várias discussões ao longo do tempo. Em 2006 a FDA criou o Grupo de Trabalho de Nanotecnologia, para ajudar a avaliar a adequabilidade e aplicabilidade dos regulamentos aprovados pela autoridade. Em 2007 este Grupo de Trabalho emitiu uma recomendação, resultado da revisão feita sobre toda a informação disponível até à data, em 2008 organizou uma Reunião Pública para recolher opiniões da comunidade científica e regulamentar envolvida na nanotecnologia, em 2010 apresentou o seu programa de regulamentação em nanotecnologia ao Comité Científico e de Aconselhamento da FDA. (31) (32) (29)

Em 2012 a FDA respondeu à referida petição, expondo a avaliação e análise feita às questões colocadas. Também os projetos desenvolvidos pelo Grupo de Trabalho criado pela FDA apoiaram esta resposta, uma vez que algumas das questões começaram, desde a formação do mesmo, a ser investigadas. Desta forma:

- Foram fornecidas as definições de “escala nano”, “nanotecnologia”, “nanopartícula”, “nanopartícula modificada” e “nanomaterial”. No entanto, a

FDA alegou que não considerava os argumentos para inclusão destas definições num Regulamento, suficientes. Na petição, apenas se fez referência ao tamanho das partículas e, como tal, a FDA alegou insuficiência de argumentos;

- No que toca à posição da FDA face aos produtos que incluam nanomateriais na sua composição, a autoridade remeteu para um documento de boas práticas elaborado pelo Grupo de Trabalho de Nanotecnologia, justificando que faz avaliação caso a caso das metodologias empregues na determinação da segurança;
- A necessidade de classificação de nanopartículas como novas substâncias ativas torna-se obsoleta enquanto a FDA não obtiver um consenso quanto à definição de “nanomaterial”. Mais se acrescentou, afirmando que a petição referia a necessidade de classificação de nanopartículas apenas pelo fator “novidade”: isto geraria bastantes contradições, cada vez que se apresentasse uma substância com alguma novidade. O que se pretende no enquadramento regulamentar é, acima de tudo, consenso e harmonização legislativa: desta forma, não se atingiria o objetivo. Para além disto a opinião emitida pelo Grupo de Trabalho em 2007 recomendava que a FDA facultasse orientações aos fabricantes de protetores solares com nanomateriais, ajudando a perceber quando a inclusão destes materiais carecia ou não de submissão de informação adicional. O Grupo de Trabalho inclusivamente encoraja a reunião entre a autoridade e os fabricantes, num momento pré-comercialização para debater pontos que permitam maior compliance com a Monografia OTC. No que toca à modificação de ensaios existentes ou adequação de novos, a autoridade entendeu que os métodos existentes eram robustos e contemplavam a flexibilidade inerente à avaliação de segurança de uma nova tecnologia, motivo pelo qual não se incluiu em Regulamento novos ensaios. Finalmente, no que toca à rotulagem específica, a legislação vigente na data de emissão da carta de resposta incluía também nanomateriais, pelo que todos os rótulos devem conter informações claras e não enganadoras. Como tal, se a inclusão de nanomateriais tiver impacto direto nas características ou condições de uso, esta informação deverá vir descrita no rótulo.

- A propósito da avaliação do impacto na saúde humana e ambiental, e uma vez que esta revisão já está implicada na atual redação da legislação no que toca a avaliação de novas substâncias, a FDA optou por não incluir uma adenda ao regulamento. Mais acrescentou que, uma vez fazendo uma avaliação caso a caso, no que respeita aos nanomateriais, um eventual problema de impacto humano e ambiental estaria salvaguardado; (29)
- A revisão da atual Monografia OTC para protetores solares está efetivamente a ser revista, considerando-se os dados apresentados por diversas fontes no que respeita à segurança das nanopartículas de dióxido de titânio e óxido de zinco;
- Uma vez que se considerou a revisão da Monografia OTC, esta reavaliação irá contemplar novos dados existentes sobre as nanopartículas de dióxido de titânio e óxido de zinco: como tal, considerar estas nanopartículas sujeitas a uma nova submissão, enquanto Registo de Novo Medicamento foi considerado desadequado enquanto a revisão não estiver concluída.
- Tanto a suspensão de fabrico como recolha de todos os protetores que contenham nanopartículas de dióxido de titânio e óxido de zinco foram recusadas. As justificações apresentadas na petição não foram consideradas suficientes para desencadear este mecanismo. Foi feita uma extensa revisão bibliográfica sobre a eventual penetração destas nanopartículas *in vivo*, e a conclusão recai sobre a não penetração destas partículas nas camadas mais profundas da pele. Para além disso, a legislação americana apenas prevê que a FDA tenha poder para ordenar uma recolha de produtos em situações críticas onde seja necessário proteger a saúde pública e bem-estar. (29)

O Center for Drug Evaluation and Research levou a cabo uma análise do panorama da nanotecnologia, com algum foco nos protetores solares. A FDA, em 2012, avaliou a segurança de nanomateriais em medicamentos protetores solares. Os protetores solares podem ser comercializados sem revisão e aprovação prévia por parte da Autoridade desde que estejam conforme um regulamento denominado Monografia OTC para a categoria terapêutica aplicável. (28)

DIÓXIDO DE TITÂNIO

Como já foi referido anteriormente, o dióxido de titânio está autorizado pela Comissão Europeia como um mineral passível de ser utilizado em protetores solares com a função de filtro ultravioleta e absorvedor de UV. A sua concentração na mistura não deverá exceder os 25% da quantidade total de produto, como referido no anexo VI do Regulamento, na referência 27. (1) Este material é inerte e não tóxico, para além da sua aplicação em protetores solares, também se observa em produtos de higiene oral e dentária, como pastas dentífricas, como agente opacificante, e como corante registado no Colour Index com o N.77891, incluído no Anexo IV do Regulamento. (33)

A utilização do dióxido de titânio na sua forma nano melhora as propriedades do protetor, no que toca a proteção efetiva contra a radiação UV: de facto, a inclusão deste nanomaterial permite o fabrico de protetores com um elevado Fator de Proteção Solar. Como já foi visto, a inclusão deste nanomaterial permite assegurar formulações com maior cosmeceuticidade, maior facilidade de aplicação e com melhor proteção UV. (21) De qualquer forma, é importante salientar que, apesar de existirem algumas referências a esta cosmeceuticidade, este material não se encontra autorizado para utilização na forma nano.

No entanto, há que notar que esta concentração foi alvo de discussão ao longo dos anos, não sendo este valor estipulado sem investigação e análise. Em 2000 foi emitido um parecer sobre este material, no seguimento de um conjunto de questões levantadas anteriormente. Estas questões passavam por entender se o perfil de segurança do material era suficientemente conhecido para que este material pudesse ser utilizado como filtro UV e incluído em anexo regulamentar, se a concentração definida até à data precisava de ser revista e se poderiam ser recomendados alguns requisitos adicionais para a sua utilização em produtos cosméticos. (34)

Após a realização dos ensaios físico-químicos, toxicológicos e mutagénicos, concluiu-se que o dióxido de titânio é seguro no que toca à sua utilização em produtos cosméticos, a uma concentração máxima de 25%. Salienta-se que esta conclusão se refere à forma cristalina, independentemente do tratamento aplicado às partículas, salvo qualquer tecnologia que possa comprometer o perfil de segurança do dióxido de titânio quando aplicada a este. Finalmente não foram emitidas quaisquer restrições ou condições de uso adicionais. (34)

Com o surgimento da nanotecnologia aplicada à produção de cosméticos, foi necessário reavaliar o perfil deste material. O motivo passou pela necessidade de entender quais as implicações que a utilização de uma partícula nano poderiam ter aquando da sua aplicação, bem como perceber qual o comportamento de uma partícula nano, insolúvel, no organismo humano e na circulação sistémica. (8)

Assim, em 18 de Dezembro de 2007 foi disponibilizada uma outra opinião por parte do Comité Científico onde se avaliava pela primeira vez a eventual penetração deste nanomaterial na circulação sistémica e quais os efeitos que daí poderiam advir. Esta opinião surge no seguimento de novos dados sobre partículas nano. (8)

Considerando os protetores solares, espera-se que a principal via de contato e eventual exposição seja a via transdérmica, não sendo, no entanto, possível ignorar a inalação, ingestão e exposição em tecidos conjuntivos e mucosas. Uma vez na circulação sistémica, existe o risco de translocação, transporte e acumulação em órgãos secundários. Esta característica torna-se bastante relevante com a exposição repetida, o que se poderá certamente verificar com a aplicação de protetores solares.

Como tal, é necessário fazer uma análise das formulações, caso a caso, sendo que se as especificações técnicas dos nanomateriais forem mantidas entre lotes, basta fazer uma avaliação inicial. Esta análise deverá obedecer à determinação de um conjunto de características físicas bem como às interações das nanopartículas com o ambiente em que se espera a exposição (solubilidade, formação de radicais livres). (8)

Neste documento foram reconhecidas e enumeradas algumas falhas no que toca a avaliação da exposição cutânea a estas partículas, nomeadamente:

- Resultados de alguma penetração cutânea em tecidos viáveis (estrato espinhoso da epiderme e derme) para partículas de dimensões inferiores a 10 nm;
- Falta de resultados conclusivos no que toca à penetração de materiais cuja dimensão seja de 20 nm ou superior, como as usadas em protetores solares;
- Inexistência de resultados sobre a penetração cutânea em peles lesadas, nomeadamente em pele atópica ou inflamada pela exposição solar;
- Provas da relação entre os efeitos mecânicos da pele e a penetração das nanopartículas;

Face a estas questões e ao risco inerente à falta de respostas, as recomendações emitidas denotam bastante cautela. Por um lado, foi sugerido que se utilizassem nanomateriais quando da sua caracterização e identificação de risco. Adicionalmente, é necessário distinguir o perfil de solubilidade do nanomaterial, uma vez que partículas insolúveis exigem uma metodologia de análise de risco que incluam mais parâmetros, nomeadamente o tamanho da partícula, o número de partículas e a caracterização da forma e superfície das mesmas. Realçou-se também a importância de analisar o meio em que as partículas são aplicadas, e as alterações que esse meio pode sofrer e que podem potenciar a ocorrência de efeitos adversos. (8) (35)

Assim, foi emitida uma recomendação no sentido de criar uma metodologia de avaliação de risco mais completa e otimizada, acrescentando valor e informação à tradicional determinação da Margem de Segurança. Diga-se que esta metodologia é utilizada em partículas com dimensões superiores à nano, e pode ser aplicada a partículas nano: no entanto, quando aplicada a estas últimas, não transmite uma informação adequada sobre a sua segurança. Sabe-se que a penetração de partículas nano numa pele lesada está favorecida por fatores físicos (mecânicos) e químicos, o que se verifica numa pele inflamada pelo sol, ou em casos de psoríase ou eczema. (35)

Como tal, ainda se verifica que existem muitas questões sem resposta, motivo pelo qual foi solicitada uma avaliação adicional.

No seguimento desta premissa, pretendeu-se entender se a concentração até à data definida como limite aceitável para inclusão num protetor solar se podia manter, ou se carecia de revisão.

Feita a avaliação, percebeu-se que as partículas nano de dióxido de titânio se apresentam maioritariamente sob a forma de aglomerados quando usadas nos protetores solares. Desta forma, espera-se que o utilizador, quando aplique o protetor solar, esteja sujeito a partículas nano dispostas em aglomerados; no entanto, não é possível descartar a existência de partículas nano na forma desaglomerada, sendo, por isso, o tamanho da partícula nano o fator a ter em conta na avaliação de risco.

Uma outra questão que foi levantada aquando desta avaliação foi a existência de atividade fotocatalítica e a estabilidade do revestimento das partículas. Durante a avaliação foi observado que, ou o revestimento das partículas não era estável na formulação final, ou as partículas não estavam totalmente revestidas: independentemente da justificação, a existência de potencial fotocatalítico por parte de uma nanopartícula incluída numa formulação pode levar a reações locais aquando da exposição solar. Tais efeitos poderão não ser imediatos, mas poderão ficar latentes e, quando se considera que as nanopartículas não penetram as camadas profundas da derme/epiderme mas conseguem atingir o estrato córneo, folículos capilares e glândulas sudoríparas, há que ter precaução no futuro. Isto porque, uma vez acumuladas nas localizações anteriores, e com a exposição solar, pode ocorrer a formação de espécies radicalares reativas. Ainda assim, a opinião emitida considera aceitável que a atividade fotocatalítica das nanopartículas não ultrapasse os 10%, quando comparada com partículas não revestidas. (36) (37)

Quando se avalia a toxicidade aguda e a irritação provocada por estas partículas, percebe-se que estas partículas não são tóxicas, exceto se inaladas. O grau de irritação ocular ou cutânea não é considerável, mas tratando-se da inalação das partículas, pode-se esperar inflamação a nível pulmonar.

De qualquer forma, e mesmo tendo em conta as considerações anteriormente mencionadas, o parecer emitido pelo Comité foi positivo, uma vez que, aplicando o

produto para o uso a que se refere, na forma indicada pela embalagem, não se devem esperar riscos. No entanto, o Comité sublinha que este parecer se reserva à aplicação em pele saudável, intacta e não lesada pelo Sol. (38) Salienta também que a opinião não se remete para produtos cuja aplicação se faça através de sprays ou aerossóis e reúne um conjunto de características que devem ser respeitadas pelas nanopartículas de dióxido de titânio, nomeadamente:

- Grau de pureza do dióxido de titânio $\geq 99\%$ ou em caso de inferior, demonstrar que as impurezas são seguras aquando da sua inclusão numa formulação;
- Composição principal pela forma rutilo, ou rutilo com até 5% da forma anatase;
- Possuir um tamanho de partícula médio baseado na distribuição do tamanho entre 30 a 100 nm, ou maiores. Salienta-se que o tamanho primário da partícula pode ser inferior (10 nm), mas o tamanho médio das partículas incluídas na formulação não pode ser inferior a 30 nm;
- Ter um volume específico bem definido ($460 \text{ m}^2/\text{cm}^3$);
- Apresentarem revestimento estável na formulação final e durante o seu uso;
- Apresentarem fotoestabilidade na formulação final;
- Idealmente não apresentarem atividade fotocatalítica, ou que esta não exceda 10%, quando comparada com a atividade das partículas não revestidas.

Em 2014 surge um parecer por parte da Comissão, onde se tenta esclarecer a aplicação do dióxido de titânio em formulações em spray. Esta recomendação prende-se com a necessidade de definir o que é claramente considerado spray, e em que casos é que uma formulação contendo nanopartículas não poderá ter como dispensador um sistema de spray. (36) (39)

No que se refere à Legislação Brasileira, este material está aprovado para utilização como filtro solar, na mesma concentração que a aprovada na Europa. (40) Ao longo do tempo este material foi analisado, e pelo impacto que tem no meio ambiente e no organismo humano, foi proibida a sua utilização como aditivo alimentar. Pelo clima tropical do país, forte incidência da radiação UV, hábitos sociais da população e eficácia comprovada na proteção contra a radiação UV, este material manteve a autorização para utilização em protetores solares. (41) (42)

No que toca à sua utilização e inclusão enquanto nanomaterial, a Autoridade Brasileira não possui nenhum parecer oficial sobre este tema concreto. Efetivamente está reconhecida a vantagem deste material como substância capaz de bloquear a radiação UV, mas também se afirma, que, pelos poucos estudos de toxicidade e segurança realizados, o impacto da utilização de nanopartículas de dióxido de titânio é inconclusivo. (41)

No que respeita à Legislação Americana, já foi visto que este material está incluído no Código da Lei Federal, e está aprovado para inclusão em protetores solares numa concentração até 25%. No entanto, e como já foi visto, não existe um entendimento claro sobre a posição da FDA relativamente à inclusão de nanopartículas nestes medicamentos. A consideração de decisão mantém-se num registo caso a caso. (11)

ÓXIDO DE ZINCO

O óxido de zinco é amplamente usado em produtos cosméticos, estando autorizado como protetor cutâneo, agente aglomerante, corante com o número de autorização do Colour Index N.77947 no anexo IV do Regulamento, e agente absorvente da radiação UV. (43)

É interessante notar que o óxido de zinco não se encontra atualmente autorizado pela Comissão Europeia como filtro UV. No entanto, em 2003 foi emitido um parecer pela SCCS, no seguimento de um pedido para inclusão deste material no anexo VII da Diretiva. As questões colocadas foram idênticas às que foram dirigidas ao Comité, aquando da avaliação do dióxido de titânio, nomeadamente, se o óxido de zinco é seguro, quando usado como filtro UV numa concentração até 25%, e se o Comité propõe algumas restrições ou condições para o seu uso em produtos cosméticos.

Após todos os ensaios toxicológicos, concluiu-se que a informação disponível, acumulando com a obtida não era suficiente para emitir um parecer consolidado. As especificações físico-químicas do óxido de zinco estão incompletas, o perfil de impurezas não se encontra bem definido e, algumas experiências *in vitro* mostraram um efeito fotoclastogénico e modificador do DNA em células de mamíferos, quando nos referimos à forma micronisada. Apesar de ser um material insolúvel em água, o Comité deparou-se com dados pouco fiáveis no que se refere à absorção percutânea de óxido de zinco micronisado, e não houve exploração do potencial de absorção por inalação. (44)

Em 2005 este pedido de reavaliação foi reiterado, e debatido num relatório da Royal Society, a propósito de nanotecnologia: novamente se referiu a fraca existência de estudos que provassem a segurança deste material micronisado. Apesar de alguns estudos referirem que não existe absorção cutânea deste material na forma micronisada, o dossier de segurança não havia sido emitido, e como tal, a incerteza mantinha-se,

aliada a alguma preocupação, uma vez que este material era usado em protetores solares. (45)

Em 2007 foi feito um estudo conjunto para o dióxido de titânio e óxido de zinco na forma nano. No que respeita o óxido de zinco, foram reconhecidas as propriedades de filtro UV na forma nano, através da transmissão, reflexão e dispersão da radiação visível e absorção da radiação UV. O óxido de zinco é utilizado sob a forma de agregados com dimensões na ordem dos micra, os quais são constituídos por partículas de dimensões nanométricas. Também neste material se reconhece a vantagem de proteção alargada contra a radiação UV sem que ocorram efeitos cutâneos adversos, como alergias de contato. (8)

Considerando os protetores solares, espera-se que a principal via de contato e eventual exposição seja a via transdérmica, não sendo, no entanto, possível ignorar a inalação, ingestão e exposição em tecidos conjuntivos e mucosas. Uma vez na circulação sistémica, existe o risco de translocação, transporte e acumulação em órgãos secundários. Esta característica torna-se bastante relevante com a exposição repetida, o que se poderá certamente verificar com a aplicação de protetores solares.

Como tal, é necessário fazer uma análise das formulações, caso a caso, sendo que se as especificações técnicas dos nanomateriais forem mantidas entre lotes, basta fazer uma avaliação inicial. Esta análise deverá obedecer à determinação de um conjunto de características físicas bem como às interações das nanopartículas com o ambiente em que se espera a exposição (solubilidade, formação de radicais livres). (8)

Neste documento foram reconhecidas e enumeradas algumas falhas no que toca a avaliação da exposição cutânea a estas partículas, nomeadamente:

- Resultados de alguma penetração cutânea em tecidos viáveis (estrato espinhoso da epiderme e derme) para partículas de dimensões inferiores a 10 nm;
- Falta de resultados conclusivos no que toca à penetração de materiais cuja dimensão seja de 20 nm ou superior, como as usadas em protetores solares;

- Inexistência de resultados sobre a penetração cutânea em peles lesadas, nomeadamente em pele atópica ou inflamada pela exposição solar;
- Provas da relação entre os efeitos mecânicos da pele e a penetração das nanopartículas;

Face a estas questões e ao risco inerente à falta de respostas, as recomendações emitidas denotam bastante cautela. Por um lado foi sugerido que se utilizassem nanomateriais aquando da sua caracterização e identificação de risco. Adicionalmente, é necessário distinguir o perfil de solubilidade do nanomaterial, uma vez que partículas insolúveis exigem uma metodologia de análise de risco que incluam mais parâmetros, nomeadamente o tamanho da partícula, o número de partículas e a caracterização da forma e superfície das mesmas. Realçou-se também a importância de analisar o meio em que as partículas são aplicadas e as alterações que esse meio pode sofrer e que podem potenciar a ocorrência de efeitos adversos. (8) (35)

Assim, foi emitida uma recomendação no sentido de criar uma metodologia de avaliação de risco mais completa e otimizada, acrescentando valor e informação à tradicional determinação da Margem de Segurança. Diga-se que esta metodologia é utilizada em partículas com dimensões superiores à nano e pode ser aplicada a partículas nano: no entanto, quando aplicada a estas últimas, não transmite uma informação adequada sobre a sua segurança. Sabe-se que a penetração de partículas nano numa pele lesada está favorecida por fatores físicos (mecânicos) e químicos, o que se verifica numa pele inflamada pelo sol, ou em casos de psoríase ou eczema. (35)

Já em 2009, foi emitido novo parecer sobre a utilização do óxido de zinco, no seguimento da solicitação realizada em 2005. O Comité emitiu um parecer positivo, admitindo que o óxido de zinco, quando usado com filtro UV, em partículas de dimensão superior a 100 nm, portanto, na forma não nano, seria seguro. Uma vez se tratando de partículas de dimensão superior a 100 nm, não se considera as questões de fototoxicidade após absorção associadas ao dióxido de titânio. (46)

Em 2012 foi emitido um novo parecer pelo Comité, após reunião de mais estudos e realização de ensaios toxicológicos. Atualmente é afirmado pelo Comité que não se

verifica a penetração das nanopartículas de óxido de zinco através da pele. O mesmo sucede para a via oral, não ocorrendo absorção das nanopartículas. Mesmo contemplando uma eventual absorção das nanopartículas, espera-se uma dissolução dos íons zinco nos fluidos biológicos com a subsequente eliminação. As quantidades absorvidas seriam verdadeiramente residuais face à pool de zinco existente no organismo humano. (47) Por este motivo, não se espera que o uso de óxido de zinco na forma nano constitua um risco para o consumidor.

Tal como já referido para o dióxido de titânio, no caso de ocorrer a inalação de nanopartículas de óxido de zinco, pode ser esperada inflamação ao nível do pulmão – assim, o Comité defende não ser seguro o uso de nanopartículas deste material em formulações em spray. No entanto, no decorrer da análise e até à data, não são conhecidas quaisquer formulações em spray que incluam óxido de zinco na forma nano. (47)

Como premissa para o uso deste nanomaterial, o Comité concluiu que o óxido de zinco pode ser usado na forma nano sem problemas para a segurança do consumidor, desde que respeite as seguintes características:

- Nanopartículas com um grau de pureza $\geq 99\%$, com uma estrutura cristalina definida e aglomerados com formas semelhantes a uma barra, uma estrela ou isométricas;
- Diâmetro médio das partículas entre 30 nm e 55 nm;
- Existência ou não de revestimento com trietoxicaprilsilano, dimeticone, polímero cruzado dimetoxidifenilsilano-trietoxicaprilsilano ou octiltriatoxisilano.
- Solubilidade inferior a 50 mg/ml. (47)

No seguimento de pareceres que ficaram com uma resposta pendente no passado, o Comité encerra estas questões, afirmando que a utilização de óxido de zinco como filtro UV na forma não nano não levanta questões de segurança, salvaguardando a existência

de novos revestimentos usados. Para estes, a atual margem de segurança pode não ser igual, e os dados disponibilizados apenas se referem aos revestimentos acima mencionados. (47)

Tal como para o dióxido de titânio, também para o óxido de zinco se salvaguarda que a avaliação do risco dos nanomateriais está em evolução, particularmente no que toca à avaliação da toxicologia e toxicocinética. No entanto espera-se que a Comissão inclua os pareceres emitidos pelo SCCS durante o ano de 2015.

No que toca à legislação Brasileira, encontramos um certo paralelismo face ao dióxido de titânio. Novamente encontra-se a substância autorizada em Resolução, numa concentração até 25%, mas não se encontra referência a nenhum parecer oficial que suporte a utilização ou não desta substância sob a forma de nanomaterial.

Em relação à realidade Americana, observa-se o mesmo: a substância encontra-se aprovada, autorizada para inclusão no medicamento numa concentração até 25%, mas não existe nenhum parecer sob a utilização ou não de nanopartículas. Considera-se, mais uma vez, a avaliação caso a caso, sem que exista uma posição taxativa e clara, como a que foi emitida pelo Infarmed, I.P. (48)

BISOTRIZOL

Um outro material utilizado como filtro UV é o bisotrizol. Este material, também denominado 2,2'-metileno-bis-(6(2H-benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutilfenol) está listado no anexo VI do Regulamento com o número de referência 23, e tem várias ações quando incorporado em produtos cosméticos, nomeadamente, despigmentador cutâneo, vários produtos de uso diário e protetores solares. (49) (50) É um composto orgânico baseado na molécula do benzotriazol que é usado em protetores solares e em termos de proteção solar atua por um mecanismo híbrido, entre o químico e o físico. Este material consegue cobrir a radiação UVA e UVB, entre os 280 nm e os 400 nm. (51)

Para além disto, é um material estável quando exposto à luz solar e consegue também proteger outros agentes solares químicos da degradação, como é o caso do octilmetoxicinamato. Este material também se encontra produzido na forma nano, é insolúvel e é adicionado à formulação através da fase aquosa.

Em 1998, o SCCNFP emitiu um parecer sobre o uso deste material enquanto agente protetor da radiação UV incorporado em protetores solares. Declarou-se que este material pode ser usado em protetores solares numa concentração até 10% e não emitiu mais quaisquer restrições ou recomendações face ao seu uso.

Em 2011 foi emitido um novo parecer, resultante de uma avaliação por parte do SCCS. Nesta avaliação investigou-se se as recomendações que decorriam da avaliação feita em 1998 se podiam estender à forma nano deste material e se seriam necessárias recomendações adicionais dada a forma física do material. No que respeita a absorção dérmica deste material na forma nano, não foram observadas quaisquer efeitos sistémicos, pelo que o seu uso, na aplicação referida, foi considerado seguro. No entanto, para este material, e devido aos estudos analisados, o SCCS emitiu algumas recomendações:

- acompanhar eventuais reações de irritação através de programas de cosmetovigilância;
- particular cuidado e critério na escolha dos tecidos para determinar uma possível bioacumulação deste material no organismo humano, devido ao seu caráter lipofílico;

É importante salientar que, exatamente pelo caráter lipofílico do bisotrizol, e em conjunto com o fraco potencial de biodegradação, pode-se observar bioacumulação deste material no ambiente, o que poderá resultar em exposição ocupacional. (49)

No que toca ao enquadramento regulamentar, este material está aprovado na Europa e no Brasil, mas não nos Estados Unidos da América. (1) (40) (51)

Tanto na Europa como no Brasil não existe uma aprovação formal da sua utilização na forma nano, mas apenas a sua inclusão em listas positivas, para uso na forma não-nano. Está prevista uma atualização do Regulamento Europeu para incluir os pareceres positivos emitidos pela SCCS, bem como as condições em que este material pode ser usado na forma nano. Este pedido de revisão surge no seguimento da última opinião emitida pelo SCCS, requerendo a apresentação de dados sobre genotoxicidade. Uma vez que a empresa que tem vindo a trabalhar e patentear alguns destes materiais, a BASF, realizou vários estudos sobre genotoxicidade, este pedido de parecer científico foi oficialmente submetido a 5 de janeiro de 2015. Neste pedido, tal como já foi observado para outros pedidos de opinião, o requerente pretende saber se o material é considerado seguro, quando usado na forma nano, e se sim, em que condições deverá ser utilizado.

No que respeita os EUA, este material está incluído no grupo de substâncias ativas que foram submetidas através de um procedimento de Time and Extent Application. Esta substância, detida pela Ciba Specialty Chemicals Corporation, foi submetida à FDA em 2000, através de uma petição ao abrigo do disposto na cláusula 21 do Código das Regulações Federais. A Autoridade Americana formulou um pedido oficial para

que a submissão fosse feita através de uma Time and Extent Application, que estava a ser implementada em 2002 nos EUA.

Desta forma, em 2005, a empresa Ciba submeteu uma Time and Extent Application, onde se inclui informação sobre a substância ativa, classe farmacológica, forma de administração, características físico-químicas, e dados globais sobre uso da substância em diversos países. (52)

É interessante notar que neste processo de submissão são amplamente referenciados dados emitidos pela Comissão Europeia. A concentração proposta pela farmacêutica Ciba é a mesma que já se encontrava aprovada pela Comissão Europeia e incluída no anexo VII da Diretiva. Adicionalmente, também é referido o parecer emitido pela SCCNFP, e existe associação feita aos estudos de segurança analisados por este Comité. Não só em relação à Europa, mas também um pouco por todo o Mundo, esta substância é usada em protetores solares, facto que é expresso no processo de registo. Também são referidos dados de consumo em todos os continentes, e destacam-se 6 países como os maiores consumidores desta substância: Brasil, França, Alemanha, Grécia, Espanha e Suíça (dados de 2005). (52)

Em 2006, e de acordo com o processo de submissão Time and Extent Application, a farmacêutica Ciba submeteu informação de segurança e eficácia em 2006, gerando uma resposta da FDA em 2014.

Considerando o procedimento Time and Extent Application, descrito anteriormente, foram levantadas algumas questões por parte da FDA. A primeira questão prende-se com alguma dificuldade de avaliação da substância ativa bisotrizol: esta substância ativa é comercializada sob o nome comercial de Tinosorb® M, que consiste numa mistura de bisotrizol com quatro ingredientes inativos. Assim sendo, ao fazer a avaliação de dados submetidos para o bisotrizol, não foi tida em conta a influência que os quatro ingredientes que incluem a formulação Tinosorb® M têm. Mais se acrescenta que os dados submetidos referem se o comportamento do bisotrizol isolado e do bisotrizol incluído na formulação Tinosorb® M poderá ser diferente, não só no que toca à eficácia da substância, como à própria segurança. (14)

Desta forma, a FDA emitiu algumas considerações sobre a determinação de segurança, nomeadamente, indicações sobre o tipo de ensaios que devem ser apresentados e a duração dos mesmos. Para além disso, a Autoridade sugere que sejam apresentados dados de segurança, nomeadamente, um resumo de reações adversas reportadas com algum nexo de causalidade associado à exposição ao bisotrizol, todas as reações adversas graves documentadas, dados sobre estudos de segurança e eficácia em humanos e dados de literatura médica que descrevam reações adversas associadas ao uso de bisotrizol. Para além disto, deve ser anexada informação sobre o modo de tratamento de cada reação adversa em cada país de onde advêm os dados.

No que toca à eficácia, a FDA requereu a existência de pelo menos dois estudos adequados e bem controlados para determinação do FPS, onde seja claramente comprovada a eficácia do bisotrizol na proteção da queimadura solar. Também foi requerida a realização de dois estudos onde, usando o bisotrizol em concentrações inferiores a 10%, se demonstrasse a existência de um FPS de 2 ou superior. (14)

Desta forma, não foi permitida a comercialização desta substância incluída em protetores solares nos EUA, sem que sejam submetidos dados adicionais.

BEMOTRIZINOL

O bemotrizinol é um químico utilizado como filtro UV e absorvedor de UV, e que tem o nome 2,2'-[6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazino-2,4-diil] bis{5-[(2-etilhexil)oxi]fenol}. Este material consta do anexo VI do Regulamento, com o número de entrada 25, e está também aprovado como condicionador cutâneo. (53)

O mecanismo de proteção contra a radiação UV é puramente químico e tem a capacidade de proteger contra a radiação UVA (UVA-1 e UVA-2) e UVB. Este material é estável quando exposto à luz solar e tem a capacidade de proteger outros filtros UV químicos com um menor grau de estabilidade da degradação. Este material é um lipossolúvel, e tal como o bisotrizol, foi patenteado pela Ciba Speciality Chemicals como Tinosorb® S. (54)

Em 1998 foi submetido um pedido de avaliação à SCCNPS, para que fosse emitido um parecer referente à inclusão desta substância em protetores solares, numa concentração inferior a 10%. O Comité procedeu à avaliação dos parâmetros de toxicidade aguda, subcrónica, crónica, reprodutiva, absorção percutânea, corrosividade e irritação, sensibilização cutânea, carcinogenicidade e genotoxicidade, e declarou que esta substância é segura para utilização em concentrações até 10%, não emitindo recomendações adicionais. (55)

Desde então que esta substância não sofreu mais nenhuma revisão porque, isoladamente, não é utilizada na forma nano. No que toca ao enquadramento regulamentar, este material está aprovado na Europa, mas não nos Estados Unidos da América e Brasil. (1) (40) (51)

Na Europa, como já foi visto para bisotrizol, não existe uma aprovação formal da sua utilização na forma nano, mas apenas a sua inclusão em listas positivas, para uso na forma não-nano. Está prevista uma atualização do Regulamento Europeu para incluir os

pareceres positivos emitidos pela SCCS, bem como as condições em que este material pode ser usado.

No que toca ao enquadramento regulamentar, este material está aprovado na Europa e no Brasil, mas não nos Estados Unidos da América. (1) (40) (51)

Tanto na Europa como no Brasil não existe uma aprovação formal da sua utilização na forma nano, mas apenas a sua inclusão em listas positivas, para uso na forma não-nano. Está prevista uma atualização do Regulamento Europeu para incluir os pareceres positivos emitidos pela SCCS, bem como as condições em que este material pode ser usado na forma nano.

No que respeita aos EUA, este material está incluído no grupo de substâncias ativas que foram submetidas através de um procedimento de Time and Extent Application. Esta substância, detida pela Ciba Specialty Chemicals Corporation, foi submetida à FDA em 2000 através de uma petição ao abrigo do disposto na cláusula 21 do Código das Regulações Federais. A Autoridade Americana formulou um pedido oficial para que a submissão fosse feita através de uma Time and Extent Application, que estava a ser implementada em 2002 nos EUA. (54)

Desta forma, em 2005, a empresa Ciba submeteu uma Time and Extent Application, onde se inclui informação sobre a substância ativa, classe farmacológica, forma de administração, características físico-químicas e dados globais sobre uso da substância em diversos países. (54)

É interessante notar que, mais uma vez, neste processo de submissão, são amplamente referenciados dados emitidos pela Comissão Europeia. A concentração proposta pela farmacêutica Ciba é a mesma que já se encontrava aprovada pela Comissão Europeia e incluída no anexo VII da Diretiva. Adicionalmente, também é referido o parecer emitido pela SCCNFP, e existe associação feita aos estudos de segurança analisados por este Comité. Não só em relação à Europa, mas também um pouco por todo o Mundo, esta substância é usada em protetores solares, facto que é expresso no processo de registo. Também são referidos dados de consumo em todos os continentes e destacam-se 6

países como os maiores consumidores desta substância: Brasil, França, Alemanha, Grécia, Itália, Espanha e Suíça (dados de 2005). (54)

Em 2006, e de acordo com o processo de submissão Time and Extent Application, a farmacêutica Ciba submeteu informação de segurança e eficácia em 2006, gerando uma resposta da FDA em 2014.

Considerando o procedimento Time and Extent Application, descrito anteriormente, foram levantadas algumas questões por parte da FDA. Estas questões encontram-se divididas entre questões relacionadas com a segurança e questões relacionadas com a eficácia. (56)

Desta forma, a FDA emitiu algumas considerações sobre a determinação de segurança, nomeadamente indicações sobre o tipo de ensaios que devem ser apresentados e a duração dos mesmos. Visto que os efeitos da radiação UV sobre a pele humana são cumulativos, e que muitas vezes é expectável que o consumidor não use o protetor de acordo com a frequência indicada na rotulagem, a FDA recomendou que fossem feitos ensaios de segurança a curto prazo (sensibilização cutânea e fotosegurança) e a longo prazo (exposição sistémica devida a absorção dérmica). Aqui também se recomendou que os ensaios fossem levados a cabo com amostras contendo até 10% (concentração que se pretende ver aprovada para uso comercial). Dos estudos submetidos, foi referido pela FDA que não foram incluídas crianças nos ensaios e que as concentrações usadas não excederam os 7,5%. (56) No geral, a FDA reconheceu os estudos submetidos algo deficitários, não só porque não testaram um número suficiente de indivíduos, mas também porque não apresentaram dados e conclusões sólidas. Mais se adicionou que, em pesquisas bibliográficas feitas, não foi possível obter conclusões adicionais, pela falta de existência de estudos feitos sobre este material. Assim, foram exigidos mais estudos que analisassem maiores amostras, em condições melhor definidas, e dentro dos requisitos especificados. (56)

Foi também reconhecida pela FDA a falta de estudos sobre a farmacocinética desta substância ativa. Estes estudos são importantes para perceber se existe alguma penetração cutânea, com conseqüente absorção sistémica, e, caso esta exista, qual a

extensão dos efeitos. As pesquisas bibliográficas feitas pela FDA também não geraram qualquer conclusão, pelo que estes ensaios foram outro requisito da Autoridade. (56)

No que toca à farmacovigilância e notificação de reações adversas, tal como foi discutido para o bisotrizol, também com o bemotrizinol foi requisitada a sua reunião e apresentação.

Relativamente aos estudos não clínicos, foi apresentado um conjunto de estudos, desde estudos de toxicidade aguda, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, mutagenicidade, toxicidade de desenvolvimento e reprodutiva, carcinogenicidade, até toxicocinética. Após análise pela Autoridade e posterior pesquisa bibliográfica, este conjunto permitiu concluir que o uso do bemotrizinol não coloca riscos ao consumidor aquando da sua utilização.

No que toca às questões sobre a eficácia do bemotrizinol, a FDA requereu a existência de pelo menos dois estudos adequados e bem controlados para determinação do FPS, onde seja claramente comprovada a eficácia desta substância ativa na proteção da queimadura solar. Também foi requerida a realização de dois estudos onde, usando o bemotrizinol em concentrações inferiores a 10%, se demonstrasse a existência de um FPS de 2 ou superior. Os estudos submetidos não contemplavam todos os requisitos exigidos pela Autoridade, nomeadamente a demonstração de eficácia na concentração que se pretender ver aprovada, pelo que este estudo se mostrou vital para dar continuidade ao processo. (56)

TRIS-BIFENIL TRIAZINA

Por último, pretende-se analisar o material cujo nome comercial é Tinosorb® A2B®. Este material, com o nome químico 1,3,5-triazino-2,4,6-tris[1,1'-bifenil]-4-il, está incluído no anexo VI do Regulamento com o número de referência 29, e também é reconhecido pela referência ETH50. Este material é considerado dos filtros UV mais eficientes, permitindo uma proteção da radiação entre os comprimentos de onda de 290 nm e 340 nm. (57) (58) Para além disto, devido à dimensão das partículas usadas, na ordem dos 100 nm, a concentração de filtro UV usado na formulação é menor do que nos restantes protetores solares: assim consegue-se uma melhor proteção devido a uma melhor cobertura da pele por parte do produto.

À data da redação desta monografia, este é o primeiro e único material aprovado e incluído na lista positiva do Anexo VI do Regulamento para utilização na forma nano. (59)

A primeira submissão deste material foi feita em Novembro de 2005, e houve uma adenda ao dossier de submissão em novembro de 2006. Visto que, durante o período de revisão o avaliador percebeu que esta substância estava presente em formulações na forma nano, o mesmo requereu que fossem submetidos estudos adicionais para suportarem esta utilização. (60) Como questões colocadas para emissão de parecer por parte da SCCS refere-se a concentração de 10% como segura para utilização, e se existe algum problema face à utilização deste material em produtos cosméticos.

Após avaliação de todos os estudos realizados, o SCCS emitiu um parecer sobre a utilização deste material na forma nano. As partículas analisadas apresentavam um tamanho médio de 81 nm e, com esta dimensão, observou-se uma absorção residual. Mesmo após exposição oral, a absorção verificada é residual, e não foram verificados efeitos sistémicos. Ainda assim, esta avaliação foi feita com base em metodologias que são aplicadas a materiais na forma não-nano. De qualquer forma este material foi

considerado seguro quando usado para aplicação cutânea, ficando salvaguardado que, em avaliações futuras devem ser consideradas metodologias que sejam mais adequadas e adaptadas à dimensão do material e à tecnologia em questão.

Relativamente às restrições impostas aquando da utilização deste material, referiu-se que, devido ao conhecimento superficial deste material, não se recomenda o seu uso em formulações em spray, devido ao risco de inalação. Só após a utilização de estudos de toxicidade repetida se poderão rever estas condições. Na imagem seguinte, percebe-se a vantagem deste material, em termos de proteção oferecida, quando comparada com o bisoctrizol e bemotrizinol. De facto, o tris-bifenil triazina (Tinosorb® A2B) é um material que promove uma proteção contra a radiação UV, cobrindo os comprimentos de onda que mais lesões poderão provocar. (Figura n.º7).

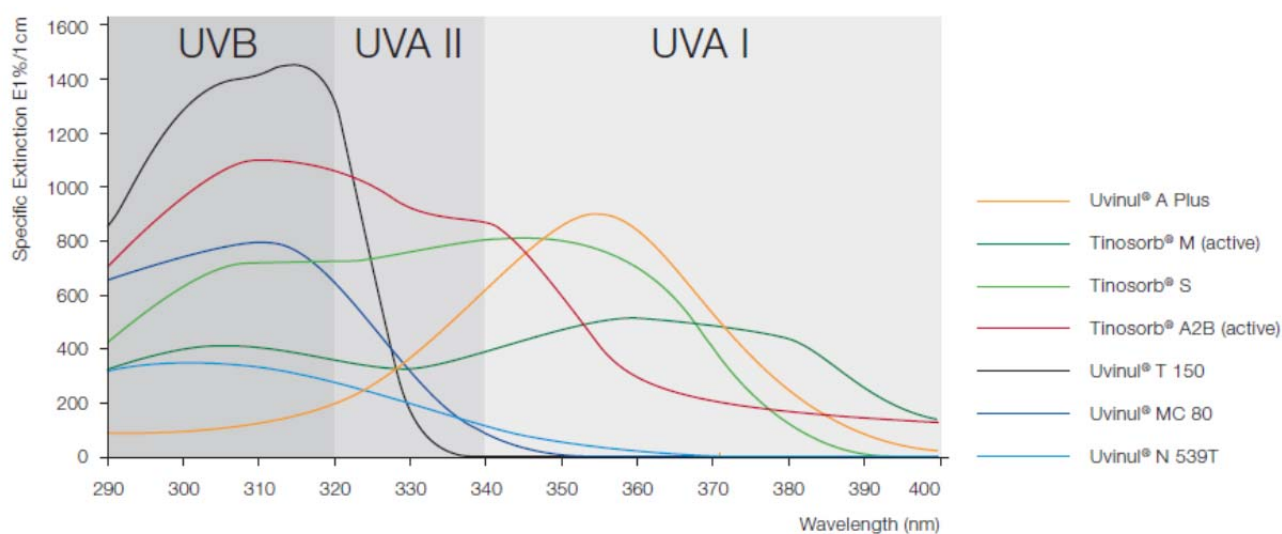


FIGURA 9: ESPECTRO DE PROTEÇÃO DOS DIFERENTES FILTROS UV. (60)

Até à data, este material apenas se encontra autorizado na Europa. No Brasil este material encontra-se em fase de discussão pública, uma etapa prevista no processo de aprovação para inclusão na lista positiva de filtros UV do Mercosul. Em relação aos EUA, este material ainda não se encontra aprovado, nem foi encontrada qualquer referência a uma eventual consulta sobre este material.

VIGILÂNCIA DE MERCADO

No seguimento de todos os requisitos impostos pelas Autoridades, considera-se oportuno analisar uma Campanha de supervisão de Produtos Cosméticos para Proteção Solar, publicada pelo Infarmed, I.P., em Janeiro de 2012. (61)

Essencialmente, o Infarmed, I.P., enquanto Autoridade responsável pela supervisão de mercado de produtos cosméticos, levou a cabo uma campanha que tinha como objetivo verificar a conformidade dos produtos para proteção solar e pós-solar de acordo com a Recomendação da Comissão de 22 de Setembro de 2006, relativa às reivindicações apresentadas pelo produto, e de acordo com o anterior Decreto-Lei 189/2008, de 24 de Setembro. A amostra estudada compreendeu apenas os produtos notificados como produtos para proteção solar e pós-solar e pretendeu apenas analisar a rotulagem dos mesmos, particularmente as indicações referentes aos filtros UV incluídos na formulação em causa.

Para dar seguimento a este estudo, a Autoridade solicitou aos responsáveis pela colocação do produto no mercado um conjunto de documentos que suportavam as informações indicadas no rótulo e analisou a conformidade dos rótulos com a Recomendação acima referida, avaliando:

- O grau de proteção contra as radiações UVA e UVB;
- Existência de advertências que referiam que o produto não assegura 100% de proteção, bem como recomendações adicionais ao uso do protetor;
- Referência à quantidade de produto a aplicar e necessidade de reaplicação frequente;
- As reivindicações são claras, inequívocas e assentam em critérios normalizados e reprodutíveis;

- Existência de categorias de eficácia, no que se refere à proteção contra radiação UVA e UVB;
- Grau de destaque face à categoria de proteção solar é, pelo menos, idêntico ao do fator de proteção solar.

Após esta análise, foram contactados todos os responsáveis para solicitar dados adicionais, quando necessário.

De seguida, apresentam-se os resultados obtidos nesta campanha, bem como algumas considerações que se consideram oportunas.

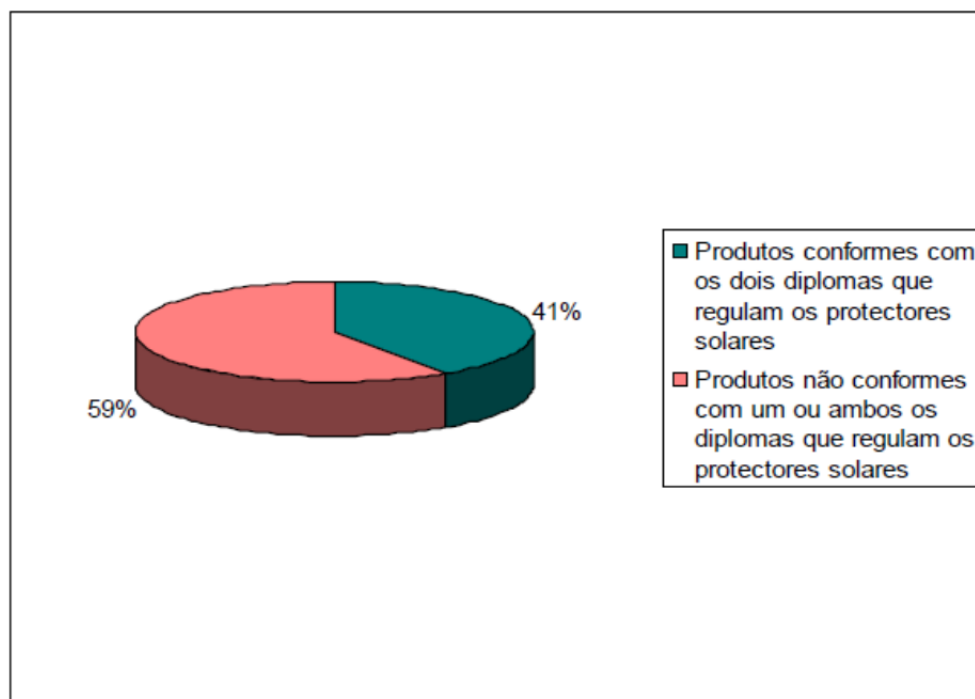


FIGURA 10: RELAÇÃO ENTRE PRODUTOS CONFORMES E NÃO CONFORMES OS DIPLOMAS. (61)

Existe, efetivamente, uma larga percentagem de não conformidades com os diplomas que regulam estes produtos, nomeadamente 59% dos produtos analisados. Da amostra total considerada, 41% dos produtos estão de acordo com os dois diplomas que regulam os produtos cosméticos. De seguida, particulariza-se qual a relação entre as não conformidades e o diploma à qual se referem.

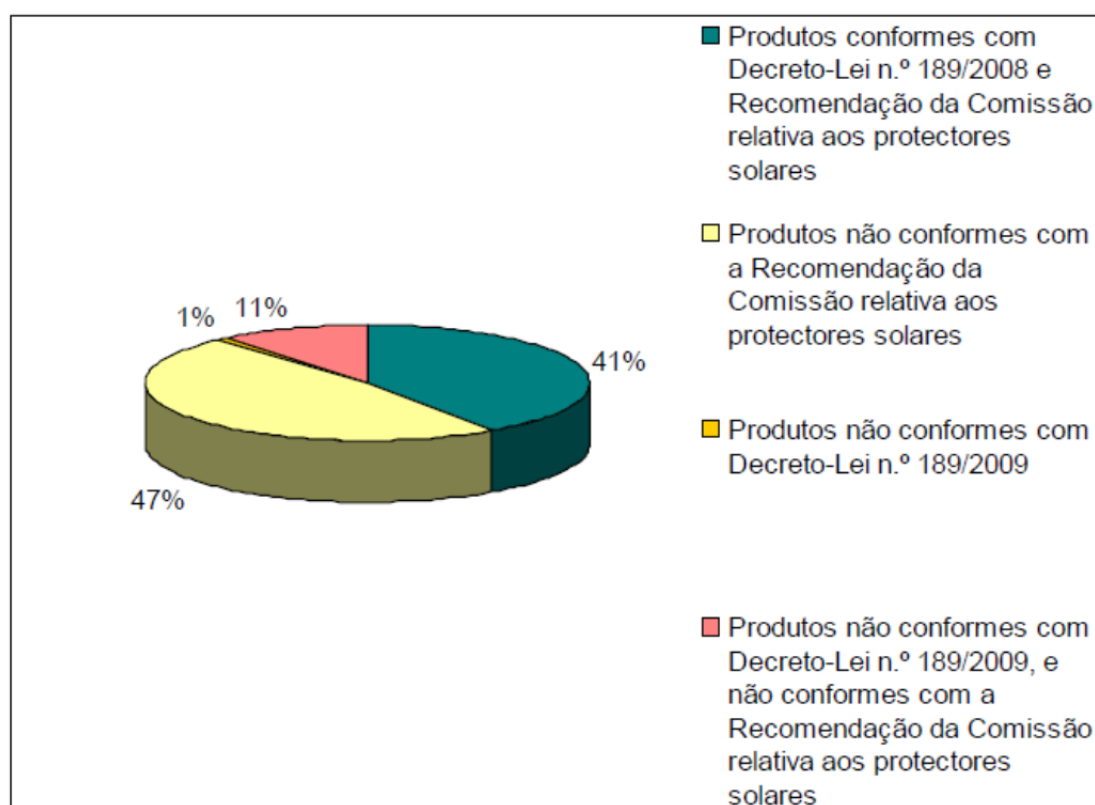


FIGURA 11: NÃO CONFORMIDADES IDENTIFICADAS NA CAMPANHA, DE ACORDO COM O DIPLOMA EM CAUSA. (61)

Verifica-se que a 47% das não conformidades recaem sobre produtos que não estão de acordo com o disposto na Recomendação da Comissão relativa a protetores solares, nomeadamente no que respeita às menções que devem ser incluídas na rotulagem. É interessante reparar que a maior percentagem de produtos analisados e que se encontra em não conformidade, se refere ao disposto numa Recomendação, que, legalmente, não possui valor vinculativo.

41% dos produtos analisados encontra-se em conformidade com o anterior Decreto-Lei n.º189/2008 e Recomendação da Comissão relativa a protetores solares. 11% dos produtos analisados não se encontra em conformidade nem com o anterior Decreto-Lei n.º189/2008 nem com a Recomendação.

De seguida, quantificam-se as não conformidades identificadas em termos de classificação descritiva das mesmas.

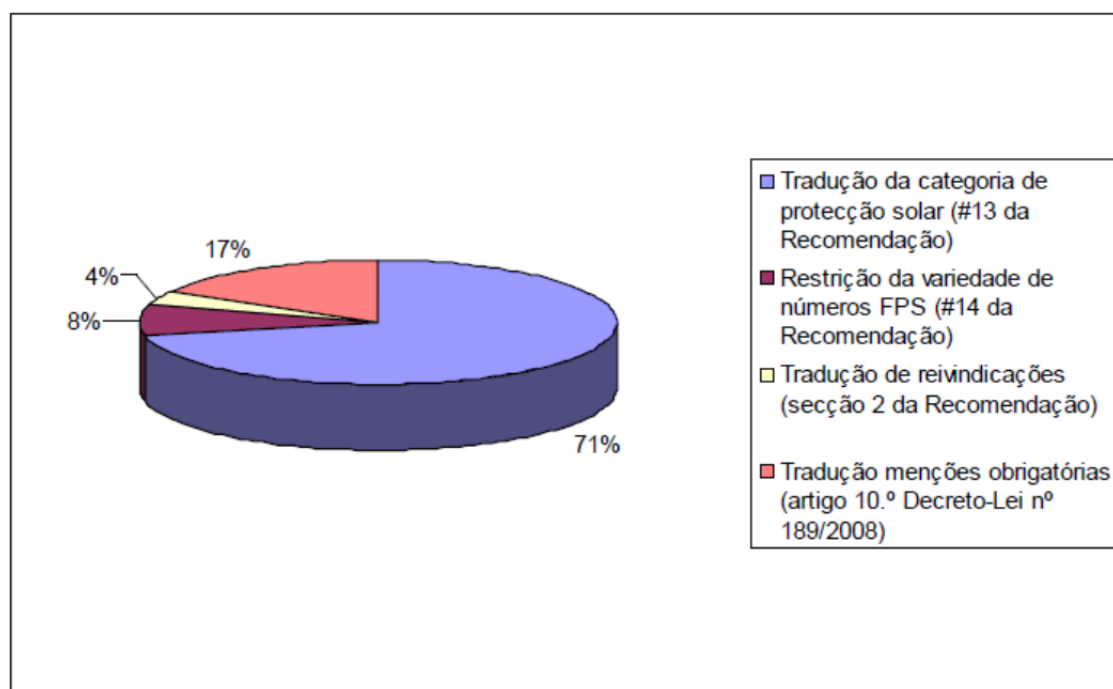


FIGURA 12: CLASSIFICAÇÃO DESCRITIVA DAS NÃO CONFORMIDADES. (61)

Verifica-se que a não conformidade mais observada, 71%, se refere à incorrecta tradução da eficácia dos protetores no que se refere à categoria (baixa, média, elevada e muito elevada) e à sua menção no rótulo, mencionada na Recomendação.

17% dos produtos analisados apresenta não conformidades relativas a traduções de menções obrigatórias referidas no anterior Decreto-Lei n.º189/2008.

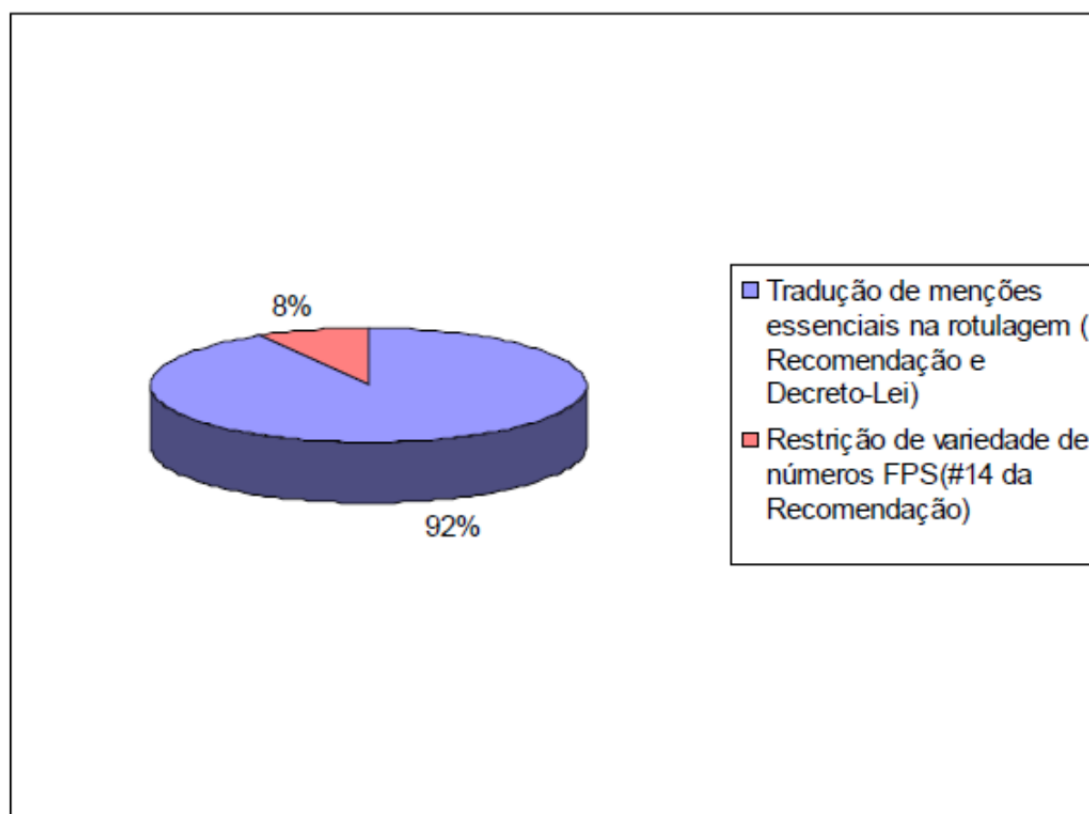


FIGURA 13: CLASSIFICAÇÃO DESCRITIVA DAS NÃO CONFORMIDADES. (61)

Após a conclusão do tratamento de dados, o Infarmed, I.P. contactou todos os responsáveis pela colocação no mercado dos produtos analisados, para os informar das não conformidades, conseguindo o compromisso de alterar as respetivas rotulagens, no intuito de assegurar a conformidade com o referido nos diplomas. O mesmo sucedeu para os casos de não seguimento com os pressupostos incluídos na Recomendação.

No parecer do Infarmed, I.P., o facto de uma Recomendação não ter um carácter legal vinculativo poderá desencadear um não cumprimento do que está incluído neste documento por parte dos responsáveis, sem que possam ser desencadeados mecanismos legais.

No entanto, a Autoridade aconselhou a que, aquando da colocação no mercado de produtos para proteção solar e pós-solar, se observem os requisitos incluídos, não só no atual Regulamento, mas também na Recomendação. Efetivamente os produtos para proteção solar e pós-solar têm uma imensa importância económica e sociocultural, pelo que a importância do devido aconselhamento ao consumidor, no que se refere aos riscos da exposição solar exacerbada, é, em última instância do responsável pela colocação no mercado.

Em relação ao Brasil, oportunamente contactou-se a ANVISA, para perceber o que está a ser feito relativamente ao diagnóstico de mercado e levantamento de necessidades legislativas. A Autoridade reconheceu a nanotecnologia que está largamente disseminada no fabrico de produtos cosméticos e concretamente em protetores solares. No entanto, reconhecem que, à luz da atual redação do Regulamento, o fabricante aquando da notificação do protetor solar, não tem obrigação de referir qual o estado do material usado. Desta forma, torna-se bastante difícil perceber se os cosméticos que estão atualmente no mercado possuem nanomateriais incluídos ou não. Mais acrescentaram que, à luz da lista de substâncias proibidas para inclusão em produtos cosméticos, não está discriminado qual o estado do material usado, pelo que, se dado material não constar nesta lista, poderá ser usado como nanomaterial. Salvaguarda-se que a ANVISA está a fazer novo diagnóstico de mercado, para fazer um levantamento de necessidades de revisão regulamentar.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a redação desta monografia, conclui-se que os protetores solares são produtos bastante complexos. É importante perceber que os produtos cosméticos estão acessíveis em diversos pontos de venda, e, na Europa e Brasil não carecem de dispensa por parte de um farmacêutico. Como tal, é compreensível que as Autoridades Reguladoras pretendam impor critérios bastante restritos no que toca aos ficheiros de informação submetidos e relatórios de segurança.

É também compreensível que as Autoridades mostrem algum receio face à utilização de nanopartículas em produtos cosméticos que são amplamente usados por toda a população. Efetivamente existe um grande rigor face à embalagem, reivindicações apostas na rotulagem, uma vez que o marketing associado aos produtos cosméticos é bastante incisivo e avassalador. No que toca ao cumprimento de todas as imposições, penso que seria oportuno a Autoridade considerar um processo de avaliação da rotulagem aquando da notificação do próprio produto. O facto de não existir esta aprovação formal do rótulo pressupõe que existe um cumprimento dos requisitos legais, mas, face à maior versatilidade de locais de venda de protetores solares, existe, inerentemente, maior risco. No entanto, é de sublinhar que várias iniciativas regulamentares têm sido levadas a cabo, com o objectivo de alinhar a aplicação da nanotecnologia: tanto a notificação prévia de nanomateriais, como a obrigatoriedade de inclusão em listas positivas de certos ingredientes torna o processo fortemente regulamentado e orientado.

É interessante verificar que nos EUA os protetores solares são considerados como medicamentos de venda livre e, como tal, estão sujeito a um processo de avaliação por parte da Autoridade e carecem de uma aprovação formal para comercialização. Efetivamente este processo pode ser considerado, de alguma forma, como um obstáculo

à comercialização, pelos tempos de avaliação associados, mas asseguraria certamente mais controlo, maior segurança e menos não conformidades.

Particularmente com o uso da nanotecnologia nos protetores solares, conclui-se que a tecnologia é bastante usada, e no que toca à legislação, os marcos existentes são de bastante relevo: mais se acrescenta que ao momento a União Europeia mostra-se bastante avançada em termos da definição da nanotecnologia, e também de todas as metodologias que considera seguras para uso associado. Quando comparada com o Brasil e Estados Unidos da América, a União Europeia demonstra legislação que abrange vários pontos cruciais para o desenvolvimento de produtos de elevada qualidade e segurança, garantindo a livre circulação de produtos cosméticos dentro dos Estados-Membros.

BIBLIOGRAFIA

1. *Regulamento (CE) N.º 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de Novembro de 2009 relativo aos produtos cosméticos. Jornal Oficial da União Europeia.* 30 de Novembro de 2009, Vol. L342/59.
2. **Sigma Team Consulting.** *Cosmética no Contexto Nacional e Internacional - Monografia Temática e Setorial.* 2014.
3. *Recomendação da Comissão de 22 de Setembro de 2006 relativa à eficácia e às propriedades reivindicadas dos protectores solares. Europeia, Jornal Oficial da União.* 2006, Vol. L265/39.
4. **SmartSkincare.com, Dr. G Todorov /.** Skin Protection - Sunscreen fundamentals: how sunscreens/sunblocks work. *Smartskinicare.com.* [Online] http://www.smartskinicare.com/skinprotection/sunscreen_fundamentals.html.
5. **Foundation, American Melanoma.** American Melanoma Foundation. *Facts About Sunscreen .* [Online] <http://www.melanomafoundation.org/prevention/facts.htm>.
6. *Novos Requisitos Regulamentares - Regulamento (CE) N.º 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de Novembro de 2009 relativo aos produtos cosméticos. Silva, Pedro Amores da.* s.l. : Manhãs Informativas Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P, Departamento de Produtos de Saúde, 2011.
7. **Europeia, Comissão.** Growth - Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs. *Cosmetics - Legislation.* [Online] European Commission, 21 de 10 de 2015. http://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics/legislation/index_en.htm.
8. *Opinion on Safety of Nanomaterials in Cosmetic Products. Products, Scientific Committee on Consumer.* s.l. : European Commission - Health & Consumer Protection Directorate-General, 2007. SCCP/114/07.
9. *Cosmetics Europe: Guidelines for evaluating sun product water resistance. Europe, Cosmetics.* s.l. : Cosmetics Europe , 2005.
10. *Resolução - RDC N.º 30 de 1º de junho de 2012 Aprova o Regulamento Técnico Mercosul sobre Protetores Solares em Cosméticos e dá outras providências. Sanitária, Directoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância.* 2012. RDC N.º30.
11. *Code of Federal Regulations - Title 21 - Chapter I - Subchapter D - Part 352 -Sunscreen Drug Products for Over-the-Counter Human Use. Services, Department of Health and Human.* 2014.
12. *Public Law 113-195 113th Congress - Sunscreen Innovation Act. America, Senate and House of Representatives of the United States of.* 2014. 128 STAT.2035.

13. *Guidance for Industry - Time and Extent Applications for Nonprescription Drug Products. Research, U.S. Department of Health and Human Services - Food and Drug Administration - Center for Drug Evaluation and*. 2011.
14. *Docket No. FDA-2005-N-0453 - Letter of response regarding bisoctrizole. Services, Department of Health and Human*. 2014. FDA-2005-N-0453.
15. *Regulamento (UE) N.º 655/2013 da Comissão de 10 de julho de 2013 que estabelece critérios comuns para justificação das alegações relativas a produtos cosméticos. Europeia, Jornal Oficial da União*. 2013. L190/31.
16. *Research & Innovation - Key Enabling Technologies - Policy issues. European Commission*. [Online] http://ec.europa.eu/research/industrial_technologies/policy_en.html.
17. *Research & Innovation - Key Enabling Technologies - Research in Nanosciences & technologies. European Commission*. [Online] http://ec.europa.eu/research/industrial_technologies/nanoscience-and-technologies_en.html.
18. *Recomendação da Comissão de 18 de Outubro de 2011 sobre a definição de nanomaterial. Europeia, Jornal Oficial da União*. 2011. L275/38.
19. *Comunicação da Comissão ao Parlamento Europeu, ao Conselho e ao Comité Económico e Social Europeu - Segunda revisão regulamentar relativa a «nanomateriais». Europeia, Comissão*. 2012. COM(2012) 572 final.
20. **Comission, European**. *Growth - Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs - Nanomaterials. European Commission*. [Online] 21 de 10 de 2015. http://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics/products/nanomaterials/index_en.htm.
21. *Nano-Titanium Dioxide in Sunscreens. Renner, Gerald*. s.l. : COLIPA, 2009.
22. *Products and Ingredients - Nanotechnology. Cosmetics Europe*. [Online] <https://www.cosmeticseurope.eu/safety-and-science-cosmetics-europe/products-and-ingredients/nanotechnology-.html>.
23. *No evidence for nanoparticle penetration into living skin, Preliminary data presented at ECETOC Barcelona. Butz T, et al*. Barcelona : s.n., 2005.
24. **Stern, ST e SE., McNeil**. *Nanotechnology safety concerns revisited. Toxicological Sciences*. 2008 Jan, 101(1):4-21.
25. **Sanitária, Agência Nacional de Vigilância**. *Diagnóstico Institucional de Nanotecnologia*. 2014.
26. *Projeto Lei 6741/2013. Nacional, Congresso*. 2013. ECC6F7D723.
27. **Nacional, Congresso**. *Projeto Lei 5133/2013*. 2013.

28. *Overview of CDER Experience with Nanotechnology-related Drugs*. **Sadrieh, N., Morefield, E., Tyner K.,** s.l. : Advisory Committee for Pharmaceutical Science and Clinical Pharmacology - FDA , 2012.
29. **Services, Food and Drug Administration - Department fo Health and Human**. *FDMS Docket No. FDA-2006-P-0213-0003*. 2012. FDA-2006-P-0213-0003.
30. **Kimbrell, George A.** *Nanotechnology and Nanomaterials in Consumer Products: Regulatory Challenges and Necessary Amendments*. s.l. : The International Center for Technology Assessment , 2006.
31. **Force, Food and Drug Administrations Nanotechnology Task**. *Nanotechnology - A Report of the U.S. Food and Drug Administrations Nanotechnology Task Force*. 2007.
32. **Force, Food and Drug Administration Technology Task**. *Public Meeting - Consideration of the FDA-Regulated Products that May Contain Nanoscale Materials*. 2008.
33. **Cosing**. Growth - Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs. *European Comission* . [Online] http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=28832.
34. **Consumers, Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intendend for**. *Opinion of the Scientific Committee on Cosmetic Products and non-Food Products intended for Consumers concerning Titanium Dioxide Colipa n.º S75*. 2000. SCCNFP/0005/98.
35. *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*. **Risks, Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health**. Bruxelas : Health & Consumer Protection - Directorate-General, 2007.
36. *Opinion on Titanium Dioxide (nano form) COLIPA n.º S75*. **Safety, Scientific Committee on Consumer**. 2014. SCCS/1516/13.
37. **Bennat C, Müller-Goumann CC**. Skin penetration and stabilization of formulations containing microfine titanium dioxide as physical UV filter. *International Journal of Cosmetic Science*. 2000, 22(4):271-83.
38. **N. A. Monteiro-Riviere, K. Wiench, R. Landsiedel, S. Schulte, A. O. Inman, and J. E. Riviere**. 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*. 2011, 123(1):264-80.
39. *Opinion for clarification of the meaning of the term "sprayable applications/products" for the nano forms of Carbon Black CI 77266, Titanium Oxide and Zinc Oxide*. **Safety, Scientific Committee on Consumer**. 2015. SCCS/1539/14.

40. Resolução n.º47 de 16 de Março de 2006 - Regulamento técnico Lista de Filtros Ultravioletas permitidos para Produtos de Higiene Pessoais, Cosméticos e Perfumes. **Sanitária, Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância**. 2006.
41. **Sustentável, Comissão de Meio Ambiente e Desenvolvimento**. *Emenda ao Projeto Lei 1370/2011*.
42. *Lei 1370/2011. Sustentável, Comissão de Meio Ambiente e Desenvolvimento*.
43. Growth- Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs. *European Commission*. [Online] http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=38968.
44. *Opinion concerning Zinc Oxide Colipa n.º 576. Consumers, Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for*. 2003. SCCNFP/0649/03.
45. **Products, Scientific Committee on Consumer**. *Statement on Zinc Oxide used in sunscreens*. 2005. SCCP/0932/05 .
46. —. *Clarification on Opinion SCCNFP/0932/05 on Zinc Oxide*. 2009. SCCP/1215/09 .
47. —. *Opinion on Zinc Oxide (nano form) Colipa 576*. 2012. SCCS/1489/12 .
48. *Circular Informativa sobre a utilização de corantes, filtros UV e conservantes na forma nano. INFARMED, I.P.* 2014. N.º 226/CD/8.1.6..
49. **Safety, Scientific Committee on Consumer**. *Opinion on 2,2' Metileno-bis-(62H-benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenol*. 2011.
50. **Comission, European**. Growth - Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs - Cosing. *European Commission*. [Online] http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=28828.
51. **Dr. G. Todorov / SmartSkinCare.com**. Chemical UVA+UVB sunscreen/Sunblock - Bisotrizole (Tinosorb M). *Smart Skin Care*. [Online] http://www.smartskincare.com/skinprotection/sunblocks/sunblock_bisotrizole.html.
52. **Line, Ciba Specialty Chemicals Corporation - Home and Personal Care Business**. *Time and Extent Application - Bisotrizole*. 2005.
53. **Comission, European**. Growth - Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs - Cosing. *Cosmetics - Cosing - BIS-ETHYLHEXYLOXYPHENOL METHOXYPHENYL TRIAZINE*. [Online] http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=28830.

54. **Line, Ciba Specialities Chemicals Corporation - Home and Personal Care Business.** *Time and Extent Application - Bemotrizinol.* 2005.
55. **Consumers, Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for.** *Opinion on 2,4-BIS-{{4-(2-ETHYL-HEXYLOXY)-2-HYDROXY}-PHENYL}-6-(4-METHOXYPHENYL)-(1,3,5)-TRIAZINE.* 1998.
56. **Services, Department of Health and Human.** *Docket No. FDA-2005-N-0453 regarding bemotrizinol.* 2014. FDA-2005-N-0453.
57. **Company, BASF - The Chemical.** *Sun Protection inspired by life - The Care Creations UV-filter Portfolio.*
58. **BASF - News & Media.** [Online] 2014. <https://www.basf.com/tr/en/company/news-and-media/news-releases/2014/08/tinosorb--a2b-receives-eu-approval.html>.
59. *Regulamento (UE) N.º 866/2014 da Comissão de 8 de agosto de 2014 que altera os anexos III, V e VI do Regulamento (CE) N.º 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo aos produtos cosméticos.* **Europeia, Jornal Oficial da União.** 2014. 2014R0866 — PT — 29.08.2014 — 000.001 — 1.
60. **Safety, Scientific Committee on Consumer.** *Opinion on 1,3,5-Triazino,2,4,6-tris[1,1'-bifenil]-4-yl.* 2011. SCCS/1429/11.
61. *Campanha de supervisão de Produtos Cosméticos para Proteção Solar - Relatório Final.* **Saúde, Direção de Produtos de.** s.l. : Infarmed, I.P. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, 2012.
62. **Comission, European.** Consumer Safety - Cosmetics. [Online] http://ec.europa.eu/consumers/consumers_safety/cosmetics/index_en.htm.
63. *Opinion concerning Zinc Oxide.* **CONSUMERS, THE SCIENTIFIC COMMITTEE ON COSMETIC PRODUCTS AND NON-FOOD PRODUCTS INTEND FOR.** Bruxelas : s.n., 2003.
64. **Europeia, Comissão.** Cosmetics - Sunscreen Products. *Growth - Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs.* [Online] http://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics/products/sunscreen/index_en.htm.
65. *Nota de imprensa sobre Melhor proteção do Sol após a ação da Comissão Europeia.* **Europeia, Comissão.** 2007.
66. **INFARMED, I.P.** Perguntas Frequentes - Cosméticos . [Online] 2014. http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/COSMETICOS/#nano4.

67. **Products, Scientific Committee for Cosmetic Products and Non Food.** SCCPNFP - Opinions 1997-2004. [Online]

http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/opinions/sccnfp_opinions_97_04/sccp_out55_en.htm.