

---

# MANUAL DE SEGURANÇA

DE PRODUTOS DE  
HIGIENE PESSOAL,  
COSMÉTICOS E  
PERFUMES





## CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DO PARANÁ

### DIRETORIA

#### PRESIDENTE:

Mirian Ramos Fiorentin

#### VICE-PRESIDENTE:

Márcio Augusto Antoniassi

#### DIRETOR TESOUREIRO

Fábio de Brito Moreira

#### DIRETORA SECRETÁRIA GERAL

Nádia Maria Celuppi Ribeiro

### CONSELHEIROS

Ana Paula Vilar da Silva

Arnaldo Zubioli

Fabio Francisco Baptista de Queiroz

Greyzel Emilia Casella Benke

Karen Janaina Galina

Leila de Castro Marques Murari

Letícia de Cássia Tavares Thiesen

Marina Gimenes

Marisol Dominguez Muro

Mauren Isfer Anghebem

Sandra Iara Sterza

### CONSELHEIROS SUPLENTES

Cynthia França Wolanski Bordin

Mônica Holtz Cavichiolo Grochocki

Rafael Bayouth Padial

### CONSELHEIRO FEDERAL | SUPLENTE

Luiz Gustavo de Freitas Pires

Grazziela Samantha Perez

## **GTT INDÚSTRIA COSMÉTICA**

Sonia Isabel Friedlaender Reple  
Claudia da Cunha Guarda  
Solange Semes  
Daniela Florencio Maluf  
Ane Margarete Kerniski  
Mariane Zanetti Schabatura  
Julio Cesar Bracale  
Sergio Eduardo Fontoura da Silva

### **REVISÃO TÉCNICA**

Jackson Carlos Rapkiewicz  
Karin Juliana Bitencourt Zaros  
Rafaela Grobe

### **PROJETO GRÁFICO**

Michelly M T Lemes Trevisan - Designer

Conselho Regional de Farmácia do Estado do Paraná - CRF-PR  
Rua Presidente Rodrigo Otávio, 1.296 - Hugo Lange - Curitiba-PR | 80.040-452  
(41) 3363-0234 - [www.crf-pr.org.br](http://www.crf-pr.org.br)

[facebook.com/crfpr](https://facebook.com/crfpr) | [twitter.com/crf\\_parana](https://twitter.com/crf_parana) | [youtube.com/crfparana](https://youtube.com/crfparana)

# SUMÁRIO

Parte A - Informação de Segurança do Produto Cosmético	12
1. Nome do Produto e Descrição	12
2. Estabilidade e Especificação da Coloração Cabelos Negros	16
3. Estabilidade e Especificação da Emulsão Reveladora 20V	17
4. Impurezas, Traços, Informações sobre Ingredientes e o Material de Embalagem	18
4.1. Impurezas Presentes nos Ingredientes	18
4.2. Informações sobre os Materiais de Embalagem	19
5. Uso Normal e Previsível de Uso	20
6. Exposição ao Produto Cosmético	20
6.1. Classe de Produto Cosmético	20
6.2. Vias de Exposição	20
6.3. Métodos de Aplicação	21
6.4. Local de Aplicação	21
6.5. Área de Aplicação	21
6.6. Quantidade Aplicada por Uso	21
6.7. Frequencia de Uso	21
6.8. Intenção do Consumidor	21
7. Perfil Toxicológico das Substâncias	22
7.1. p-Phenylenediamine (PPD)	22
7.2. Resorcinol	24
7.3. Toluene-2-5 diamine sulfato	26
7.4. m-Aminophenol	28
7.5. 2,4 - Diaminophenoxyethanol HCl	29

7.6. Sodium Metabisulfite	31
7.7. Ammonium Hydroxide	33
7.8. Hydrogen Peroxide	35
7.9. Ethanolamine	37
7.10. Cetrimonium Chloride	39
8. Toxicologia	41
8.1. p-Phenylenediamine	41
8.2. Resorcinol	42
8.3. Toluene-2-5 diamine sulfate	42
8.4. m-Aminophenol	42
8.5. 2-4 Diaminophenoxyethanol	43
8.6. Sodium Metabisulfite	43
8.7. Amonium Hydroxide	43
8.8. Hydrogem Peroxide	43
8.9. Ethanolamine	44
8.10. Cetrimonium Chloride	44
9. Margem de Segurança	44
9.1. p-Phenylenediamine	45
9.2. Resorcinol	47
9.3. Toluene-2-5-diamine sulfate	48
9.4. m-Aminophenol	49
9.5. 2,4 - Diaminophenoxyethanol HCl	50
9.6. Sodium Metabisulfite	51
9.7. Ammonium Hydroxide	52
9.8. Hydrogen Peroxide	52
9.9. Ethanolamine	52
9.10. Cetrimonium Chloride	53

10. Efeitos Indesejáveis e Efeitos Indesejáveis Sérios	54
11. Estudos <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> no Produto Acabado	59
12. Informações do Produto Cosmético	60
Parte B - Avaliação do Produto Cosmético	62
1) Conclusão da Avaliação	62
2) Precauções e Instruções de Uso de Rotulagem	62
3) Rotulagem	65
4) Perfil de Segurança dos Ingredientes	66
4.1. Exposição Humana	69
4.2. Avaliação de Segurança dos Ingredientes	69
5) Recomendações	72
6) Credenciais do Assessor e Aprovação da parte B	72
7) Referências	73



# INTRODUÇÃO

A fabricação de cosméticos mais seguros é a pauta desse manual, no qual se discorrerá sobre o que está sendo feito nos contextos nacional e internacional.

O Grupo Técnico de Trabalho de Indústria Cosmética do Conselho Regional de Farmácia do Paraná (CRF-PR) apresenta este manual com o objetivo de propor um método prático de como fazer um Dossiê de Segurança de uma categoria de Produto Cosmético.

Durante a elaboração deste manual, foi escolhida, como exemplo, a categoria “produto para tingir os cabelos” que, de acordo com a Resolução RDC nº 7/2015 ANVISA<sup>(1)</sup>, alterada pela Resolução RDC nº 237/2018<sup>(2)</sup>, é um produto grau 2, ou seja, que possui indicação específica e cujas características exigem comprovação de segurança e/ou eficácia, devendo fornecer informações quanto aos cuidados, modo e restrições de uso.

Para os que pretendem exportar para



países da União Europeia (UE), Oriente Médio e outros países que também seguem a legislação europeia, devem ser seguidas as normas ditadas pelo Comitê Científico de Segurança ao Consumidor (SCCS - *Scientific Committee on Consumer Safety*). Este órgão é o responsável pela elaboração e indicação de guias de segurança na UE, papel que, no Brasil, é desempenhado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Atualmente na UE - e nos países que seguem a mesma legislação - vigora o Regulamento 1223/2009<sup>(3)</sup> que entrou em vigor somente em 2013, com o objetivo de padronizar a segurança dos cosméticos. Este regulamento prevê que os exportadores deverão:

- Preparar o dossiê de cada produto antes de sua entrada no mercado e que deverá ser avaliado por um Assessor de Segurança;
- Indicar um responsável legal europeu que responderá pelos produtos;
- Atender às especificações e obrigações necessárias.

Todos os produtos cosméticos importados pela UE deverão ser cadastrados no Portal de Notificação de Produtos Cosméticos (CPNP - *Cosmetic Product Notification Portal*).

Em setembro de 2010, foi publicado na Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC - *International Agency for Research on Cancer*) um adendo relativo a ações a serem tomadas com o uso de corantes capilares oxidativos, o que repercutiu no Comitê Científico de Produtos Cosméticos e Não Alimentares Destinados aos Consumidores (SCCPIC - *Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers*). Este comitê científico concluiu que há elevado risco potencial, de modo que foram tomadas providências para controlar o uso deste tipo de corante. Durante o processo de coloração foi observada a produção de substâncias pela oxidação dos pigmentos capilares que poderiam acarretar maior risco ao consumidor. As normativas SCCS/1311/10<sup>(4)</sup>, SCCS/1501/12<sup>(5)</sup>, SCCS/1532/14<sup>(6)</sup> esclarecem sobre metodologias a serem seguidas para avaliar o potencial de mutagenicidade, genotoxicidade e carcinogenicidade.

Na Alemanha, o Instituto Federal de Avaliação de Riscos (*Bundesinstitut für*

*Risikobewertung*) levantou a hipótese de que o teste preliminar ao uso de tinturas capilares pode provocar alergia, em particular por causa da p-fenilenodiamina (*p-phenylenodiamine*). Este instituto, respaldado por especialistas suecos e dinamarqueses, recomendou que os usuários deixassem de realizar o teste antes do uso<sup>(7)</sup>.

A SCCS, em outubro de 2018, editou a décima revisão do Guia para Ingredientes Cosméticos e sua Avaliação de Segurança. Nesta revisão, os ensaios em animais são desencorajados e devem ser substituídos por outros tipos de testes. Além disso, apresenta dados sobre a exposição externa e interna e atualiza a identidade química dos ingredientes naturais<sup>(8)</sup>.

Os ensaios de avaliação da toxicidade de substâncias químicas em animais estão sendo revistos e muitos não são mais realizados. Por isso, foi necessário o desenvolvimento de outros métodos de estudo. O surgimento das ferramentas *in silico* foi um passo importante neste processo. Estas ferramentas são métodos computacionais alimentados com conhecimentos prévios, como estrutura química, propriedades físico-químicas e dados toxicocinéticos (absorção, distribuição, metabolismo e excreção da substância em estudo) e toxicodinâmicos (local e mecanismo de ação tóxica).

É conhecida a relação entre estrutura química e atividade biológica e a previsão da toxicidade é possível de ser feita. Moléculas novas podem ser comparadas com outras semelhantes já amplamente conhecidas. No entanto, existem limitações nesta abordagem, uma vez que nem sempre compostos estruturalmente semelhantes produzem efeitos biológicos semelhantes. Além disso, a formação de derivados de metabolismo mais ou menos ativos pode afetar a ação tóxica destas substâncias.

Podem ser citados, dentre as ferramentas *in silico* disponíveis, os bancos de dados, softwares de computação gráfica que relacionam estrutura química com atividade biológica e relacionamento das vias de resultados adversos (AOPS - *Adverse Outcome Pathways*).

A ação tóxica de uma substância pode ser aguda ou crônica. Entende-se como crônica o resultado de exposição a uma pequena dose por um longo período. Considerando que os consumidores e profissionais estarão cronicamente expostos, é importante avaliar a

capacidade desta substância em causar efeitos sobre material genético(mutagenicidade). Esta pode ser sobre o gene (indução da substituição de bases nitrogenadas, deleção ou adição de nucleotídeos na molécula do DNA) ou cromossômica (tanto em células somáticas, levando a quebras, rearranjos e translocações, como em gametas, levando ao aumento do risco de nascimento de crianças com aberrações cromossômicas).

Assim, a Autoridade Europeia de Segurança Alimentar (EFSA - European Food Safety Authority) e a comunidade científica determinaram que a avaliação do potencial mutagênico de uma substância ou mesmo um produto cosmético deve incluir os testes que demonstrem inequivocamente seu potencial mutagênico(6). Dentre eles, estão o teste de Ames (teste de mutação reversa em bactérias) e o de micronúcleo in vitro para demonstração de alterações cromossômicas estruturais e numéricas.



## PARTE A

# INFORMAÇÃO DE SEGURANÇA DO PRODUTO COSMÉTICO

## 1. Nome do Produto e Descrição

A formulação dos produtos “Coloração Cabelos Negros” e “Emulsão Reveladora”, foi pesquisada em bancos de fórmulas de fornecedores qualificados de matérias-primas, e foi tomada como um exemplo do que há no mercado em Tinturas Capilares. O uso da mesma fórmula deverá seguir os mesmos passos que estabelece esse Manual para ser considerado um produto cosmético seguro.

Nome e marca do produto: **COLORAÇÃO CABELOS NEGROS**

**COLORAÇÃO CABELOS NEGROS** é composta por dois recipientes:

**Recipiente 1** - coloração creme com corantes capilares: é um creme branco, viscoso, com cheiro amoniacal, acondicionado em uma bisnaga com capacidade para 50g.

**Recipiente 2** - emulsão reveladora contendo água oxigenada 20V: é uma loção cremosa branca, fluida e perfumada, acondicionada em um frasco de 75mL. O quadro 1 mostra a composição da coloração “Cabelos Negros” e no quadro 2 se encontra a composição da emulsão reveladora 20V.

**Quadro 1:** Composição de acordo com a nomenclatura internacional de ingredientes cosméticos da Coloração Cabelos Negros

<b>Ingrediente (INCI<sup>1</sup>)</b>	<b>CAS<sup>2</sup></b>	<b>%</b>	<b>Fornecedor</b>	<b>Função</b>
Aqua	7732-18-5	55,83	Certificado	Veículo
Cetearyl Alcohol	67762-270/ 8005-44-5	16,00	Certificado	Espessante
Cetrimonium Chloride	112-02-7	1,00	Certificado	Surfactante catiônico
Ceteareareth-20	68439-49-6	1,60	Certificado	Emulsionante
Behentrimonium Methosulfate	81646-131/ 241148-21-0	3,00	Certificado	Surfactante
Oleth-20	9004-98-2	3,50	Certificado	Surfactante
Paraffinum Liquidum	8012-95-1/ 8042-47-5	2,00	Certificado	Emoliente
<i>Macadamia ternifolia</i> Seed Oil	128497-20- 1/129811-12-94	1,00	Certificado	Emoliente
Hydrolyzed Keratin	69430-36-0	1,00	Certificado	Condicionante
p-Phenylenediamine	106-50-3	0,27	Certificado	Corante capilar
m-Aminophenol	591-27-5	0,08	Certificado	Corante capilar
Resorcinol	108-46-3	0,50	Certificado	Corante capilar
Toluene-2-5-diamine sulfate	615-50-9	1,10	Certificado	Corante capilar
2,4 Diaminophenoxyethanol HCl	66422-95-5	1,20	Certificado	Corante capilar
Sodium Metabisulfite	7681-57-4/ 7757-54-6	0,46	Certificado	Antioxidante
Erythorbic Acid	8965-6	0,50	Certificado	Antioxidante
Tetrasodium EDTA	6402-8	0,96	Certificado	Quelante
Ammonium Hydroxyde	1336-21-6	10,00	Certificado	Alcalinizante

**QUADRO 2: Composição de acordo com a nomenclatura internacional de ingredientes cosméticos da Emulsão Reveladora 20 v**

<b>Ingrediente (INCI<sup>1</sup>)</b>	<b>CAS<sup>2</sup></b>	<b>%</b>	<b>Fornecedor</b>	<b>Função</b>
Aqua	7732-18-5	90,01	Certificado	Veículo
Hydrogen Peroxide	7722-84-1	6,00	Certificado	Agente de oxidação
Ceteareth-20	68439-49-6	0,20	Certificado	Emulsionante
Cetearyl Alcohol	67762-270/ 8005-44-5	1,00	Certificado	Espessante
Propyleneglicol	57-55-6	1,50	Certificado	Umectante
Etidronic Acid	2809-21-4	0,03	Certificado	Quelante
Phenacetin	62-44-2	0,20	Certificado	Estabilizante
Disodium EDTA	139-33-3/ 6381-92-6	0,05	Certificado	Quelante
Hydrolyzed Keratin	69430-36-0	0,50	Certificado	Condicionante
Monoethanolamine	141-43-5	0,005	Certificado	Tamponante
Parfum	-	0,50	Certificado	Perfumação

## 2. Estabilidade e Especificação da Coloração Cabelos Negros

A avaliação da estabilidade foi realizada em quatro condições: luz ambiente, estufa a 45°C, geladeira a 5°C e em ausência de luz durante três meses. De acordo com a avaliação da estabilidade o prazo estimado de validade é de 36 meses.

QUADRO 3: Especificação do produto Coloração Cabelos Negros

Aspecto	Cremoso
Cor	Branca
Odor	Amoniacal
pH a 25°C	9,0 - 11,0
Densidade a 25°C (g/mL)	0,930 - 1,000
Viscosidade a 25°C (mPa)	50.000 - 250.000



### 3. Estabilidade e Especificação da Emulsão Reveladora 20V

A avaliação da estabilidade foi realizada em quatro condições: luz ambiente, estufa a 45°C, geladeira a 5°C e em ausência de luz durante três meses. De acordo com a avaliação da estabilidade o prazo estimado de validade é de 36 meses.

**QUADRO 4:** Especificação da Emulsão Reveladora 20V

Aspecto	Líquida
Cor	Branca
Odor	Característico
pH a 25°C	3,0 - 4,0
Densidade a 25°C (g/mL)	0,960 - 1,020
Viscosidade a 25°C (mPa)	700 - 2000

## 4. Impurezas, Traços, Informações sobre Ingredientes e o Material de Embalagem

### 4.1 Impurezas presentes nos ingredientes

O grau de pureza e as impurezas presentes nos ingredientes da Coloração Capilar deverão estar definidas nos Certificados de Análise dos fornecedores. Especial atenção deve ser dada às matérias-primas com uso restrito e que constam nos anexos da norma europeia CE no 1223/2009, incluindo os corantes oxidativos *p-phenylenediamine*, *m-aminophenol*, *toluene-2-5-diamine sulfate*, *resorcinol*, *2,4-diaminophenoxyethanol HCl*; o alcalinizante *ammonium hydroxide*; o surfactante *cetrimonium chloride*; o emoliente *paraffinum liquidum*. Este último é um composto aromático policíclico alquilado (PAC) potencialmente carcinogênico, é usado como emoliente e poderá ser utilizado mediante verificação da origem e do processo de refino da extração de solventes<sup>(1,3)</sup>.

Na composição do *paraffinum liquidum* existem oito impurezas detectáveis que estão listadas no Anexo II da CE 1223/2009 (Lista de Substâncias Proibidas em Produtos Cosméticos). São elas: benzo[def]cris no (benzo[a]pireno), dibenzo[a,h]antraceno, benzo[a]antraceno, benzo[e]pireno, benzo[i]fluoranteno, benzo[e]acefenantrileno, benzo[k]fluoranteno e criseno.<sup>(3)</sup> No entanto, o artigo 17 da mesma norma diz que é permitida a presença não intencional de pequenas quantidades de uma substância proibida oriunda de impurezas de ingredientes naturais ou sintéticos, migrantes de embalagem ou derivados durante a estocagem e que sejam tecnicamente inevitáveis quando as Boas Práticas de Fabricação e

Controle (BPFC) tiverem sido seguidas e em conformidade com o artigo(3). As outras impurezas presentes nos ingredientes estão relacionadas ao processo produtivo das matérias-primas e, como suas concentrações são muito baixas, estão em conformidade com esta legislação<sup>(3)</sup>.

Os certificados de análise das matérias-primas devem fazer parte do dossiê do produto e dev em ser elaborados de acordo com o apêndice 6 do SCCS/1602/18<sup>(8)</sup>.

## **4.2 Informações sobre os Materiais de Embalagem**

Os materiais usados na fabricação das embalagens deverão apresentar em suas especificações a composição quantitativa e qualitativa dos seus constituintes. Os fabricantes das embalagens deverão emitir declaração de que os materiais empregados foram produzidos de acordo com a legislação vigente. Por exemplo, polietileno, se de alta ou de baixa densidade, citar os corantes usados, verificar se todos os itens são permitidos pela legislação e se estão dentro dos limites estabelecidos no caso de restrições ao seu uso. Especial atenção aos materiais plásticos que são incompatíveis com veículos oleosos. Deve-se comprovar a compatibilidade entre a fórmula do produto e o material da embalagem através de testes de estabilidade nas embalagens que serão usadas para comercialização do produto.

## 5. Uso Normal e Previsível de Uso

As colorações capilares contêm ingredientes, como corantes oxidativos e agentes de alcalinização, constantes em lista restrita do Ministério da Saúde, por isso devem ser indicados no rótulo destes produtos advertências e precauções, assim como a necessidade do consumidor em fazer o teste de sensibilidade com antecedência de 48 horas antes do uso para comprovar a ausência de eventos adversos.

Na ausência destes eventos adversos, o consumidor pode usar o produto. Considera-se como uso normal e previsível de uma coloração capilar o uso com a observância de todas as instruções e recomendações presentes no rótulo em um período de 48 horas antes do uso do produto para a confirmação da ausência de eventos adversos.

## 6. Exposição ao Produto Cosmético

A exposição ao produto cosmético é avaliada pela quantidade aplicada, o tempo em que permanece no couro cabeludo e a frequência de uso.

### 6.1 Classe de Produto Cosmético

Tintura capilar permanente.

### 6.2 Vias de Exposição

Pele, cabelos.

### **6.3 Método de Aplicação**

Preparar a tintura e a emulsão reveladora e aplicar conforme o modo de uso, enxaguar após 30 minutos.

### **6.4 Local de Aplicação**

Couro cabeludo e cabelos.

### **6.5 Área de Aplicação**

Em torno de 580 cm<sup>2</sup>.

### **6.6 Quantidade Aplicada por Uso**

20 mg/cm<sup>2</sup>.

### **6.7 Frequência de Uso**

Uma vez ao mês durante 30 minutos.

### **6.8 Intenção do Consumidor**

Colorir os cabelos.

## 7. Perfil Toxicológico das Substâncias

Neste capítulo serão apresentadas algumas informações a respeito do perfil toxicológico das substâncias presentes na formulação de produtos de coloração capilar. Além da toxicidade aguda avaliada pela DL50, são apresentados resultados de alguns experimentos de avaliação de risco mutagênico e/ou carcinogênico. Há ainda algumas características físico-químicas como a massa molecular, pontos de fusão e de ebulição, solubilidade e coeficiente de partição óleo/água.

### 7.1 p-Phenylenediamine (PPD)

A p-fenilenodiamina é usada como corante capilar em produtos de coloração por processo oxidativo (restrição cosmética III/8a). A concentração máxima não pode exceder a 2% como base livre. Devem ser citadas as precauções previstas no anexo da Base de Dados de Ingredientes Cosméticos da União Europeia (Cosmetic Ingredient Database - Cosing)<sup>(9)</sup> no rótulo do produto.

Como demonstra a figura 1, é uma fenilenodiamina, em que há duas aminas nas posições 1 e 4 do anel aromático. Imunologicamente funciona como hapteno com potencial alergênico<sup>(10,11,12)</sup>. Pode ser usada como reagente químico e corante.

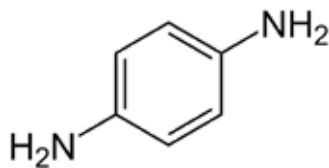


Figura 1: Estrutura química da p-fenilenodiamina

Fonte: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=531951>

Apresenta-se como um sólido cristalino de cor que varia de branco a roxo e em contato com o ar varia de roxo a preto. Pode ser absorvido por qualquer via (dérmica, digestiva ou respiratória) e é potencialmente tóxica<sup>(10)</sup>.

A toxicidade aguda avaliada pela DL50 oral em ratos é de 75 mg/kg de peso corporal<sup>(10)</sup>.

Foi observada rabdomiólise em ratos após administração por via oral de doses de até 16 mg/kg de peso corporal. Dano ao miocárdio atribuída ao PPD foi observado em casos de envenenamento por tinturas de cabelo. Estudos em animais e em seres humanos demonstraram que o composto é irritante e sensibilizante dérmico<sup>(11)</sup>.

**TABELA 1:** Propriedades Físico-Químicas da p-Fenilenodiamina.

PROPRIEDADE	
Fórmula Mínima	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub>
Nome Químico (IUPAC)	1,4 diaminobenzeno
E.C.a	203-404-7
Peso Molecular	108,1 g/mol
Ponto de Fusão	144oC ± 1 ° C
Ponto de Ebulição	267 ° C
Solubilidade em Água	4% a 25 ° C
Coefficiente de Partição Óleo/Água (log P)	- 0,3

<sup>a</sup>Código da substância química na União Europeia

## 7.2 Resorcinol

O resorcinol é utilizado como corante capilar em produtos de tintura capilar oxidativa (restrição cosmética III/22). A concentração máxima após a mistura oxidativa não deve ultrapassar a 1,25%. Devem ser citadas as precauções previstas no anexo da Base de Dados de Ingredientes Cosméticos da União Europeia (*Cosmetic Ingredient Database - Cosing*)<sup>(9)</sup> no rótulo do produto.

O resorcinol é um dos isômeros do benzenodiol (isômero 1,3 benzenodiol - figura 2). É usado como antisséptico e desinfetante em produtos farmacêuticos tópicos no tratamento de afecções de pele como acne, dermatite seborreica, eczemas, psoríase, calos e verrugas. É queratolítico, auxilia na redução da dureza, escamas e aspereza da pele. Tem atividade antitireoidiana e também é usado como aromatizante de alimentos<sup>(13)</sup>.

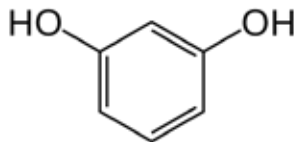


Figura 2: Estrutura química do resorcinol

Fonte: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=4206327>

Apresenta-se como sólido cristalino branco que se torna rosa ao ser exposto à luz ou em contato com o ferro.

A toxicidade aguda avaliada pela DL50 oral em ratos é de 301 mg/kg de peso corporal<sup>(13)</sup>.



**TABELA 2: Propriedades Físico-Químicas do Resorcinol.**

PROPRIEDADE	
Fórmula Mínima	$C_6H_6O_2$
Nome Químico (IUPAC)	Benzeno 1,3-diol
E.C.	203-585-2
Peso Molecular	110,1 g/mol
Ponto de Fusão	$110^{\circ}C \pm 1^{\circ}C$
Ponto de Ebulição	$280^{\circ}C$
Solubilidade em Água	> 100mg/ml a $20^{\circ}C$
Coefficiente de partição Óleo/Água (log P)	0,8

É irritante para pele e olhos, sensibilizante<sup>(12,14)</sup>. Estudos em animais não mostraram evidência de mutagenicidade e de carcinogenicidade apesar de estudos in vitro terem mostrado algum efeito mutagênico<sup>(14)</sup>.

### 7.3 Toluene-2-5 diamine sulfato

O 2,5 diamino tolueno sulfato é corante capilar em colorações oxidativas (restrição cosmética III/9a). Após a mistura oxidativa, a concentração máxima não deve ultrapassar a 2% na forma de base livre ou 3,6% na forma de sulfato. Devem ser citadas as precauções previstas no anexo da Base de Dados de Ingredientes Cosméticos da União Europeia (*Cosmetic Ingredient Database - Cosing*)<sup>(9)</sup> no rótulo do produto.

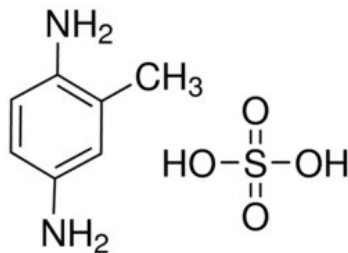


Figura 3: Estrutura química do 2-5 diamino tolueno sulfato

Fonte: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/154334?lang=pt&region=BR>

Apresenta-se como pó de cor cinza a branca. É usado como precursor na coloração capilar oxidativa<sup>(15)</sup>.

**TABELA 3:** Propriedades Físico-Químicas do 2-5 diamino tolueno sulfato

PROPRIEDADE	
Fórmula Mínima	$C_7H_{12}N_2O_4S$
Nome Químico (IUPAC)	Ácido 2-metilbenzeno-1,4-diamino sulfúrico
E.C.	210 - 431-8
Peso Molecular	220,25 g/mol
Ponto de Fusão	40,6 °C
Solubilidade em Água	< 1 mg/ml a 20 °C
Coefficiente de partição Óleo/Água (log P)	0,74

A toxicidade aguda avaliada pela DL50 em ratos é de 102 mg/kg de peso corporal<sup>(16)</sup>. É irritante dérmico e ocular, sensibilizante, pode causar reação alérgica.<sup>(15)</sup> Estudos com bactérias e hepatócitos mostraram efeito mutagênico não confirmados em estudos *in vivo*. Os ensaios que avaliam a carcinogenicidade foram inconclusivos<sup>(16)</sup>.

#### 7.4 m-Aminophenol

Corante capilar em colorações capilares oxidativas (restrição cosmética III/217). Após a mistura oxidativa, a concentração máxima aplicada não deve exceder a 1,2%. Devem ser citadas as precauções previstas no anexo da Base de Dados de Ingredientes Cosméticos da União Europeia (*Cosmetic Ingredient Database - Cosing*)<sup>(9)</sup> no rótulo do produto. Apresenta-se como cristais brancos ou flocos de cor branca a bege.

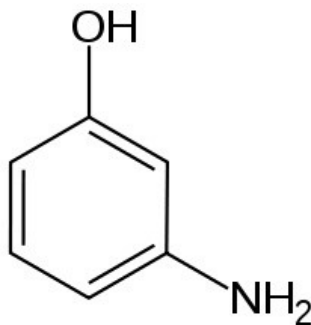


Figura 4: Estrutura química do m-aminofenol

Fonte: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1718845>

Toxicidade aguda oral avaliada em ratos pela DL<sub>50</sub> é de 1000 mg/kg de peso corporal<sup>(17)</sup>. Mostrou-se ser mutagênico em bactérias (teste de Ames) e em linfócitos humanos, mas não mutagênico sobre células de linfoma de camundongo<sup>(18)</sup>. Estudos *in vivo* não mostraram evidência de efeito mutagênico, e os testes para carcinogenicidade realizados em ratos foram inconclusivos<sup>(18)</sup>.

**TABELA 4:** Propriedades Físico-Químicas do m-Aminofenol

PROPRIEDADE	
Fórmula Mínima	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> NO
Nome Químico (IUPAC)	3-aminofenol
E.C.	209-711-2
Peso Molecular	109,1 g/mol
Ponto de Fusão	123 °C
Ponto de Ebulição	164 °C
Solubilidade em Água	1 a 10 mg/ml a 25 °C
Coefficiente de Partição Óleo/Água (log P)	0,21

### 7.5 2,4-Diaminophenoxyethanol HCl

O cloridrato de 2,4-diaminofenoxietanol é corante capilar em colorações oxidativas (restrição cosmética III/242). Após a mistura oxidativa, a concentração máxima não deve exceder a 2%<sup>(19,20)</sup>. Devem ser citadas as precauções previstas no anexo da Base de Dados de Ingredientes Cosméticos da União Europeia (*Cosmetic Ingredient Database - Cosing*)<sup>(9)</sup> no rótulo do produto.

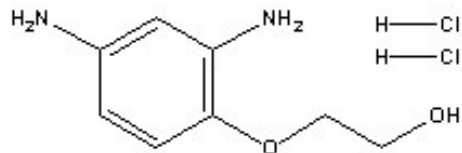


Figura 5: Estrutura Química do Cloridrato de 2,4-diaminofenoxietanol

Fonte: <http://www.chemnet.com/ChinaSuppliers/38319/2,4-Diaminophenoxyethanol-HCl--1877783.html>

É sensibilizante moderado da pele,<sup>(20)</sup> mostrou-se ser mutagênico *in vitro* (teste de Ames) mas não *in vivo*<sup>(20)</sup>. A CIR (*Cosmetic Ingredient Review*) produzida pelo Conselho de Produtos de Uso Pessoal (*Personal Care Products Council*) com o apoio do FDA (*Food and Drug Administration*) considerou seguro o uso deste composto em tinturas capilares<sup>(20)</sup>.

TABELA 5: Propriedades Físico-Químicas de Cloridrato de 2,4-diaminofenoxietanol

PROPRIEDADE	
Fórmula Mínima	$C_8H_{14}Cl_2N_2O_2$
Nome Químico (IUPAC)	Dicloridrato de 2-(2,4-diaminofenoxi)etanol
E.C.	266-357-1
Peso Molecular	241,12 g/mol
Ponto de Fusão	242,5 °C
Solubilidade em Água	7 mg/mL
Coefficiente de Partição Óleo/Água (log P)	0,99

## 7.6 Sodium Metabisulfite

O metabissulfito de sódio tem função antioxidante em tinturas capilares oxidativas (restrição cosmética III/99). A concentração máxima permitida é de 0,67% como SO<sub>2</sub> livre<sup>(9)</sup>.

Apresenta-se como cristais ou pó branco com leve odor sulfídrico. É tóxico por via respiratória, irritante da pele e mucosas. Não é combustível mas quando aquecido a elevada temperatura se decompõe e emite fumaça tóxica de enxofre e sódio. Em solução aquosa forma o ácido metassulfuroso que é corrosivo<sup>(21)</sup>. É usado como conservante em alimentos e reagente em sínteses químicas<sup>(21)</sup>.

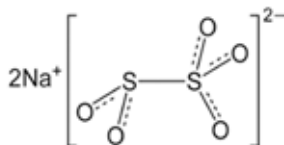


Figura 6: Estrutura Química do Metabissulfito de Sódio

Fonte: Domínio público, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1582993>

**TABELA 6:** Propriedades Físico-Químicas do Metabissulfito de Sódio

PROPRIEDADE	
Fórmula Mínima	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$
Nome Químico (IUPAC)	Metabissulfito de sódio
E.C.	204-987-0
Peso Molecular	190,1 g/mol
Ponto de Fusão	Se decompõe
Solubilidade em Água	667 mg/mL
Coefficiente de partição Óleo/Água (log P)	-3,7

É altamente irritante de pele, mucosa e olhos mesmo em concentração baixa (0,02%)<sup>(21)</sup>. A toxicidade aguda avaliada através da  $\text{DL}_{50}$  oral em ratos é de 1131 mg/kg de peso corporal. Não é sensibilizante e raramente está associado a alergias<sup>(22)</sup>. Não foram observados efeitos mutagênicos ou carcinogênicos. É considerado seguro para uso em produtos cosméticos<sup>(23)</sup>.



## 7.7 Ammonium Hydroxide

O hidróxido de amônio é alcalinizante (restrição cosmética III/4). Devem ser citadas as precauções previstas no anexo da Base de Dados de Ingredientes Cosméticos da União Europeia (*Cosmetic Ingredient Database - Cosing*)<sup>(9)</sup> no rótulo do produto. A concentração máxima permitida como amônia (NH<sub>3</sub>) é de 6%.

Emprega-se o hidróxido de amônio na forma de solução aquosa a 30%, apresenta odor intenso e pungente. Na formulação capilar, é usada para ajuste de pH e como desnaturante. Se a concentração no produto de coloração for superior a 2%, na rotulagem deve existir o aviso: “Contém amônia”<sup>(24,25)</sup>.

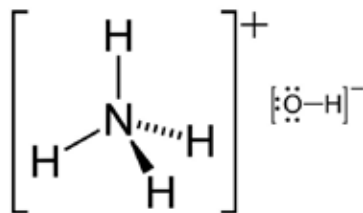


Figura 7: Estrutura química do Hidróxido de Amônio

Fonte: [http://electrontubestore.com/index.php?main\\_page=product\\_info&products\\_id=1834](http://electrontubestore.com/index.php?main_page=product_info&products_id=1834)

**TABELA 7:** Propriedades Físico-Químicas do Hidróxido de Amônio

PROPRIEDADE	
Fórmula Mínima	NH <sub>4</sub> OH
Nome Químico (IUPAC)	Hidróxido de Amônio
E.C.	215-647-6
Peso Molecular	35,0 g/mol
Solubilidade em Água	500 mg/mL
Coefficiente de Partição Óleo/Água (log P)	-4,4

Altamente irritante de pele, olhos, mucosas e aparelho respiratório<sup>(24)</sup>. A toxicidade aguda avaliada pela DL<sub>50</sub> oral em ratos é de 350 mg/kg de peso corporal. É seguro e muito menos irritante no produto cosmético desde que usado na concentração definida pela legislação<sup>(25)</sup>.

## 7.8 Hydrogen Peroxide

O peróxido de hidrogênio é usado como agente oxidante capilar (restrição cosmética (III/12)). A concentração máxima de uso é de 12% de  $H_2O_2$  (40 V) presente ou liberado. Devem ser citadas as precauções previstas no anexo da Base de Dados de Ingredientes Cosméticos da União Europeia (*Cosmetic Ingredient Database - Cosing*)<sup>(9)</sup> no rótulo do produto. Usado no produto cosmético na forma de solução aquosa, incolor de odor característico<sup>(26)</sup>.

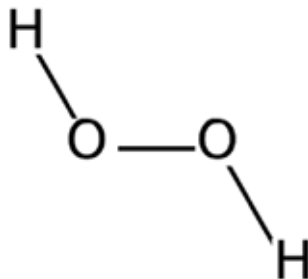


Figura 8: Estrutura Química do Peróxido de Hidrogênio

Fonte: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=67264>

**TABELA 8:** Propriedades Físico-Químicas do Peróxido de Hidrogênio

PROPRIEDADE	
Fórmula Mínima	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Nome Químico (IUPAC)	Peróxido de hidrogênio
E.C	231-765-0
Peso Molecular	34,0 g/mol
Solubilidade em Água	Muito solúvel
Coefficiente de Partição Óleo/Água (log P)	-1,36

A toxicidade aguda avaliada pela DL<sub>50</sub> oral em camundongos é de 2.000 mg/kg de peso corporal e a dérmica em ratos de 4.060 mg/kg de peso corporal<sup>(27)</sup>. É capaz de produzir queimaduras de pele, olhos e mucosas<sup>(26)</sup>. Mostrou-se ser mutagênico em ensaios *in vitro* com a bactérias *Salmonella typhimurium* e *Escherichia coli* e os fungos *Neurospora crassa* e *Aspergillus chevallierie*; em células de mamíferos foram observadas aberrações cromossômicas<sup>(26)</sup>. Estudos em ratos expostos por via dérmica ao peróxido de hidrogênio por período de 18 meses mostraram associação com tumores malignos. O mesmo não foi observado quando os animais foram expostos a 60 formulações capilares diferentes<sup>(24)</sup>. Na espécie humana, nenhum caso de câncer pôde ser atribuído à exposição dérmica crônica<sup>(26)</sup>.

## 7.9 Ethanolamine

A etanolamina é usada para ajustes de pH em produtos cosméticos<sup>(28)</sup> (restrição cosmética III/61). Trata-se de um composto orgânico cuja molécula é bifuncional, contém um radical amina e uma hidroxila, sendo ao mesmo tempo uma amina primária e um álcool primário. Seu radical amina pode reagir com substâncias presentes no produto acabado, levando à formação de aminas secundárias e nitrosaminas; assim, a concentração máxima de aminas secundárias no produto é de 0,5% e de nitrosaminas não deve ser maior de 50 µg/kg de produto. Não deve ser usada em sistemas nitrosantes e deve ser acondicionada em ambientes livres de nitritos<sup>(29,30)</sup>. Devem ser citadas as precauções previstas no anexo da Base de Dados de Ingredientes Cosméticos da União Europeia (*Cosmetic Ingredient Database - Cosing*)<sup>(9)</sup> no rótulo do produto. Apresenta-se como um líquido incolor, com aspecto viscoso, odor de amônia<sup>(28)</sup>.

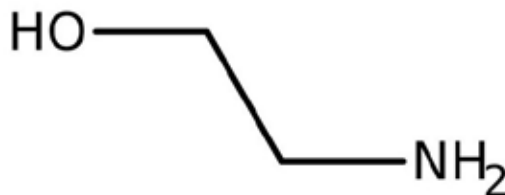


Figura 9: Estrutura Química da Etanolamina

Fonte: <https://images.app.goo.gl/sJo4tTTJzyhMw3Ei6>

**TABELA 9:** Propriedades Físico-Químicas da Etanolamina

PROPRIEDADE	
Fórmula Mínima	C <sub>2</sub> H <sub>7</sub> NO
Nome Químico (IUPAC)	2-aminoetanol
E.C	205-483-3
Peso Molecular	61,1 g/mol
Ponto de Fusão	10,5 °C
Solubilidade em Água	1000 mg/mL
Coefficiente de Partição Óleo/Água (log P)	-1,31

A toxicidade aguda avaliada pela DL<sub>50</sub> oral em ratos é de 1720 mg/kg de peso corporal. Pode provocar queimaduras potencialmente graves se em contato com a pele, olhos e mucosas<sup>(28)</sup>. Não se mostrou ser sensibilizante e nem mutagênico em testes *in vitro* tanto em bactérias como em células de mamíferos (hepatócitos de rato e linfócitos humanos). Não foram encontradas evidências de carcinogenicidade<sup>(28,30)</sup>. É uma substância considerada segura quando usada em produtos cosméticos e de acordo com as instruções do fabricante<sup>(30,31)</sup>.

## 7.10 Cetrimonium Chloride

O cloreto de cetrimônio é usado na formulação cosmética como surfactante (restrição cosmética V/44). A concentração em produtos enxaguáveis não deve exceder a 2,5% quando usado individualmente e quando associado com o cloreto de estertrimônio considera-se que a soma de suas concentrações não pode exceder a esta concentração. Apresenta-se como um líquido de coloração que varia de incolor a amarelo claro e seus sais são usados como antissépticos tópicos. É encontrado no mercado em solução aquosa em concentrações que variam de 28 a 30%<sup>(31,32)</sup>. Devem ser citadas as precauções previstas no anexo da Base de Dados de Ingredientes Cosméticos da União Europeia (*Cosmetic Ingredient Database - Cosing*)<sup>(9)</sup> no rótulo do produto.

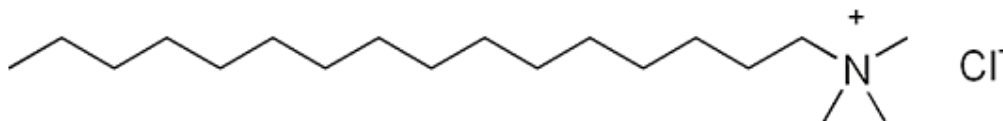


Figura 10: Estrutura Química do Cloreto de Cetrimônio

Fonte: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2643845>

**TABELA 10:** Propriedades Físico-Químicas do Cloreto de Cetrimônio

PROPRIEDADE	
Fórmula Mínima	$C_{19}H_{42}ClN$
Nome Químico (IUPAC)	Cloreto de hexadecil(trimetil)amônio
E.C	203-928-6
Peso Molecular	320,0 g/mol
Solubilidade em Água	0,4 mg/mL
Coefficiente de Partição Óleo/Água (log P)	3,23

Pode causar irritação e queimaduras de pele, mucosas e olhos, não se mostrou ser sensibilizante ou mutagênico em ensaios *in vitro* e não existem dados a respeito de seu potencial carcinogênico<sup>(32,33)</sup>.



## 8. Toxicologia

Neste tópico serão apresentadas informações relativas à toxicologia dos compostos usados na fabricação das tinturas capilares, a **toxicocinética** (caminho percorrido pelas substâncias tóxicas no organismo - desde a absorção até a excreção, passando pela distribuição e metabolismo) e a **toxicodinâmica** (ação e efeitos tóxicos assim como os principais sintomas de intoxicação).

### 8.1 p-Phenylenediamine

A p-fenilenodiamina pode ser absorvida em todas as vias de exposição (dérmica, ocular, respiratória e digestiva). Após inalação, pode provocar irritação de laringe, asma brônquica, tonturas, cefaleia e vômito. Sobre a pele é sensibilizante, a dermatite de contato é possível de ocorrer com vermelhidão. O contato com os olhos pode levar à intensa irritação, dor, edema de pálpebras, visão turva e, em casos extremos, cegueira<sup>(10)</sup>.

Se for ingerida podem ser observados dor abdominal, cianose em extremidades (lábios e pontas dos dedos), convulsão, sonolência, dispneia, vômito e fraqueza<sup>(10)</sup>.

Um grupo de trabalhadores ocupacionalmente expostos a pequenas quantidades de p-fenilenodiamina apresentou asma alérgica, reações inflamatórias de faringe e laringe durante exposição que variou de três meses a dez anos. Estes sintomas desapareceram logo após a descontinuação da exposição. Estudos experimentais e clínicos do efeito da substância nos olhos em 200 indivíduos de ambos os sexos que usaram colorações capilares mostraram mudanças lenticulares em 89% dos indivíduos. Este efeito parece ter relação com a exposição, quantidade e sensibilidade individual ao corante capilar. Sete por cento dos indivíduos desenvolveram presbiopia<sup>(10)</sup>.

## 8.2 Resorcinol

O resorcinol pode ser absorvido em qualquer via de exposição (respiratória, digestiva, dérmica e ocular)<sup>(13)</sup>.

Estudos de irritação ocular em coelhos mostraram que o resorcinol causou vermelhidão em 2/3 dos coelhos em um período de 24 a 48 horas<sup>(14)</sup>. Uma dose de 100 mg em pele de coelho é capaz de provocar irritação<sup>(13)</sup>.

Em casos de exposição humana, percebeu-se que é pouco absorvido pela pele (cerca de 0,82% da exposição). Nos olhos, parece não causar irritação severa. Após absorção, é metabolizado no fígado e excretado por via renal<sup>(13)</sup>.

## 8.3 Toluene-2-5 diamine sulfato

Não causa irritação ocular severa<sup>(14)</sup>. Pode ser absorvido em qualquer uma das vias de exposição (dérmica, digestiva, ocular e respiratória).

## 8.4 m-Aminophenol

Pode ser absorvido através da pele, olhos e mucosas. A exposição pode provocar irritação de pele, olhos e mucosas<sup>(17)</sup>. A pele humana pode ser afetada com a exposição a uma solução a 1%, na qual funciona como sensibilizante<sup>(17)</sup>.

### **8.5 2-4-Diaminophenoxyethanol HCl**

É levemente irritante para a pele e não irrita os olhos<sup>(20)</sup>.

### **8.6 Sodium Metabisulfite**

Pode provocar irritação de pele e olhos a partir de uma concentração de 0,02%<sup>(21)</sup>.

### **8.7 Amonium Hydroxide**

Os efeitos agudos são corrosão em olhos, pele e aparelho respiratório. A inalação de seus vapores pode provocar edema de laringe, pneumonite química podendo evoluir para pneumonia<sup>(24)</sup>.

### **8.8 Hydrogen Peroxide**

É irritante para pele, olhos e mucosas<sup>(26)</sup>. É corrosivo sobre os olhos e aparelho digestório. Os vapores são irritantes para o aparelho respiratório. A exposição crônica por via respiratória pode levar a pneumonite crônica e dano aos pulmões<sup>(26)</sup>.

### 8.9 Ethanolamine

A etanolamina pode ser absorvida em qualquer via de exposição: respiratória, digestiva, dérmica e ocular<sup>(28)</sup>.

A etanolamina é uma substância volátil e seus vapores são capazes de irritar os olhos e o nariz. Se ingerida, provoca danos na boca, esôfago e estômago.

### 8.10 Cetrimonium Chloride

Se ingerido, pode provocar efeitos tóxicos. A exposição dérmica e ocular pode ocasionar danos severos<sup>(32)</sup>. Não é sensibilizante nem irritante da pele na concentração estabelecida em produtos cosméticos<sup>(33)</sup>.

## 9. Margem de Segurança

A margem de segurança de cada uma das substâncias presentes no produto acabado pode ser calculada a partir de alguns parâmetros determinados previamente em experimentos, tanto *in vitro* como *in vivo*<sup>(8)</sup>.

O primeiro parâmetro é a absorção dérmica (A). Este parâmetro foi determinado em um experimento realizado em cinco voluntários. Foi aplicado, de acordo com as orientações do fabricante, um produto para tingir cabelos. Para cada substância a ser testada foi adicionada ao produto a molécula contendo carbono 14 (<sup>14</sup>C), que é radioativo. A absorção pelo couro cabeludo

foi estimada pela radioatividade verificada na urina dos voluntários<sup>(8)</sup>.

O segundo parâmetro a ser considerado é a área da pele (SS) em que o produto para coloração de cabelos é usado; no caso no couro cabeludo, em uma área estimada em 580 cm<sup>2</sup>, média da área ocupada pelo couro cabeludo de pessoas europeias. Conhecendo-se estes dois parâmetros é possível estimar a absorção dérmica por tratamento (AT) através da equação:

$$AT = SS \times A$$

A absorção dérmica (A) é dada em µg/cm<sup>2</sup> e a área em cm<sup>2</sup>. O resultado será expresso em µg. Para facilitar o cálculo, pode-se dividir este resultado por 1000 (ou multiplicar por 0,001) para converter em mg<sup>(8)</sup>.

A União Europeia considera 60 kg como peso médio populacional (PM) e é este peso que entra na estimativa da margem de segurança de cada um dos ingredientes da formulação cosmética.

A dose de exposição sistêmica (D) é expressa por kg de peso corporal por dia (ou por aplicação do produto). Para determinar este parâmetro divide-se AT pelo PM<sup>(8)</sup>.

O último parâmetro que deve ser conhecido é o NOAEL (Nível de Dose sem Efeitos Adversos - *No Observed Adverse Effect Level*). Este é determinado em um experimento em animais (ratos ou camundongos) que recebem uma dose diária que não provoca nenhum efeito adverso observado. Tomar o cuidado para não fazer confusão com o NOEL (Nível de Dose sem Efeito Observado - *No Observed Effect Level*) que também é determinado em estudos com animais, sendo a dose diária normalmente em mg/kg de peso corporal em que não há observação de nenhum efeito<sup>(8)</sup>.

### 9.1 p-Phenylenediamine

A margem de segurança da p-fenilenodiamina foi determinada pelo SCCS/1443/11 usando os parâmetros apresentados na tabela 11.

**TABELA 11: Cálculo da Margem de Segurança da p-Fenilenodiamina**

PARÂMETRO	VALOR
Absorção Dérmica (A) (média + 1 desvio padrão)	4,47 µg/cm <sup>2</sup>
Superfície da Pele (SS)	580 cm <sup>2</sup>
Absorção Dérmica por Tratamento (AT) (SS x A x 0,001)	2,6 mg
Peso Médio das Pessoas (PM)	60 kg
Dose de Exposição Sistêmica (D) ([AT]/PM)	0,040 mg/kg por dia
NOAEL	8 mg/kg por dia
Margem de Segurança (MS) (NOAEL/D)	200*

\*Quando a margem de segurança (MS) for maior que 100 a substância é considerada segura

A p-fenilenodiamina (PPD) é um sensibilizante potente de pele e aparelho respiratório e pode causar asma e sensibilização cruzada com as substâncias hidroquinona, anilina, 4-isopropilaminodifenilamina e a prometazina (Fenergan®)<sup>(10,12)</sup>, ou seja, a pessoa que for alérgica ao PPD também será a estas substâncias.

A PPD ou seus derivados não aparentam ser cáusticos ou danosos, a não ser em pessoas sensíveis ou alérgicas<sup>(12)</sup>.

## 9.2 Resorcinol

A margem de segurança do resorcinol foi determinada pelo SCCS/1270/09 usando os parâmetros apresentados na tabela 12.

**TABELA 12:** Cálculo da Margem de Segurança do Resorcinol

PARÂMETRO	VALOR
Absorção Dérmica (A) (média + 1 desvio padrão)	2,06 µg/cm <sup>2</sup>
Superfície da Pele (SS)	580 cm <sup>2</sup>
Absorção Dérmica por Tratamento (AT) (SS x A x 0,001)	1,19 mg
Peso Médio das Pessoas (PM)	60 kg
Dose de Exposição Sistêmica (D) ([AT]/PM)	0,020 mg/kg por dia
NOAEL	80 mg/kg por dia
Margem de Segurança (MS) (NOAEL/D)	4000*

\*Quando a margem de segurança (MS) for maior que 100 a substância é considerada segura

### 9.3 Toluene-2-5-diamine sulfato

A margem de segurança do tolueno-2-5-diamino sulfato foi determinada pelo SCCS/14799/12 usando os valores demonstrados na tabela 13.

**TABELA 13:** Cálculo da Margem de Segurança do Toluene-2-5-diamine sulfato

PARÂMETRO	VALOR
Absorção Dérmica (A) (média + 1 desvio padrão)	40,02 µg/cm <sup>2</sup>
Superfície da Pele (SS)	580 cm <sup>2</sup>
Absorção Dérmica por Tratamento (AT) (SS x A x 0,001)	23,21 mg
Peso Médio das Pessoas (PM)	60 kg
Dose de Exposição Sistêmica (D) ([AT]/PM)	0,39 mg/kg por dia
NOAEL	6,9 mg/kg por dia
Margem de Segurança (MS) (NOAEL/D)	18*

\*Quando a Margem de Segurança (MS) for menor que 100 a substância não é considerada segura.



Produto com  $MS < 100$  não é considerado seguro, de acordo com esta metodologia, que leva em consideração a absorção dérmica e a dose que não provoca efeito adverso em animais. Para esta substância, não é adequada. Assim, a SCCS propõe usar estudos in vivo de exposição humana, nos quais é possível construir o gráfico de dose e resposta e o cálculo da margem de segurança é feito através da determinação da área sob a curva (AUC), um método estatístico cientificamente válido. Nesse método, quando se obtém uma MS maior que 25, a substância pode ser considerada segura. A MS para o tolueno-2,5-diamino sulfato é 37. Portanto, ao se considerar que a concentração usada no produto final é de 2%, a substância é considerada segura<sup>(16)</sup>.

Deve ser considerada a exposição intermitente dos corantes capilares oxidativos e, sabendo-se que o uso crônico do tolueno-2-5-diamino sulfato pode afetar diversos órgãos, deve-se ter cautela com o uso desta substância.

#### **9.4 m-Aminophenol**

A margem de segurança do m-aminofenol foi determinada pelo SCCS/0978/06 usando os valores demonstrados na tabela 14.

O m-aminofenol é considerado seguro em uma concentração máxima de 1,2% no produto cosmético acabado.

**TABELA 14:** Cálculo da Margem de Segurança do m-Aminofenol

PARÂMETRO	VALOR
Absorção Dérmica (A) (média + 1 desvio padrão)	7,14 µg/cm <sup>2</sup>
Superfície da Pele (SS)	580 cm <sup>2</sup>
Absorção Dérmica por Tratamento (AT) (SS x A x 0,001)	4,14 mg
Peso Médio das Pessoas (PM)	60 kg
Dose de Exposição Sistêmica (D) [AT]/PM	0,069 mg/kg por dia
NOAEL	20 mg/kg por dia
Margem de Segurança (MS) (NOAEL/D)	289*

\*Quando a margem de segurança (MS) for maior que 100 a substância é considerada segura

### 9.5 2,4-Diaminophenoxyethanol HCl

A margem de segurança do cloridrato de 2,4-diaminofenoxietanol foi determinada pelo SCCS/1367/10 usando os valores demonstrados na tabela 15.

**TABELA 15:** Cálculo da Margem de Segurança do Cloridrato de 2,4-diaminofenoxietanol

PARÂMETRO	VALOR
Absorção Dérmica (A) (média + 1 desvio padrão)	4,33 µg/cm <sup>2</sup>
Superfície da Pele (SS)	580 cm <sup>2</sup>
Absorção Dérmica por Tratamento (AT) (SS x A x 0,001)	2,51 mg
Peso Médio das Pessoas (PM)	60 kg
Dose de Exposição Sistêmica (D) [AT]/PM	0,04 mg/kg por dia
NOAEL	20 mg/kg por dia
Margem de Segurança (MS) (NOAEL/D)	500*

\*Quando a margem de segurança (MS) for maior que 100 a substância é considerada segura

## 9.6 Sodium Metabisulfite

O metabissulfito de sódio é uma substância que libera dióxido de enxofre (SO<sub>2</sub>). É formulação, a quantidade liberada de SO<sub>2</sub> é menor que este limite. Logo, para o metabissulfito de sódio, o cálculo da MS não é aplicável, e é consenso que os bissulfitos não constituem risco à saúde humana, em formulações cosméticas preparadas com concentração adequada, e usadas de acordo com o especificado pelo fabricante<sup>(22)</sup>.

## 9.7 Ammonium Hydroxide

O hidróxido de amônio usado para finalidade cosmética é considerado seguro para uso na concentração de uso indicada na avaliação de segurança elaborada em dezembro de 2017 pela CIR (*Cosmetics Ingredients Review*) ou seja, concentração máxima de 12,5% e 6% na forma de amônia (NH<sub>3</sub>)<sup>(25)</sup>. Portanto, o cálculo da margem de segurança para o hidróxido de amônio não é aplicável.

## 9.8 Hydrogen Peroxide

O cálculo da margem de segurança não é aplicável para o peróxido de hidrogênio. A Comissão Europeia restringe o uso deste peróxido em cosméticos. Para produtos destinados para a pele, a concentração máxima é de 4% e, para os produtos capilares, é de 12%<sup>(27)</sup>.

A rotulagem do produto cosmético deverá conter as advertências específicas: usar luvas, contém *hydrogen peroxide*, evitar contato com os olhos, se contato com os olhos lavar com água corrente em abundância. O produto cosmético com peróxido de hidrogênio é considerado seguro se seguir todas estas determinações<sup>(27)</sup>.

## 9.9 Ethanolamine

O cálculo da margem de segurança para a etanolamina foi considerado não aplicável. A etanolamina é considerada segura pela CIR desde que se restrinja a produtos com enxágue e as restrições previstas na legislação sejam seguidas<sup>(31)</sup>.

## 9.10 Cetrimonium Chloride

A Margem de Segurança do cloreto de cetrimônio foi determinada pelo SCCS/1246/09(33) usando os valores demonstrados na tabela 16.

**TABELA 16:** Cálculo da Margem de Segurança do Cloreto de Cetrimônio

PARÂMETRO	VALOR
Absorção Dérmica (A) (média + 1 desvio padrão)	9,90 µg/cm <sup>2</sup>
Superfície da Pele (SS)	580 cm <sup>2</sup>
Absorção Dérmica por Tratamento (AT) (SS x A x 0,001)	5,74 mg
Peso Médio das Pessoas (PM)	60 kg
Dose de Exposição Sistêmica (D) [AT]/PM	0,052 mg/kg por dia
NOAEL	10 mg/kg por dia
Margem de Segurança (MS) (NOAEL/D)	192*

\*Quando a margem de segurança (MS) for maior que 100 a substância é considerada segura.

## 10. Efeitos Indesejáveis e Efeitos Indesejáveis Sérios

Os produtos cosméticos estão raramente associados com danos à saúde. Mas isto não significa que sejam completamente seguros, especialmente se forem levados em conta os efeitos da exposição crônica<sup>(34)</sup>.

No Brasil, no período de 2006 a 2014, foram feitas 1.437 notificações através do Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (Notivisa - ANVISA). Destas, 1.287 foram relacionadas a queixas técnicas e 150 relacionadas a eventos adversos<sup>(35)</sup>.

A queixa técnica é quando não há dano ao usuário do produto, podendo ser caracterizada quando o produto apresenta suspeita de desvio de qualidade, produto com suspeita de estar sem registro ou sem notificação, suspeita de empresa sem autorização de funcionamento, suspeita de produto falsificado ou suspeita de outras práticas irregulares. Por sua vez, evento adverso é todo o efeito inesperado e indesejável à utilização do produto, que afeta a saúde, independentemente do tempo e do local de aplicação. Em sua maioria, é de leve intensidade, regredindo totalmente sem sequelas, mas pode ser muito variável em suas características. Os sinais mais comuns são a vermelhidão, a descamação, o edema, as erupções cutâneas (bolinhas, bolhinhas), acne (espinhas) e as manchas<sup>(35)</sup>.

A qualidade do produto foi a principal queixa técnica (70,08%). Outras queixas técnicas foram suspeita de produto sem registro (16,94%), suspeita de outras práticas irregulares (7,54%), suspeita de empresa sem autorização de funcionamento (4,04%) e suspeita de produto falsificado (1,4%)(35). Quanto aos eventos adversos, o relatório da Notivisa não detalhou quais eventos foram os mais comuns<sup>(35)</sup>.

Considerando todos os produtos e não somente os cosméticos que produziram algum evento adverso e foram notificados através da Notivisa, as mulheres fizeram mais notificações (52%)(35). Isto pode ser explicado porque elas estariam mais expostas a compostos ou produtos irritantes ou sensibilizantes, o que poderia ter ocorrido durante as atividades domésticas, os cuidados de crianças com menos de 4 anos de idade ou em ocupações de risco<sup>(36)</sup>.

As reações adversas provocadas por cosméticos constituem uma pequena fração dos casos de dermatite de contato. Metade destes casos ocorre na face e em pele seca. Mais frequentemente são observadas no sexo feminino e na pele clara (em especial a tipo I da classificação de *Fitzpatrick*), que parece ser a mais reativa a todos os tipos de irritantes<sup>(37,38,39)</sup>.

Ao fazer a notificação de reação adversa as pessoas comumente descrevem apenas os sintomas, como prurido, ardência ou “pinicação”. A gravidade do problema notificado não está relacionada somente aos sinais e sintomas, mas também à sua intensidade e ao grau de comprometimento das atividades diárias do indivíduo. Quando ocorre incapacidade funcional temporária ou permanente, ou há risco de morte imediato, classifica-se o efeito como indesejável sério. Estes podem ocorrer nas mais variadas formas possíveis, durante a primeira aplicação, de forma progressiva, ou então, repentinamente após longo período de uso. Podem ocorrer em situações inadequadas de uso, por exemplo após exposição solar, se a pele estiver irritada ou ferida.

O uso inadequado é também uma causa frequente de evento adverso; não seguir as recomendações e orientações de uso indicadas na rotulagem do produto, por exemplo, não observar a distância de aplicação de produtos alisantes no couro cabeludo; o intervalo recomendável entre uma aplicação e outra, ou entre o uso de um alisante e uma tintura capilar. É recomendada a realização do teste de contato do produto antes de sua utilização.

Pessoas com couro cabeludo sensível são mais suscetíveis às reações por colorações capilares<sup>(40,41,42,43,44,45)</sup>.

De acordo com os dados do Sistema de Cosmetovigilância, eventos adversos com o uso de alisantes capilares corresponderam a 47% das notificações e, com o uso de tinturas capilares a 6%<sup>(41,42,43)</sup>.

A gravidade dos sintomas varia de pessoa para pessoa, mas a maioria dos casos são percebidos em um prazo de 24 horas após a aplicação da tintura no cabelo. O prurido no couro cabeludo é o sintoma mais comum de reação adversa, assim como a formação de erupções, que são relatadas como acne. A dermatite de couro cabeludo é muito comum e uma das principais causas de reclamação. Pode não se restringir apenas ao couro cabeludo, podendo se estender para

testa, pescoço e área do rosto. Pode ainda provocar irritação nos olhos com formação de edema. São possíveis manifestações sistêmicas percebidas através de náuseas e elevação da temperatura corporal<sup>(46,47)</sup>.

O uso de tinturas capilares é importante causa de dermatites, podendo causar reações severas, tanto para o consumidor como para o profissional de beleza. Outro fator importante é a popularização da tatuagem, que utiliza substâncias como a PPD e seus derivados e que tem levado ao aumento do número de notificações de eventos adversos em algumas regiões do país<sup>(32,82,83)</sup>.

Os eventos adversos aos cosméticos nem sempre apresentam relação clara de causa e efeito com o uso do produto. Em parte, isto pode ser explicado pela presença de doenças de pele pré-existentes que poderiam simular reação ao cosmético. Reações alérgicas a outros produtos, como fármacos e alimentos, poderiam ser confundidas com reações aos cosméticos. Qualquer produto que não seja adequadamente usado pode provocar reações adversas, como irritação. Ao ocorrer um evento adverso durante o uso de um produto cosmético, o usuário deverá comunicar ao fabricante que investigará o produto e reportará as medidas a serem tomadas.

As reações cutâneas podem ser assim classificadas:

**Dermatite de Contato Irritativa (DCI)** - ou eczema de contato: O termo dermatite descreve a reação produzida pelo contato direto com o agente causador, que pode ser irritante (substâncias ácidas, alcalinas, sabonetes, detergentes, solventes) ou alergênico. Trata-se de um processo inflamatório superficial de pele, causado pela combinação de fatores endógenos e exógenos, que causam dano à barreira epidérmica e levam os queratinócitos a liberar mediadores inflamatórios.

Os sinais clínicos podem variar, devido ao tipo de irritante e pela relação dose-efeito. A fase aguda, quando ocorre em tempo inferior a seis semanas, da DCI se caracteriza por eritema, edema, vesículas que podem apresentar coalescência e podem ser exsudativas. Se o agente químico envolvido for corrosivo, há ulcerações e necrose. A fase aguda pode incluir as reações imediatas, quando a lesão aparece logo na primeira vez em que se entra em contato com a substância - dermatite de contato por irritante primário, ou quando é necessária mais de uma



exposição - dermatite de contato alérgica.

Na forma crônica, quando dura mais de seis semanas, a DCI se apresenta com vermelhidão, liquenificação, escoriação, descamação evidente e espessamento da epiderme. É comum que ainda haja prurido<sup>(36,48,76,78,80)</sup>.

**Dermatite de Contato Alérgica (DCA)** - reação inflamatória na pele de indivíduos que foram previamente sensibilizados. Trata-se de um tipo de reação de hipersensibilidade tardia após o contato com o alérgeno. Ocorre a penetração de um hapteno (alérgeno incompleto) através da pele, e em consequência, ocorre resposta imune mediada por linfócitos T. Haptenos são moléculas de baixo peso molecular (inferior a 500 Da) que não são imunogênicas per se, mas que se ligam a proteínas e peptídeos teciduais passando a ser reconhecidas pelo sistema imune.

É uma condição frequente que ocorre, independentemente de raça, faixa etária e sexo e afeta a qualidade de vida dos afetados. Dentre os componentes suspeitos de poder desencadear este tipo de reação estão componentes de fragrâncias, conservantes, veículos, emulsificantes, tensoativos, substâncias presentes na formulação de tinturas para cabelos, PPD e seus derivados N-substituídos, persulfatos, fotoprotetores, componentes naturais e outras categorias de ingredientes (condicionantes, umectantes, vitaminas e outras).

Em resumo, qualquer componente cosmético pode ser responsável por uma DCA, e a única forma de prevenção é evitar contato com o alérgeno ou hapteno. A inflamação de pele varia desde uma leve irritação com vermelhidão a feridas abertas, dependendo do tipo do irritante, da região afetada e da sensibilidade individual. Em relação à coloração para cabelos, pessoas com couro cabeludo sensível são mais propensas às reações alérgicas. A gravidade dos sintomas varia de pessoa para pessoa, mas na maior parte dos casos, os sinais da reação alérgica são percebidos em até 24 horas após a aplicação da tintura no cabelo<sup>(49,50,51)</sup>.

**Urticária de Contato** - trata-se de uma reação de hipersensibilidade do tipo I. Há reação alérgica a uma determinada substância. Dentre as principais causas estão picadas de insetos, pelos de animais, grãos de pólen, alguns alimentos (crustáceos, nozes, castanhas, ovos, leite) e

medicamentos. Mas também pode ser resultado de algumas outras situações clínicas, como estresse emocional, exposição excessiva ao sol ou ao frio, transpiração excessiva, doenças autoimunes e infecções como a mononucleose.

A urticária caracteriza-se pela formação de placas avermelhadas na pele com prurido e/ou eritema. Podem ser isoladas ou agrupadas, ocorrendo em qualquer parte do corpo. Desaparecem espontaneamente em algumas horas e reaparecem em outro local sem deixar marcas. Pode haver a formação de áreas edemaciadas como lábios, pálpebras, garganta, órgãos genitais, mãos e pés. Quando afetam áreas mais profundas da pele e levam mais tempo para regredir, caracterizam-se como angioedemas. Neste caso, há envolvimento da derme profunda e os tecidos subcutâneos e submucosos. Pode haver desconforto respiratório severo devido ao edema de glote<sup>(37,38,49)</sup>.

Pode ser classificada em aguda ou crônica, de acordo com o tempo de duração (menos de seis semanas ou mais de seis semanas). A aguda se caracteriza por quadro clínico mais intenso, com poucas manchas avermelhadas ou placas maiores. Normalmente é de curta duração, podendo haver recidivas em outros locais do corpo, com prurido intenso. A forma mais intensa conhecida é o edema de Quincke, sendo as áreas mais afetadas face, lábios e pálpebras. Pode se constituir em uma emergência médica se houver edema que afete o aparelho respiratório superior.

A forma crônica costuma ser menos intensa, mas o tempo de duração dos sintomas é maior. São observadas lesões menores podendo ser recidivantes. Também ocorre prurido, eritema e lesões cutâneas que confirmam a condição clínica<sup>(34,49)</sup>.

**Dermatite Fototóxica ou Fotoalérgica** - processo em que a substância química, com a ação combinada da luz, causa dano em sistemas biológicos. A combinação da substância química fotossensibilizante com a luz levará a dano celular. A dermatite fototóxica é uma reação não imunológica causada por medicamentos ou outras substâncias químicas, enquanto que a reação fotoalérgica é resultado de uma resposta imunológica, neste caso, deve ocorrer contato prévio com o agente e pode ser imediata ou tardia. A reação fototóxica aparece até dois dias após a exposição afetando as áreas da pele expostas à luz. A reação fotoalérgica ocorre apenas após período prévio de sensibilização e se estende além da área de exposição, podendo reaparecer com reexposição ao sol<sup>(52)</sup>.

**Fotossensibilização** - subtipo de dermatite de contato alérgica em que há participação efetiva da radiação ultravioleta (UV), especialmente da UVA. Todas as formas de fotossensibilidade são respostas anormais ou exageradas à radiação UV e à luz visível e comumente ocorrem nas partes expostas. São pleomórficas e a dermatite está presente<sup>(52)</sup>.

**Dermatite Atópica** - enfermidade cutânea crônica em indivíduos com distúrbios dermatológicos genéticos, sendo que a principal manifestação é o prurido<sup>(37,39,53)</sup>.

## 11. Estudos *in vivo* e *in vitro* no Produto Acabado

Os testes que devem ser realizados no produto acabado são: citotoxicidade, irritação/corrosividade cutânea (OECD 431, OECD 439), permeação/absorção cutânea (OECD 428), irritação/corrosividade ocular (OECD 460), sensibilização cutânea (OECD 442D e 442E)<sup>(8)</sup>.

## 12. Informações do Produto Cosmético

A Coloração Capilar Cabelos Negros é 2.11 - cor preto azulada.

O produto foi testado em uma clínica especializada.

Os participantes preencheram um questionário e após a verificação dos critérios de inclusão e de exclusão foi realizada avaliação médica para confirmar a ausência de sinais clínicos de doenças de pele. Aqueles que apresentaram algum sinal clínico foram excluídos.

Foram submetidos à prova de toque 48 horas antes da aplicação da tintura.

Foram feitos testes em uso de segurança, especificamente testes de contato (patch test), de irritabilidade dérmica primária, acumulada, sensibilização, fototoxicidade e fotoalergia.

Os dados da avaliação médica foram registrados no caderno de investigação. O clínico ficou disponível durante todo o tempo do estudo para avaliação de possíveis eventos adversos.

Os participantes foram questionados quanto a sinais e sintomas de eventos adversos: Sensações de desconforto - ardência, “pinicamento”, prurido, “repuxamento”, resfriamento, aquecimento, etc., classificadas quanto à intensidade (leve, moderada ou intensa), à localização e à duração.

Sinais clínicos - edema, eritema, pápulas, coloração (hipercromia), pústulas, bolhas, nódulos, ressecamento, dessecação, crosta, vesícula. A classificação dos sinais clínicos foi feita da seguinte forma:

- Para as vesículas ou pápulas - código 1 (1 a 2) ou 2 (mais de 2);
- Para intensidade de edema e eritema, 1 para leve, 2 para moderado, 3 para severo ou intenso e a aparência do eritema e edema como “d” para difuso, “p” para pontual e “peri” para periférico.

A escala de avaliação usada é a de Fisher (quadro 5), que é preconizada pelo Grupo Internacional Investigador de Dermatites de Contato (ICDRG).

**QUADRO 5:** Escala de Fisher de Avaliação de Dermatite de Contato

Reação	Interpretação	
	Código	Resultado
Ausente	0	Negativo
Eritema leve	1	Duvidoso
Eritema nítido	2	Positivo (+)
Eritema e Edema e Pápulas	3	Positivo (++)
Eritema e Edema e Pápulas e Vesículas	4	Positivo (+++)

Os testes realizados não detectaram reações adversas nas áreas de aplicação do produto e do controle durante o período de estudo, e o produto cosmético foi considerado seguro para uso. A metodologia completa e os resultados dos testes devem ser anexados ao Dossiê do produto.

## PARTE B - AVALIAÇÃO DO PRODUTO COSMÉTICO

### 1) Conclusão da Avaliação

Os produtos cosméticos avaliados Coloração Capilar Cabelos Negros e a Emulsão Reveladora são produtos estáveis, com prazo de validade confirmado de três anos, seguros para uso e eficazes para a finalidade de coloração. Apesar do potencial carcinogênico de vários compostos usados na fabricação do produto, não foram encontradas evidências de que casos de câncer estão relacionados ao uso de produtos para tingir os cabelos, desde que usados de acordo com as recomendações do fabricante.

### 2) Precauções e Instruções de Uso na Rotulagem

#### 2.1 Precauções

A Resolução RDC 03/2012 define que precauções devem estar presentes na rotulagem. A rotulagem deve deixar bem claro que o produto pode causar reação alérgica. Deve informar que contém fenilenodiaminas, resorcinol, amônia, peróxido de hidrogênio. Além disso deve apresentar a expressão: “Enxaguar bem os cabelos após aplicação. Evitar o contato com os olhos. Em caso de contato, enxaguar com água em abundância. Não usar em cílios e sobrancelhas. Usar luvas adequadas”<sup>(70)</sup>.

O Regulamento (EU) 2017/237 da Comissão Europeia Permanente de Produtos Cosméticos

de 10/02/2017, que altera o anexo III do Regulamento (CE) 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo aos produtos cosméticos, especificou o detalhamento de informações e precauções sobre os ingredientes das fórmulas que deverão constar nas embalagens. Um dos componentes da formulação em estudo, tolueno-2,5-diamine sulfato deve ter a sua proporção na mistura informada na rotulagem, além das demais advertências mencionadas no anexo III.<sup>(3)</sup> São elas:

Corantes capilares podem causar reações alérgicas severas. Leia e siga as instruções. Contém fenilenodiaminas, toluenodiaminas, m-aminofenol, cloridrato de 2,4-diaminofenoxietanol, amônia e peróxido de hidrogênio. Não usar em cílios e sobrancelhas. Este produto não se destina a menores de 16 anos. Tatuagens temporárias com henna podem aumentar o risco de alergia. Não usar se apresentar erupções cutâneas na face ou se o couro cabeludo for sensível, estiver irritado ou machucado, se já apresentou reação após colorir os cabelos ou com henna preta. Usar luvas adequadas. Dizeres legais que devem estar impressos no rótulo: “As proporções na mistura devem ter sido inseridas a partir de 03/03/2018 no Mercado Comum Europeu.”<sup>(3)</sup> Estas proporções são apresentadas na tabela 17.

**TABELA 17:** Proporções dos corantes oxidativos referenciados pela proporção de Hidróxido de Amônio

<b>SUBSTÂNCIAS</b>	<b>PROPORÇÕES</b>
p-Phenylenediamine	0,027
m-Aminophenol	0,008
Resorcinol	0,05
Toluene 2,5-diamine sulfate	0,11
2,4 Diamine Phenonyethanol HCl	0,12
Ammonium Hydroxide	1,00



## 2.2 Instruções de Uso na Rotulagem

1. Coloque as luvas.
2. Despeje todo o conteúdo da bisnaga da coloração dentro do frasco aplicador da Emulsão Reveladora.
3. Feche a tampa do frasco aplicador e agite-o até obter uma mistura cremosa e homogênea.
4. Aplicação em cabelos naturais: divida o cabelo em mechas e aplique a mistura mecha por mecha, iniciando pela nuca. Deixe agir por 15 minutos. Após este tempo, aplique a mistura na raiz e massageie todo o cabelo. Deixe agir por mais 15 minutos para uniformização da cor da raiz e do restante do cabelo. Enxágue bem até a água sair limpa.
5. Aplicação em cabelos tingidos: aplique primeiro nas raízes. Deixe agir por 20 minutos. Aplique o restante da mistura sobre todo o cabelo, da raiz até as pontas. Aguarde mais 10 minutos. Terminando o tempo de ação, enxágue bem até a água sair limpa.

## 3) Rotulagem

Na rotulagem da Coloração Cabelos Negros e da Emulsão Reveladora deve constar, além do previsto pela legislação, Prova de Toque.<sup>(3)</sup> A prova de toque deve ser assim apresentada:

Faça a prova de toque 48 horas antes de cada aplicação. Você pode ser alérgico a algum dos componentes da fórmula.

Se você já usou tinturas capilares e tatuagens, e apresentou evento adverso, é possível que você tenha reação ao produto. Por isso, é absolutamente necessário que a prova de toque seja feita, antes de cada aplicação, para a verificação de hipersensibilidade individual ao produto, mesmo que você já tenha usado algum produto de coloração desta ou de outra marca.

Prepare um pouco da Coloração creme como se fosse utilizá-la, aplique uma pequena porção no antebraço ou atrás da orelha. Deixe esta área livre e aguarde 40 minutos. Remova o produto com água morna. Aguarde 48 horas e se neste período surgir irritação na pele, coceira, ardência no local ou nas proximidades, fica provada a hipersensibilidade ao produto e, portanto, não deve ser utilizado. Caso apresente algum tipo de irritação no local da aplicação ou em outras partes do corpo, não utilize o produto. Se não houver reações você pode usar o produto seguindo as orientações do fabricante.

#### 4) Perfil de Segurança dos Ingredientes

A classificação dos compostos químicos de acordo com as suas propriedades físico-químicas possibilita avaliar o seu potencial de absorção dérmica. A começar pelo estado físico e o peso molecular que são informações importantes. Além destas propriedades, o coeficiente de partição óleo/água é um parâmetro que avalia o quanto uma substância pode ser solúvel em gordura, lembrando que a absorção de uma substância através da pele tende a ser mais eficiente quanto mais lipossolúvel for. Quanto menor for o peso molecular, maior é o coeficiente óleo/água, que normalmente é expresso na forma logarítmica (*log Pow*); logo, quanto menor for o *log Pow* e o peso molecular, mais facilmente a substância deve atravessar a pele<sup>(72)</sup>.

No passado, usavam-se óleo e água para avaliar a lipofilia de uma substância; atualmente,

emprega-se um solvente orgânico, o octanol, no lugar do óleo. É possível encontrar na literatura o parâmetro coeficiente de partição octanol/água. A lipofilia de um composto é estimada usando o log P ( $\log P = \log P_{ow}$ ) da partição em um sistema octanol/água. Esta é uma das propriedades mais importantes relacionada à capacidade de uma substância em ser absorvida; portanto, influencia os demais fenômenos toxicocinéticos (absorção, distribuição, metabolismo e excreção, ou ADME) e, em consequência, a toxicodinâmica (ação e efeitos). Não é apenas esta propriedade que está relacionada com a toxicidade da substância, há outras a serem consideradas, como permeabilidade, metabolismo, biodisponibilidade, etc. A membrana citoplasmática, uma das primeiras barreiras a ser vencida pela substância durante a absorção, é composta por uma bicamada lipídica. O plasma sanguíneo, a linfa e os fluidos intracelulares são soluções aquosas. Se o log P for igual a 0, a substância tem a mesma afinidade por ambas as fases (lipídica e aquosa). Se log P for menor que 0, a tendência é que a substância se dissolva preferencialmente na fase aquosa e, se log P for maior que 0, a tendência é que a substância se dissolva preferencialmente na fase lipídica. Assim, quanto menor o log P, mais hidrofílica é a substância e, quanto maior o log P, mais lipofílica é a substância<sup>(72,75)</sup>. Os ingredientes estudados, como pode ser observado no quadro 23, são hidrofílicos. Os ingredientes que apresentam maior permeação celular são m-aminofenol, resorcinol e o sulfato de tolueno-2,5-diamina.

A área topográfica da superfície polar (TPSA) de uma substância também é uma propriedade importante na avaliação da capacidade de absorção. A unidade da TPSA é Angstrom quadrado ( $\text{Å}^2$ ). Moléculas com superfície polar maior que  $140 \text{ Å}^2$  tendem a ter mais dificuldade em permear através das membranas citoplasmáticas. Todos os ingredientes analisados têm TPSA menor, sendo portanto permeáveis pela membrana plasmática.

A tabela 18 classifica os ingredientes de acordo com as suas propriedades físico-químicas que estão associadas com o potencial de absorção dérmica.

**TABELA 18:** Classificação dos ingredientes de acordo com as suas propriedades físico-químicas quanto ao potencial de absorção dérmica

INGREDIENTE	ESTADO FÍSICO	PESO MOLECULAR (G/MOL)	COEFICIENTE DE PARTIÇÃO OCTANOL/ÁGUA (LOG POW)	TPSA (Å <sup>2</sup> )
p-Phenylenediamine	Sólido cristalino	108,14	-0,31	52,0
m-Aminophenol	Sólido flocoso	109,16	0,21	46,2
Resorcinol	Sólido cristalino	110,18	0,04	40,5
Toluene-2-5-diamine sulfate	Pó fino	220,25	0,74	135,0
2,4-diamine Phenoxyethanol HCl	Pó fino	241,12	0,99	81,5
Sodium Metabisulfite	Sólido cristalino	190,10	-3,70	125,0
Ammonium Hydroxide	Solução aquosa	35,05	4,37	2,0
Hydrogen Peroxide	Solução aquosa	34,01	-1,36	40,5
Ethanolamine	Líquido viscoso	61,08	-1,31	46,2
Cetrimonium Chloride	Líquido	320,00	3,23	0

## 4.1 Exposição Humana

O produto Coloração Cabelos Negros é *leave off*, enxaguável, aplicado no cabelo e couro cabeludo em uma área de 580 cm<sup>2</sup>, o volume por aplicação é de 125 mL e o tempo de aplicação é em torno de 30 minutos a cada 30 dias<sup>(72)</sup>.

## 4.2 Avaliação de Segurança dos Ingredientes

As substâncias com margem de segurança (MS) maior de 100 são consideradas seguras. O ingrediente tolueno-2,5-diamino sulfato apresentou MS menor, de valor igual a 18; porém, ao serem considerados outros parâmetros toxicocinéticos e toxicodinâmicos, passou a ser considerado seguro. O NOAEL deste ingrediente foi menor que o dos demais ingredientes, é mais facilmente absorvido por via dérmica, a sua dose de exposição sistêmica é maior, e apresenta-se como sensibilizante extremo; portanto, o consumidor corre maior risco ao se expor a este composto<sup>(12)</sup>.

Em 2013, os especialistas do SCCSC concluíram que os corantes classificados como sensibilizantes extremos e severos podem não ser seguros aos consumidores. Quatro corantes estão nesta categoria, p-fenilenodiamina, m-aminofenol, resorcinol e tolueno-2,5-diamino sulfato, por esta razão que a prova de toque é primordial<sup>(12,13)</sup>.

Outros parâmetros para avaliação da segurança são a dose de exposição local (LED - Local Exposure Dose), expressa em mg/dia/cm<sup>2</sup> (LED 1), e a LED 2 que expressa a dose externa local por peso médio. Estes parâmetros expressam a quantidade de cada um dos 10 ingredientes estudados que entra em contato com a pele.

A tabela 19 retrata a formulação estudada, com informações sobre a

concentração usada, a dose externa local calculada por área de couro cabeludo e por peso médio populacional. Observar que os valores descritos nas colunas que tratam da absorção dérmica por tratamento (A), margem de segurança (MS), dose de exposição sistêmica (D) e NOAEL foram determinados pelo Comitê Científico de Segurança ao Consumidor da União Europeia, e obtidos em testes em animais, nos quais, foi usada concentração superior àquela usada nas formulações. O peso médio populacional é de 60 kg, usado como padrão pela União Europeia.

**TABELA 19:** Características dos ingredientes na avaliação da segurança

INGREDIENTE	%	MASSA (mg)	LED1	LED2	MS	D	A	NOAEL	SENSIBILIZAÇÃO EC 3
p-Phenylene diamine	0,270	270	0,460	0,0070	200	0,0400	2,6	8,0	Extremo
m-Aminophenol	0,080	80	0,130	0,0021	289	0,0690	4,1	20,0	Forte
Resorcinol	0,500	500	0,860	0,0014	4000	0,0200	1,2	80,0	Forte
Toluene-2,5-diamine sulfate	1,100	1100	1,890	0,0315	18	0,3900	23,2	6,9	Extremo
2,4-Diamine Phenoxyethanol HCl	1,200	1200	2,060	0,0340	500	0,0400	2,5	20,0	Moderado
Sodium Metabisulfite	0,460	460	0,790	0,0131	NA	ND	ND	72,0	ND
Ammonium Hydroxide	10,000	10000	17,200	0,2800	NA	ND	ND	250,0	ND
Hydrogen Peroxide	6,000	6000	10,300	0,1710	NA	ND	ND	ND	ND
Ethanolamine	0,005	5	0,008	0,0001	NA	ND	ND	ND	ND
Cetrimonium Chloride	1,000	1000	1,700	0,0280	192	0,052	3,1	10,0	ND

LED1: dose externa local em mg/dia/cm<sup>2</sup>; LED2: dose externa local por peso em mg/cm<sup>2</sup>/peso corporal; MS: margem de segurança; D: dose de exposição sistêmica em mg/peso corporal por dia (referência SCCS); A: absorção dérmica por tratamento em mg (referência SCCS); NOAEL: nível de dose sem efeitos adversos observados; Sensibilização EC 3: concentração estimada em % de uma substância química em triplicar a proliferação de linfócitos (nos linfonodos próximos da pele) em relação ao controle (veículo), extremo: ≤ 0,2; forte: > 0,2 - ≤ 2,0 e moderado > 2,0; ND: não disponível; NA: não aplicável .

## **5) Recomendações**

Uso estritamente de acordo com as recomendações expressas na rotulagem. Descontinuar o uso no aparecimento de sintomas de desconforto e/ou sintomas clínicos.

## **6) Credenciais do Assessor e Aprovação da Parte B**



## REFERÊNCIAS

- 1- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 7, de 10 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre os requisitos técnicos para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 11 fev. 2015.
- 2- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 237, de 16 de julho de 2018. Altera a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 7, de 10 de fevereiro de 2015, e a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 15, de 24 de abril de 2015. **Diário Oficial da União**, Brasília, 17 jul. 2018.
- 3- UNIÃO EUROPEIA. Parlamento Europeu; Conselho da União Europeia. Regulamento (CE) nº 1223/2009, de 30 de novembro de 2009. Relativo aos produtos cosméticos. **Jornal Oficial da União Europeia**, 22 dez. 2009. Disponível em: <<https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:pt:PDF>>. Acesso em 12 out. 2020.
- 4- EUROPEAN UNION. Scientific Committee on Consumer Safety. **Opinion on:** reaction products of oxidative hair dye ingredients formed during hair dyeing processes. SCCS/1311/10. 21 set. 2010. Disponível em: <[https://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sc\\_cs\\_o\\_037.pdf](https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sc_cs_o_037.pdf)>. Acesso em 12 jul. 2019.

5- EUROPEAN UNION. Scientific Committee on Consumer Safety. **The SCCS notes of guidance for the testing of cosmetic substances and their safety evaluation** - 8<sup>th</sup> revision. SCCS/1501/12. 11 dez. 2012. Disponível em: <[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_s\\_006.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_s_006.pdf)>. Acesso em 9 out. 2019.

6- EUROPEAN UNION. Scientific Committee on Consumer Safety. **Addendum: to the SCCS's notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation.** 8th revision- SCCS/1501/12. 9 abr. 2014. Disponível em: <[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_156.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_156.pdf)>. Acesso em 9 out. 2019.

7- GERMANY. Bundesinstitut für Risikobewertung. **Haarfarben: Selbstest kann Allergien verursachen.** Stellungnahme Nr 015/2014 des BfR vom 10 fev. 2014. Disponível em <<https://mobil.bfr.bund.de/cm/343/haarfarben-selbstest-kann-allergien-verursachen.pdf>>. Acesso em 9 out. 2019.

8- EUROPEAN UNION. Scientific Committee on Consumer Safety. **The SCCS notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation** - 10<sup>th</sup> revision. SCCS/1602/18. 24-25 out. 2018. Disponível em: <[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_224.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_224.pdf)>. Acesso em 12 jul. 2019.

9- EUROPEAN UNION. **Cosmetic ingredient database (CosIng).** Disponível em: <<https://ec.europa.eu/growth/toolsdatabases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.advanced>>. Acesso em 9 out. 2019.

10 - UNITED STATES OF AMERICA. National Center of Biotechnology Information. **PubChem Compound Summary** for CID 7814, p-Phenylenediamine. Disponível em <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/p-Phenylenediamine>>. Acesso em 9 out. 2019.

11- EUROPEAN UNION. Scientific Committee on Consumer Safety. **Opinion on: p- Phe-nylenediamine**. COLIPA nº A7. SCCS/1443/11. 18 set. 2012. Disponível em: <[https://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_094.pdf](https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_094.pdf)>. Acesso em 12 jul. 2019.

12- EUROPEAN UNION. Scientific Committee on Consumer Safety. **Memorandum on hair dye chemical sensitization**. SCCS/1509/13. 26 fev. 2013. Disponível em: <[https://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_s\\_007.pdf](https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_s_007.pdf)>. Acesso em 12 jul. 2019.

13- UNITED STATES OF AMERICA. National Center of Biotechnology Information. **PubChem Compound Summary** for CID 5054, Resorcinol. Disponível em <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Resorcinol>>. Acesso em 9 out. 2019.

14- EUROPEAN UNION. Scientific Committee on Consumer Safety. **Opinion on: Resorcinol**. COLIPA nº A11. SCCS/1270/09. 23 mar. 2010. Disponível em: <[https://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_015.pdf](https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_015.pdf)>. Acesso em 12 jul. 2019.

15- UNITED STATES OF AMERICA. National Center of Biotechnology Information. **PubChem Compound Summary** for CID 22856, 2,5-Diaminotoluene sulfato. Disponível em <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2,5-Diaminotoluene-sulfato>>. Acesso em 9 out. 2019.

16- EUROPEAN UNION. Scientific Committee on Consumer Safety. **Opinion on:** Toluene-2,5-diamine and its sulfate. SCCS/1479/12. 18 set. 2012. Disponível em: <[https://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_093.pdf](https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_093.pdf)>. Acesso em 12 jul. 2019.

17- UNITED STATES OF AMERICA. National Center of Biotechnology Information. **PubChem Compound Summary** for CID 11568, 3-Aminophenol. Disponível em <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3-Aminophenol>>. Acesso em 9 out. 2019.

18- EUROPEAN UNION. Scientific Committee on Consumer Products. **Opinion on:** M-aminophenol. COLIPA nº A15. SCCP/0978/06. 19 dez. 2006. Disponível em: <[https://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_sccp/docs/sccp\\_o\\_088.pdf](https://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_088.pdf)>. Acesso em 12 jul. 2019.

19- UNITED STATES OF AMERICA. National Center of Biotechnology Information. **PubChem Compound Summary** for CID 47932, 2-(2,4-Diaminophenoxy) ethanol dihydro-chloride Disponível em <[https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2-\\_2\\_4-Diaminophenoxy\\_ethanol-dihydrochloride](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2-_2_4-Diaminophenoxy_ethanol-dihydrochloride)>. Acesso em 9 out. 2019.

20- EUROPEAN UNION. Scientific Committee on Consumer Safety. **Opinion on:** 2,4-diaminophenoxyethanol dihydrochloride and sulfate. COLIPA nº A42. SCCS/1367/10. 21 set. 2010. Disponível em: <[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_035.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_035.pdf)>. Acesso em 12 jul. 2019.

21- UNITED STATES OF AMERICA. National Center of Biotechnology Information. **PubChem Compound Summary** for CID 656671, Sodium metabisulfite. Disponível em <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sodium-metabisulfite>>. Acesso em 9 out. 2019.

22- EUROPEAN UNION. The Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-food Products Intended for Consumers. **Opinion:** concerning inorganic sulfites and bisulfites. COLIPA nº P51. SCCNFP/0648/03. 18 mar. 2003. Disponível em: <[https://ec.europa.eu/health/archive/ph\\_risk/committees/sccp/documents/out\\_200.pdf](https://ec.europa.eu/health/archive/ph_risk/committees/sccp/documents/out_200.pdf)>. Acesso em 12 jul. 2019.

23- COSMETIC INGREDIENT REVIEW. **Final report on the Safety Assessment of Sodium Sulfite, Potassium Sulfite, Ammonium Sulfite, Sodium Bisulfite, Ammonium Bisulfite, Sodium Metabisulfite and Potassium Metabisulfite.** 1 jul. 2003. Disponível em <<https://online.personalcarecouncil.org/ctfa-static/online/lists/cir-pdfs/pr303.pdf>>. Acesso em 10 out. 2019.

24- UNITED STATES OF AMERICA. National Center of Biotechnology Information. **PubChem Compound Summary** for CID 14923, Ammonium hydroxyde. Disponível em <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ammonium-hydroxide>>. Acesso em 10 out. 2019.

25- COSMETIC INGREDIENT REVIEW. **Safety assessment of ammonia and ammonium hydroxide as used in cosmetics.** 10 nov. 2017. Disponível em <https://www.cir-safety.org/sites/default/files/ammonia%20and%20ammonium%20hydroxide.pdf>>. Acesso em 11 out. 2019.

26- UNITED STATES OF AMERICA. National Center of Biotechnology Information. **PubChem Compound Summary** for CID 784, Hydrogen peroxide. Disponível em <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Hydrogen-peroxide>>. Acesso em 10 out. 2019.

27- COSMETIC INGREDIENT REVIEW. **Safety assessment of hydrogen peroxide as used in cosmetics**. 16 out. 2018. Disponível em: <<https://www.cir-safety.org/sites/default/files/hyper122018FR.pdf>>. Acesso em 12 jul. 2019.

28- UNITED STATES OF AMERICA. National Center of Biotechnology Information. **PubChem Compound Summary** for CID 700, Ethanolamine. Disponível em <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ethanolamine>>. Acesso em 11 out. 2019.

29- EUROPEAN UNION. Scientific Committee on Consumer Safety. **Opinion on nitrosamines and secondary amines in cosmetic products**. SCCS/1458/11. 13-14 dez. 2011. Disponível em: <[https://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_072.pdf](https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_072.pdf)>. Acesso em 12 jul. 2019.

30- COSMETIC INGREDIENT REVIEW. **Final amended report on the safety assessment of ethanolamine and ethanolamine salts as used in cosmetics**. 27 mar. 2012. Disponível em: <<http://www.cir-safety.org/sites/default/files/MEA032012FAR.pdf>>. Acesso em 12 jul. 2019.

31- FIUME, M. M. et al. Safety assessment of ethanolamine and ethanolamine salts as used in cosmetics. *Int J Toxicol*, v. 34, s. 2, p. 845-985, 2015. Disponível em: <[https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1091581815596439?rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed&url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=ijtb](https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1091581815596439?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=ijtb)>. Acesso em 12 jul. 2019.

32- UNITED STATES OF AMERICA. National Center of Biotechnology Information. **PubChem Compound Summary** for CID 8154, Hexadecyltrimethylammonium chloride. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Hexadecyltrimethylammonium-chloride>>. Acesso em 11 out. 2019.

33- EUROPEAN UNION. Scientific Committee on Consumer Safety. **Opinion on alkyl (C16, C18, C22) trimethylammonium chloride for other uses than as a preservative.** COLIPA nº P72. SCCS/1246/09. 08 dez. 2009. Disponível em: <[https://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_012.pdf](https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_012.pdf)>. Acesso em 12 jul. 2019.

34- CHORILLI, M. et al. Toxicologia dos cosméticos. *Lat. Am. J. Pharm.*, v. 26, n. 1, p. 144-54, 2007. Disponível em: <[http://www.latamjpharm.org/trabajos/26/1/LAJOP\\_26\\_1\\_6\\_1\\_660BXNIQT7.pdf](http://www.latamjpharm.org/trabajos/26/1/LAJOP_26_1_6_1_660BXNIQT7.pdf)>. Acesso em 12 jul. 2019.

35- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Sistema de Notificações em vigilância sanitária** - Notivisa. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/notivisa>>. Acesso em 16 jul. 2019.

36- ELSNER, P. Dermal Irritation: Clinical Aspects, Mechanism, Human Volunteer Studies,

Investigated Compounds and Molecules. Safety Assessment of Cosmetics in the EU Training Course in Vrije Universiteit Brussel. 3 - 8 February 2014.

37- ADDOR, F.A.; AOKI, V. Skin barrier in atopic dermatitis. **An Bras Dermatol.**, v. 85, n. 2, p. 184-94, 2010.

38- BARTACHINI, A.G. Alergia a Cosméticos. **Ativos dermatológicos**. jul. 2013.

39- PRUNIERAS, M. **Manual de cosmetologia dermatológica**. 2. ed. São Paulo: Andrei, 1994.

40- MONTEIRO, E. Cosmetovigilância: além da beleza. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 65, p. 14-17, 2008.

41- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 332, de 01 de dezembro de 2005. As empresas fabricantes e/ou importadoras de Produtos de Higiene Pessoal Cosméticos e Perfumes, instaladas no território nacional deverão implementar um Sistema de Cosmetovigilância, a partir de 31 de dezembro de 2005. **Diário Oficial da União**, Brasília, 02 dez. 2005.

42- COSTA, J. A. **Cosmetovigilância no Brasil**. jun. 2013. 24 slides. Disponível em: <[http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/DiogoPracz/Vigilancia\\_Sanitaria/capacitacoes/CosmetovigilancianoBrasil.pdf](http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/DiogoPracz/Vigilancia_Sanitaria/capacitacoes/CosmetovigilancianoBrasil.pdf)>. Acesso em 12 jul. 2019.



43- SERVIÇO BRASILEIRO DE APOIO À MICRO E PEQUENA EMPRESA - SEBRAE. **Manual de Cosmetovigilância** para a indústria de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos. nov. 2007. Disponível em: <<https://pt.scribd.com/document/104402970/Manual-de-Cosmetovigilancia>>. Acesso em 14 out. 2019.

44- VERGNANINI, A. L. **O impacto da Resolução ANVISA sobre cosmetovigilância no suporte ao atendimento ao consumidor**. 12 slides. Disponível em: <[https://www.crq4.org.br/downloads/andre\\_vergnanini\\_allergisa.pdf](https://www.crq4.org.br/downloads/andre_vergnanini_allergisa.pdf)>. Acesso em 12 jul. 2019.

45- TANNO, L. et al. Categorization of allergic disorders in the new World Health Organization International Classification of Diseases. **Clinical and Translational Allergy**, v. 4, n. 42, 2014. Disponível em: <<https://ctajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2045-7022-4-42>>. Acesso em 14 out. 2019.

46- BEDIN, V. Efeitos adversos da coloração de cabelos. **Cosmetics online**, São Paulo, jul.-ago. 2010. Disponível em: <<https://www.cosmeticsonline.com.br/noticias/detalhes-colunas1/508/materia/46>>. Acesso em 09 set. 2020.

47- CANDIOTTO, A. A.; WAYHS, A. F. F.; FRANÇA, A. J. V. B. V. **Reações adversas a cosméticos e o profissional da estética**. Disponível em: <<http://siaibib01.univali.br/pdf/Ana%20Ang%C3%A9lica%20Candiotto,%20Ana%20Fl%C3%A1via%20Freire%20Wayhs.pdf>>. Acesso em 12 jul. 2019

48- COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES. **Reporting adverse drug reactions** - definitions of terms and criteria for their use. Geneva: CIOMS, 2000. Disponível em: <[https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/reporting\\_adverse\\_drug.pdf](https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/reporting_adverse_drug.pdf)>. Acesso em 12 jul. 2019.

49- GOOSSENS, A. Skin Sensitization/Clinical Aspects Mechanism. **Safety Assessment of Cosmetics in the EU Training Course** in Vrije Universiteit Brussel. 3 - 8 February 2014.

50- MARTINS, L. E. A. M.; REIS, V. M. S. Imunopatologia da dermatite de contato alérgica. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 86, n. 3, mai.-jun. 2011. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0365-05962011000300001](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962011000300001)>. Acesso em 12 jul. 2019.

51- HALL, B. Some Practical Examples of Safety Assessment for Cosmetic Products. **Safety Assessment of Cosmetics in the EU Training Course** in Vrije Universiteit Brussel. 3 - 8 February 2014.

52- CASTELL, J. The mechanism of Photoirritation. **Safety Assessment of Cosmetics in the EU Training Course** in Vrije Universiteit Brussel. 3 - 8 February 2014.

53- DUFOUR, E. Evaluation of Systemic Toxicity Hazards of Cosmetic Ingredients. **Safety Assessment of Cosmetics in the EU Training Course** in Vrije Universiteit Brussel. 3 - 8 February 2014

52- CASTELL, J. The mechanism of Photoirritation. **Safety Assessment of Cosmetics in the EU Training Course** in Vrije Universiteit Brussel. 3 - 8 February 2014.

53- DUFOUR, E. Evaluation of Systemic Toxicity Hazards of Cosmetic Ingredients. **Safety Assessment of Cosmetics in the EU Training Course** in Vrije Universiteit Brussel. 3 - 8 February 2014

54- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia para avaliação de segurança de produtos cosméticos**. Brasília: Anvisa, 2012. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/106351/107910/Guia+para+Avalia%C3%A7%C3%A3o+de+Seguran%C3%A7a+de+Produtos+Cosm%C3%A9ticos/ab0c660d-3a8c-4698-853a-096501c1dc7c.pdf>>. Acesso em 12 out. 2019.

55- HARRIS, M.I. **Pele: Estrutura, propriedades e envelhecimento**. 3<sup>a</sup> ed. São Paulo: SENAC São Paulo, 2009. Disponível em: <<https://www.travessa.com.br/pele-estrutura-propriedades-e-envelhecimento-3-ed-2009/artigo/6d1de7a4-ef74-4706-8a9a-6a>>. Acesso em 14 out. 2019.

56- EUROPEAN UNION. Scientific Committee on Consumer Safety. **Checklists for applicants submitting dossiers on cosmetic ingredients to be evaluated by the SCCS**. SCCS/1588/17. 1. rev. 16 mai. 2018. Disponível em: <[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_210.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_210.pdf)>. Acesso em 16 jul. 2019.

57- BARAN, R.; MAIBACH, H. I. **Cosmetic Dermatology**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994.

58- BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprovar as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. **Diário Oficial da União**, Brasília, 13 jun. 2013. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>>. Acesso em 19 jul. 2019.

59- DOOMS-GOOSSENS, A. Cosmetics as causes of allergic contact dermatitis. **Cutis**, v. 52, n. 5, p. 316-320, 1993.

60- FISHER, A. A. **Contact Dermatitis**. 2. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1995.

61- KAIDBEY, K. H.; KLIGMAN, A. M. Photomaximization test for identifying photoallergic contact sensitizers. **Contact Dermatitis**, v. 6, n. 3, p. 161-169, mai. 1980. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0536.1980.tb05590.x>>. Acesso em 16 jul. 2019.

62- KLIGMAN, A. M.; WOODING, W. M. A method for the measurement and evaluation of irritants on human skin. **J Invest Dermatol**, v. 49, n. 1, p. 78-94, jul. 1967. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6029460>>. Acesso em 16 jul. 2019.

63- MARZULLI, F. N.; MAIBACH, H. I. The rabbit as a model for evaluating skin irritants: a comparison of results obtained on animals and man using repeated skin exposures. **Food Cosmet Toxicol**, v. 13, n. 5, p. 533-540, out. 1975. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1201836>>. Acesso em 16 jul. 2019.

64- PATHAK, M. A.; FANSELOW, D. L. Photobiology of melanin pigmentation: Dose/response of skin to sunlight and its contents. **J Am Acad Dermatol**, v. 9, n. 5, p. 724-733, nov. 1983. Disponível em: <[https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(83\)70186-6/pdf](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(83)70186-6/pdf)>. Acesso em 16 jul. 2019.

- 65- SAMPAIO, S. A. P.; RIVITTI, E. A. *Dermatologia*. 2. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2000.
- 66- STORK, H. Photoallergy and photosensitivity - due to systemically administered drugs. **Arch Dermatol.**, v. 91, n. 5, p. 469-482, 1965. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/529159>>. Acesso em 16 jul. 2019.
- 67- STOTT, C. W. *et al.* Evaluation of the phototoxic potencial of topically applied agents using long-wave ultraviolet. **J. Invest. Derm.**, v. 55, p. 335-338, 1970.
- 68- WILKINSON, D. S. *et al.* Terminology of contact dermatitis. **Acta Derm Venereol.**, v. 50, n. 4, p. 287-92, 1970. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4195865>>. Acesso em 16 jul. 2019.
- 69- ZATZ, J. L. Aumento da penetração cutânea. **Cosmet. Toiletries**, v. 7, p. 52-58, 1995.
- 70- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 03, de 20 de janeiro de 2012. Aprova o regulamento técnico “LISTAS DE SUBSTÂNCIAS QUE OS PRODUTOS DE HIGIENE PESSOAL, COSMÉTICOS E PERFUMES NÃO DEVEM CONTER EXCETO NAS CONDIÇÕES E COM AS RESTRIÇÕES ESTABELECIDAS” e dá ou-tras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 20 jan. 2012.
- 71- EUROPEAN UNION. Commission Regulation EU 2017/237, amending Annex III to Regulation (EC) Nº 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on Cosmet-ic Products of 10 February 2017. **Official Journal of the European Union**, 11 fev. 2017. Disponível em <<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0237&from=DA>>. Acesso em 14 out. 2019.

72- DUFOUR, E. Exposure to Cosmetics: General Considerations and Calculation of the Margin of Safety for different Cosmetic Ingredients According to the SCCS notes of Guidance. book 2, p 83 - 99. **Safety Assessment of Cosmetics in the EU Training Course** in Vrije Universiteit Brussel. 3 - 8 February 2014.

73- ROGIERS, V. Practical Aspects of Making a Product Information File (PIF) of a Cosmetic Product According to EU Regulation EC N°1223/2009. book 2, p 153 - 167. **Safety Assessment of Cosmetics in the EU Training Course** in Vrije Universiteit Brussel. 3 - 8 February 2014.

74- ROGIERS, V. Proposed Framework for a Product Information File (PIF) of a Cosmetic Product. **Safety Assessment of Cosmetics in the EU Training Course** in Vrije Universiteit Brussel. 3 - 8 February 2014.

75- Nogueira, L.J.; MONTANARI, C. A.; DONNICI, C. L. . Histórico da evolução da Química Medicinal e a importância da lipofilia: de Hipócrates e Galeno a Paracelsus e as contribuições de Overton e de Hansch. **Rev. Virtual Quim.**, v. 1, n. 3, p. 227-240, 2009. Disponível em: <<http://rvq-sub.sbgq.org.br/index.php/rvq/article/view/55>>. Acesso em 15 out. 2019.



