**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP**
**Faculdade de Ciências Farmacêuticas- Campus de Araraquara**

**BEATRIZ CHIARI MANZINI BUGALHO**

# AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA E EFICÁCIA DOS COSMÉTICOS

**Araraquara**
**2025**

**BEATRIZ CHIARI MANZINI BUGALHO**

# AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS COSMÉTICOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do grau de Bacharela em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Antonio Corrêa

Araraquara

2025

Bugalho, Beatriz Chiari Manzini.
**B931a** Avaliação da eficácia e segurança dos cosméticos / Beatriz Chiari Manzini Bugalho. – Araraquara, 2025.
39 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação – Farmácia) – Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara.

Orientadora: Marcos Antonio Corrêa.

1. Cosméticos – Análise. 2. Segurança. 3. Eficácia. 4. Métodos alternativos. 5. *In silico*. 6. Técnicas *in vitro*. I. Corrêa, Marcos Antonio, orient. II. Título.

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP Campus de Araraquara
Kazumi Tomoyose - CRB 8/10904

**Esta ficha não pode ser modificada**

**BEATRIZ CHIARI MANZINI BUGALHO**

# AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA E EFICÁCIA DOS COSMÉTICOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara, para obtenção do título de Bacharela em Farmácia

Data da defesa: 05/12/2025

Banca Examinadora:

_____

Prof. Dr. Marcos Antônio Corrêa
UNESP - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Campus de Araraquara

_____

Prof. Dr. Jovan Alonso Duran
UNESP - Faculdade de Ciências Farmacêuticas

_____

Ilza Yogui
UNESP - Faculdade de Ciências Farmacêuticas

_____

Me. Hariel Maffei Umesaki Tessaro
UNESP - Faculdade de Ciências Farmacêuticas

_____

Prof. Dr. Vera Lucia Borges Isaac
UNESP - Faculdade de Ciências Farmacêuticas

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer à minha família. À minha mãe por ser exemplo de farmacêutica e resiliência; ao meu pai por sempre acreditar em mim; e à minha irmã por estar comigo em todos os momentos. Sou grata por todo amor, paciência e apoio incondicional em cada etapa dessa encaminhada, me dando forças nos momentos de incerteza e por vibrarem comigo em cada conquista. Sem o suporte, conselhos e presença de vocês, nada disso seria possível.

Aos projetos de extensão, deixo minha profunda gratidão. Eles foram o ponto de virada da minha formação, onde aprendi na prática o que significa compromisso e empatia. Em especial ao PAFE, que se tornou um espaço de aprendizado e crescimento pessoal e profissional.

Aos amigos que caminharam comigo nesta trajetória, agradeço pela parceria e por todo incentivo para seguir em frente. Cada conversa, cada desafio e conquista compartilhada tornaram essa jornada mais leve e significativa.

Aos meus professores que compartilharam conhecimentos e mostraram a verdadeira essência do que a ciência significa em uma faculdade pública, cada ensinamento deixará uma marca na minha trajetória.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP, que proporcionou muitos aprendizados, além do amadurecimento pessoal e oportunidades de trilhar caminhos que me transformaram.

E por fim, ao meu orientador, por toda paciência, incentivo e orientação ao longo deste trabalho, sua confiança e disponibilidade foram essenciais para que este projeto se tornasse realidade.

## RESUMO

Os cosméticos são produtos amplamente utilizados para promover limpeza, proteção e melhora estética de diferentes regiões do corpo. Apesar de sua aplicação tópica e da baixa absorção sistêmica, esses produtos podem causar efeitos adversos locais, como irritação, sensibilização e fotorreações, o que reforça a importância de garantir sua segurança antes da comercialização. Este trabalho teve como objetivo levantar informações acerca da segurança e eficácia de cosméticos, com destaque para as metodologias alternativas aos testes em animais, por meio de uma revisão bibliográfica realizada nas bases SciELO, PubMed, Scopus e Google Scholar, além de legislações da ANVISA e União Europeia. O progresso das metodologias sem a utilização de animais foi estimulado pelas restrições estabelecidas pela legislação europeia, em vigor desde 2013, e, mais recentemente, pela Lei n° 15.183/2023 que proíbe a utilização de animais em testes para cosméticos, produtos de higiene pessoal e perfumes. Nesse cenário, as metodologias *in silico* e *in vitro* se estabelecem como ferramentas essenciais. Os modelos QSAR e o método *read-across* promovem a previsão de toxicidade e segurança com base em dados estruturais e experimentais já disponíveis, diminuindo o tempo, os custo e a necessidade de uso de animais. Ademais, os testes *in vitro,* conduzidos em culturas 2D, 3D e modelos de pele artificial, permitem a avaliação da citotoxicidade, irritação e eficácia antioxidante. Por outro lado, o organ-on-a-chip reproduz condições fisiológicas humanas com alta precisão. Embora os ensaios *in vivo* ainda desempenhem um papel complementar, as metodologias alternativas mostram cada vez mais robustez e confiabilidade. Portanto, é evidente que a combinação de abordagens *in silico, in vitro* e *in vivo,* juntamente com a cosmetovigilância e as legislações vigentes, representa um avanço fundamental para garantir a segurança e eficácia dos cosméticos.



**Palavras-chave:** cosméticos; segurança; eficácia; métodos alternativos; *in silico; in vitro.*

## ABSTRACT

Cosmetics are widely used to cleanse, protect, and improve the appearance of various areas of the body. Despite their topical application and low systemic absorption, these products can cause local adverse effects, such as irritation, sensitization, and photoreactions, reinforcing the importance of ensuring their safety before marketing. This study aimed to evaluate the safety and efficacy of cosmetics, highlighting alternative methodologies to animal testing, through a literature review conducted in SciELO, PubMed, Scopus, and Google Scholar, as well as ANVISA and European Union legislation. The advancement of non-animal methodologies has been spurred by restrictions established by European legislation, in force since 2013, and, more recently, by Law No. 15.183/2023, which prohibits the use of animals in testing cosmetics, personal care products, and perfumes. In this context, *in silico* and *in vitro* methodologies have established themselves as essential tools. QSAR models and the read-across method promote the prediction of toxicity and safety based on already available structural and experimental data, reducing time, cost, and the need for animal testing. Furthermore, *in vitro* testing, conducted in 2D and 3D cultures and artificial skin models, allows the assessment of cytotoxicity, irritation, and antioxidant efficacy. On the other hand, organ-on-a-chip models reproduce human physiological conditions with high precision. Although vivo assays still play a complementary role, alternative methodologies are demonstrating increasing robustness and reliability. Therefore, the combination of silico, *in vitro and in vivo* approaches, together with cosmetovigilance and current legislation, represents a fundamental advance in ensuring the safety and efficacy of cosmetics.



**Keywords:** cosmetics; safety; efficacy; alternative methods; in silico; in vitro.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Reação de redução do MTT através da coenzima NADH e uma redutase mitocondrial, resultando em formazan como produto 11
Figura 2 - As imagens abaixo apresentam a presença de micronúcleos em diferentes tipos celulares, tendo como fim demonstrar um resultado positivo para a genotoxicidade de um produto. 12
Figura 3 - Representação esquemática do mecanismo de fluorescência do reagente DCFH-DA 13
Figura 4 - Representação gráfica de um modelo de Skin-On-A-Chip 15

**SUMÁRIO**

1. INTRODUÇÃO ..... 8
2. METODOLOGIA ..... 11
3. OBJETIVOS ..... 12
3.1 Objetivos gerais ..... 12
3.2 Objetivos específicos ..... 12
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA ..... 13
4.1 Histórico ..... 13
4.2 Metodologias alternativas ..... 14
4.3 .2 Testes in-silico ..... 14
4.3.2 Testes in-vitro ..... 18
4.3.3 Testes in-vivo ..... 24
4.3.4 Cosmetovigilância ..... 25
5. CONCLUSÃO ..... 27
REFERÊNCIAS ..... 30

# 1. INTRODUÇÃO

Os cosméticos são produtos destinados à aplicação em diferentes regiões do corpo, como epiderme, derme, pelos, unhas, cerdas, mucosa bucal, lábios, dentes e área genital externa. Tais formulações visam limpeza, modificar e exalar odores, alterar aparência, suavizar, proteger e manter essas áreas em boas condições. Os componentes dos cosméticos podem incluir fragrâncias, substâncias aromáticas, naturais ou sintéticas (Uckaya *et al*., 2016).

Segundo Nohynek (2010), os cosméticos também são denominados PCPs (“Personal Care Products”). Embora sejam produtos de uso externo, com absorção sistêmica não significativa, eles possuem exposição local em áreas sensíveis, como na cavidade bucal, rosto, lábios, olhos e mucosas. Dessa forma, a penetração de forma sistêmica não pode ser descartada. Além disso, tanto as substâncias naturais quanto sintéticas, presentes nesses produtos, podem causar efeitos adversos locais na pele, como irritação, sensibilização ou fotorreações, sendo essencial que sua segurança seja devidamente avaliada antes da comercialização.

Na antiguidade, os produtos cosméticos eram obtidos a partir de vegetais, minerais e animais. Com o progresso da ciência, os ingredientes sintéticos começaram a ser adicionados a esses tipos de preparações no século XX. Um exemplo desse período foi a utilização de metais pesados em maquiagens , como mercúrio e chumbo, substâncias consideradas nocivas à saúde. Por exemplo, o mercúrio pode provocar intoxicação ao ser absorvido pela pele, resultando principalmente em danos aos rins, ao sistema gastrointestinal e até neurotoxicidade (Chan, 2011). Apesar dos avanços significativos na produção de derivados sintéticos, o setor cosmético atualmente está indo em direção aos produtos naturais. Tal movimento se deve ao aumento da demanda dos consumidores por produtos sustentáveis que oferecem benefícios à saúde e não prejudicam o meio ambiente (Nohynek *et al*.,2010). Ainda que atualmente os ingredientes naturais estejam sendo cada vez mais valorizados pela

indústria de cosméticos e amplamente preferidos pelos consumidores, é necessário considerar seus riscos. Isso porque muitos desses ativos podem apresentar toxicidade e causar efeitos adversos indesejados.

Por exemplo, o limoneno e o citral, que estão presentes na composição da maior parte das fragrâncias possuem potencial alergênico. Além disso, o uso crescente desses compostos podem impactar negativamente o meio ambiente, através da contaminação de solos e corpos d'água. Dessa forma, se torna imprescindível a submissão de critérios rigorosos de avaliação toxicológica e eficácia destes ingredientes naturais assim como os ativos sintéticos, garantindo sua segurança quando utilizado (Nohynek *et al*., 2010, Mcmullen *et al*., 2023).

Sendo assim, a segurança dos cosméticos é um aspecto crucial que envolve a comprovação da eficácia e uma avaliação toxicológica sólida. Com o crescimento da complexidade das formulações e a atenção à saúde do consumidor, é imprescindível garantir que os produtos sejam seguros para o consumo humano. De acordo com Barthe *et al*. (2021), a evolução das tecnologias que substituem os testes em animais tem aumentado, particularmente após as restrições impostas pela legislação europeia. No entanto, apesar do avanço no uso de novas metodologias, como testes *in vitro*, análises *in silico* e modelos baseados em tecidos humanos reconstruídos, ainda há desafios significativos para garantir a total ausência de risco à saúde apenas por essas técnicas. Entre os principais obstáculos a serem ultrapassados estão as avaliações da genotoxicidade, da sensibilização cutânea, das propriedades endócrinas, da absorção dérmica e da irritação ocular e cutânea.

Contudo, pesquisas recentes demonstram que é viável analisar a segurança e a compatibilidade de formulações cosméticas, entendidas como a inexistência de irritações, alergias e outros efeitos indesejados, por meio de métodos alternativos aos testes em animais. Em Juncan *et al*. (2024), foram integradas análises *in silico* e ensaios clínicos *in vivo* em um sérum anti-idade, comprovando boa tolerância cutânea e margem de segurança satisfatória. De forma complementar, o estudo de Srivastava *et al*., 2025, examinou metodologias *in silico* de modelagem computacional

aplicada a inibidores vegetais da tirosinase humana. Os resultados mostraram compostos com maior afinidade de ligação ao ácido kójico, com destaque para a norartocarpetina, além disso o uso dessa análise indicou segurança para uso cosmético. Adicionalmente, Gunia-Krzyzak *et al*., 2023, avaliaram o perfil de segurança da substância 4-metoxichalcona (4-MC). Inicialmente, esse perfil foi avaliado *in silico,* apresentando ausência de mutagenicidade e possíveis alertas para sensibilização cutânea, o que foi confirmado posteriormente pelo teste *in vitro*. Esses casos evidenciam que as técnicas *in silico* e *in vitro* fornecem informações confiáveis acerca da segurança e eficácia dos compostos cosméticos, permitindo triagem eficiente, redução do uso de animais e aceleração no desenvolvimento de produtos cosméticos.

Dessa forma, torna-se evidente a importância do fornecimento de práticas éticas e eficazes na avaliação da segurança cosmética, especialmente diante das demandas regulatórias e da crescente complexidade das formulações. Nesse cenário, é fundamental desenvolver e validar de maneira contínua as novas metodologias alternativas para assegurar resultados confiáveis e seguros, sem o uso de testes em animais. A combinação de abordagens integradas simboliza um progresso científico, assim como um compromisso com a proteção à saúde humana, à sustentabilidade e de acordo com a legislação em vigor.

## 2. METODOLOGIA

A revisão de literatura foi realizada utilizando os SciELO, Google Scholar, PubMed e Scopus como base de dados, estas que abrangem uma grande variedade de artigos científicos de suma importância para a base informativa deste trabalho. Como aditivo às pesquisas, legislações diretamente do site .gov foram utilizadas para embasamento no desenvolvimento teórico.

Para fim de refinar a busca dentro das bases de dados, foram utilizados como descritores para a pesquisa: “Cosmetics”, “Personal Health Care Products” e “Cosmetic Safety” relacionados ao tema central, assim como “Safety assessment”, “Efficacy Evaluation”, “Toxicology”, “Risk assessment”, “In Silico”, “In Vitro”, “in vivo”, “alternative methods” e “clinical trials” visando a procura por bases tanto para com os objetivos quanto as metodologias aqui abordadas. Os descritores foram utilizados tanto juntos quanto separados, refinando a pesquisa por artigos específicos.

Seguido da aplicação destes filtros, foram então escolhidos os artigos através dos seguintes critérios de inclusão: o tipo de publicação, se é um artigo de revisão, pesquisa ou capítulo de livro; foco metodológico, onde deve ser comparada ou descrita uma metodologia de teste, sendo *in silico, in vitro* e *in vivo;* relevância temática, onde devem ser selecionados apenas estudos que tenham uma abordagem específica relacionada a avaliação da segurança e/ou eficácia de ingredientes cosméticos e/ou produtos finais. Tendo junto como critérios de exclusão: estudos focados especificamente em fármacos ou produtos farmacêuticos; publicações não científicas; duplicidade.

O processo de seleção dos artigos foi realizado através da metodologia PRISMA, onde os artigos filtrados tiveram os seus resumos avaliados e selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, sendo realizada então a leitura íntegra dos artigos selecionados. Os seus respectivos conteúdos foram sintetizados dentro da escrita deste trabalho.

# 3. OBJETIVOS

## 3.1 Objetivos gerais

Este trabalho tem como objetivo analisar com profundidade artigos e referências científicas buscadas dentro de bancos dos dados SciELO, Google Scholar, PubMed e Scopus, a fim de sintetizar informações sobre a avaliação da segurança e eficácia dos cosméticos, ao lado de suas metodologias.

## 3.2 Objetivos específicos

1. Analisar referências bibliográficas que abordam a avaliação da segurança de cosméticos.
2. Analisar referências bibliográficas que abordam a avaliação da eficácia de cosméticos. Apresentar informações relacionadas às metodologias *in silico, in vitro* e *in vivo* dentro da avaliação de segurança e eficácia dos cosméticos.

# 4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

## 4.1 Histórico

Em uma perspectiva histórica, o uso de animais em pesquisas consolidou-se como prática crucial para a toxicologia regulatória e o desenvolvimento científico, sobretudo a partir do século XX. A priori, esses modelos eram empregados, principalmente, para a compreensão da anatomia e fisiologia humana, mas este cenário mudou em decorrência de tragédias marcantes, como o desastre do elixir de sulfanilamida, em 1937, e o caso da talidomida, em 1960. Tais episódios incentivaram o surgimento de legislações que tornaram obrigatória a realização de testes em modelos animais antes da comercialização de novos produtos, consolidando a percepção de “padrão ouro” de segurança (Swaters *et al*., 2022). Entretanto, essa concepção, fortemente enraizada, tem se mostrado um entrave para a aceitação e aplicação de metodologias alternativas mais éticas.

Na contemporaneidade, o emprego de animais em experimentos científicos ainda representa uma prática recorrente em escala global. Apesar da redução observada em algumas regiões, como na Europa, a utilização deste modelo ainda permanece significativa em outras partes do mundo. No Reino Unido o uso de modelos *in vivo,* no setor de cosméticos, foi proibido desde 2013, o que constitui um marco importante na promoção do bem-estar animal e no incentivo do desenvolvimento de métodos alternativos, embora em outras nações essa abordagem ainda seja permitida (Kabene; Baadel *et al*., 2019).

Nas últimas décadas, as pressões éticas, científicas e sociais contra o uso de animais em testes cosméticos e toxicológicos têm impulsionado o avanço de metodologias de nova abordagem (NAMs), que compreendem estratégias *in vitro*, *in chemico* e *in silico*. Tais alternativas oferecem maior relevância preditiva para humanos, além de atender aos princípios dos 3Rs (reduzir, reutilizar e reciclar), sendo aceita para ensaios de irritação cutânea, corrosão e danos oculares. Contudo, sua aplicação ainda enfrenta limitações em áreas mais complexas, como a toxicidade sistêmica e a

carginocidade (Silva; Tamburic, 2022; Swaters *et al*., 2022). Nesse sentido, a proibição dos testes em animais para cosméticos em alguns países evidencia que a transição para métodos alternativos exige não apenas avanços técnicos, como também mudanças culturais, políticas e regulatórias.

Dessa maneira, o surgimento de novas alternativas, como testes *in vitro* e testes *in silico* ganharam força devido a necessidade de desenvolver e avaliar novas estratégias para testes de segurança de produtos e ingredientes cosméticos.

## 4.2 Metodologias alternativas

Nesse contexto de mudanças regulatórias e pressões éticas, torna-se crucial avaliar diferentes possibilidades de métodos alternativos para o estudo da segurança e eficácia dos cosméticos. Dessa forma, esta revisão tem como objetivo analisar e comparar as três principais metodologias alternativas já propostas - testes *in-silico* e testes *in vitro* em relação à metodologia tradicional *in vivo*, destacando suas vantagens, limitações e aplicações no escopo da cosmetologia.

## 4.3.2 Testes in-silico

Os testes *in silico* consistem em avaliações computacionais que possibilitam a analise de segurança de ingredientes cosméticos, sendo importantes para obtenção de dados toxicológicos. Nesse sentido, existem três principais metodologias *in silico,* a QSAR (Relação Estrutura-Atividade Quantitativa), que permite prever a toxicidade de uma determinada substância com base em sua estrutura química, e a ***read-across****,* que consiste em encontrar análogos estruturais de uma substância de interesse e prever sua toxicidade sistêmica, além do método ***molecular docking****,* que através do acoplamento molecular avalia a eficácia da substância (Barthe *et al*., 2021; Vasiljev *et al*., 2025).

Os modelos QSAR constituem um importante pilar da toxicologia *in silico,* uma vez que estabelecem relações quantitativas entre os descritores de uma molécula, que são suas características estruturais e propriedades físico-químicas, além de seu efeitos biológicos ou toxicológicos. Isso possibilita a previsão da toxicidade de substâncias individuais, assim como combinações complexas. Dentro dessa abordagem, há dois tipos principais: os modelos locais, que se baseiam em pequenos conjuntos de substâncias com similaridades estruturais sendo utilizados para identificação de “perigos” e são caracterizados por maior aceitação regulatória, e os modelos globais, que utilizam grandes bancos de dados e múltiplos descritores químicos para triagem e priorização de substâncias, e caracterizam-se por exigirem uma avaliação especializada do seu domínio de aplicabilidade (Belfield *et al*., 2023).

Como os cosméticos são definidos como combinações intencionais de substâncias químicas, ou seja, produtos elaborados e comercializados que contém uma variedade de ingredientes em sua composição. Sendo assim, testar experimentalmente todas as possíveis combinações dessas substâncias retrata um desafio significativo, principalmente porque certos compostos podem produzir efeitos toxicológicos inesperados quando combinados, mesmo em concentrações consideradas seguras isoladamente. Diante dessa limitação, a metodologia QSAR se apresenta como alternativa viável aos testes *in vivo,* visto que propicia a estimativa de dados ausentes, diminui custos e tempo experimental, além de reduzir a utilização de animais (Belfield *et al*., 2023).

Estudos recentes mostram aplicações relevantes dos modelos QSAR na avaliação de segurança dos cosméticos. Fitzpatrick *et al*., (2018) enfatizou a aplicação da técnica na previsão do potencial de sensibilização cutânea, ao passo que Hisaki *et al*. (2015) utilizou o modelo para estimar a toxicidade sistêmica, incluindo toxicidade de dose repetida, reprodutiva e de desenvolvimento. Estes parâmetros são vitais para o cálculo de margem de segurança e para a análise de risco integrada aos produtos cosméticos.

Apesar dos avanços, a maior parte das pesquisas que empregam modelos QSAR ainda se concentra em misturas binárias, o que limita sua

utilização frente à complexidade das formulações cosméticas, compostas por uma variedade de ingredientes que podem interagir entre si. Tal restrição está ligada às dificuldades metodológicas, envolvendo a qualidade de dados, a padronização da metodologia e na necessidade de algoritmos mais sofisticados aptos a lidar com grandes volumes de dados e com potencial para representar misturas mais complexas e realistas, como as presentes em formulações cosméticas(Belfield *et al*., 2023; Neves *et al*., 2018).

Outra metodologia *in silico* bastante discutida é o ***read-across***, considerada um dos métodos mais promissores para avaliar a segurança de ingredientes cosméticos. Este método, também conhecido como agrupamento por analogia, baseia-se na semelhança entre compostos químicos estruturalmente ou mecanisticamente. Isto permite a avaliação de propriedades toxicológicas ou biológicas de uma substância a partir de dados experimentais já existentes para outra substância estruturalmente similar. Por meio da interpolação de informações conhecidas, o ***Read-Across*** permite prever características de toxicidade ainda não determinadas com base em compostos pertencentes à mesma classe química, grupo funcional ou que apresentem o mesmo mecanismo de ação, por exemplo. Tal abordagem reduz a necessidade de novos testes laboratoriais, contribuindo para o desenvolvimento de metodologias éticas e sustentáveis que atendam às exigências regulatórias da cosmetologia contemporânea (Tcheremenskaia *et al*., 2019; Yastrub *et al*., 2021).

Além disso, segundo Tcheremenskaia *et al*., 2019, esta abordagem possui grande relevância na avaliação da genotoxicidade, uma vez que promove o reaproveitamento de modelos toxicológicos desenvolvidos para medicamentos e pesticidas. Trata-se, desta forma, de um método-chave para toxicologia preditiva aplicada à cosmetologia porque une a base científica, a eficiência regulatória e o compromisso ético pela substituição de experimentos em animais por abordagens computacionais confiáveis e validadas.

Estudos recentes demonstram que o ***read-across*** tem uma ampla

aplicabilidade na avaliação da segurança na cosmetologia. A pesquisa de Gautier *et al*. (2020) empregou a metodologia como estudo de caso para estimar o potencial de sensibilização cutânea do resorcinol, comparando-o a substâncias estrutural e com mecanismo de ação semelhantes com base na similaridade química, estrutural e em dados experimentais. Os resultados indicaram que o resorcinol apresenta um potencial sensibilizante classificado como fraco a moderado, sendo considerado seguro em concentrações de até 0,2% em cremes faciais. De maneira complementar, Ouedraogo *et al*. (2022) aplicou o *read-across* para avaliar a toxicidade reprodutiva do propilparabeno, um conservante utilizado em produtos cosméticos, usando dados de exposição dérmica como base para a predição toxicológica. Os resultados mostraram que a toxicidade reprodutiva era baixa, confirmando que o uso deste parabeno em cosméticos é seguro.

Ademais, o ***Molecular Docking*** é uma ferramenta *in silico* crucial para avaliar a eficácia, especialmente de cosmecêuticos, produtos que combinam cosméticos e produtos farmacêuticos, possuindo ação estética e terapêutica. Esta técnica permite prever a conformação de ligação ideal entre uma molécula ligante, como o ingrediente ativo do cosmético, e seu alvo biológico, como proteínas da pele, o que proporciona a compreensão acerca das interações moleculares envolvidas no mecanismo de ação. Como exemplo, tem-se a avaliação do potencial anti-envelhecimento na inibição de enzimas como colagenase, elastase e tirosinase ( Vasiljev *et al*., 2025; Fan *et al*., 2019).

Desse modo, um exemplo do uso do ***molecular docking*** no setor cosmético é sua aplicação em pesquisas que visam compreender a interação entre ingredientes ativos e enzimas da pele, como a tirosinase, envolvida no processo de pigmentação cutânea. Um estudo conduzido por Ledwon *et al*. (2023) empregou a técnica de acoplamento molecular *(molecular docking)* com o objetivo de entender as interações moleculares entre inibidores e a enzima tirosinase, contribuindo para esclarecer as variações na atividade biológica observadas experimentalmente. Esta ferramenta elucidou o mecanismo de ligação e afinidade entre compostos

bioativos e seus alvos biológicos, uma vez que demonstrou que a sequência de aminoácidos no tripeptídeo é fundamental para a atividade inibitória, além de esclarecer o tipo de ligação observada e, consequentemente, sua afinidade e eficácia inibitória.

Contudo, mesmo que as abordagens *in silico* tenham avançado na avaliação da segurança cosmética, sua aceitação regulatória ainda é restrita devido a obstáculos técnicos e científicos. As agências reguladoras, como a ECHA (Agência Europeia dos Produtos Químicos), reconhecem o potencial dessas metodologias alternativas, mas destacam que seu uso deve ocorrer dentro de uma abordagem de Peso de Evidência (WoE), que combina várias fontes de dados para garantir confiabilidade. Os principais desafios envolvem a determinação do domínio de aplicabilidade dos modelos, desafios em avaliar substâncias complexas, limitações de modelagem para exposição dérmica típica de cosméticos. Portanto, é crucial fortalecer estratégias *in silico* no âmbito regulatório, visto que isso depende da qualidade das submissões, do alinhamento de requisitos e da construção de confiança por meio de casos de aplicação bem fundamentados (Gellatly; Sewell., 2019).

### 4.3.2 Testes in-vitro

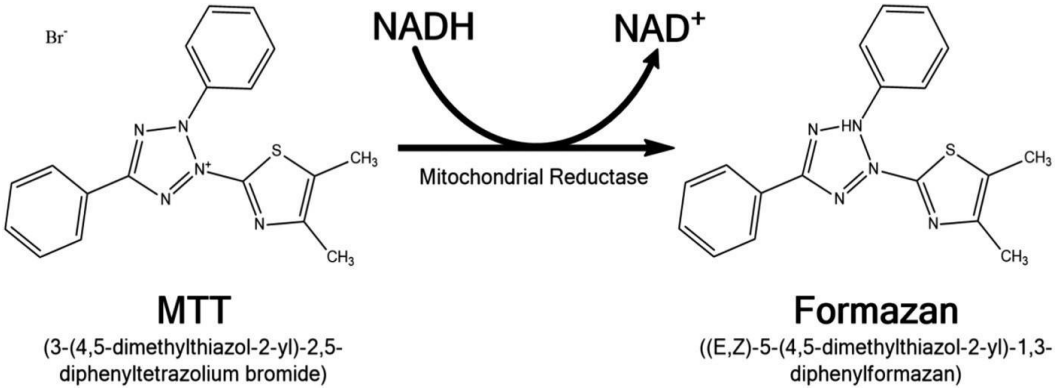
Testes in-vitro são essenciais para avaliações preliminares de quaisquer produtos cosméticos, onde dados relacionados à toxicidade e atividade de um produto podem ser analisados antes de passar para etapas posteriores como os testes *in-vivo* (Almeida; Sarmento; Rodrigues., 2017). Métodos in-vitro tem como vantagem o seu menor custo em relação aos testes in-vivo, uma vez que o uso de reagentes e do próprio produto a ser testado é menor, sendo então considerados mais viáveis (Risueño *et al*., 2021). Para isto, existem diversos métodos e modelos a serem seguidos dependendo do objetivo do teste, onde podem ser aplicadas avaliações em meio cell-free, culturas 2D ou 3D de células e organ-on-a-chip (Filaire *et al*., 2022).

Estudos em modelos cell-free são baseados em experimentos diretos de reagentes, sem que haja a necessidade de utilizar células. Tendo como exemplo, análises como a avaliação do potencial antioxidante de um produto podem ser realizadas de forma direta, como é observada no ensaio com 2,2-difenil-1-picrilhidrazila (DPPH), uma molécula oxidante de coloração rósea que, ao ser reduzida por um antioxidante, tem a sua cor alterada tornando-se incolor. A sua quantificação é feita diretamente através de um espectrofotômetro, onde a comparação entre o controle negativo e o ensaio empregando o ativo avaliado, apresenta a sua eficácia antioxidante (Gulcin, Alwasel, 2023; Kozmelj *et al*., 2024).Contudo, a fim de avaliar a toxicidade celular de algumas substâncias foi desenvolvido o modelo celular 2D.

O modelo de cultura celular 2D é realizado dentro de placas e/ou garrafas contendo as células de interesse a serem testadas. Avaliações de toxicidade celular podem ser aplicadas através de ensaios colorimétricos utilizando, por exemplo, o MTT, onde o reagente Brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazólio é reduzido na presença de NADH no citosol de células vivas, adquirindo um tom azul, permitindo a determinação diretamente proporcional da viabilidade celular (Gunia-Kryzak *et al*., 2023), como apresentado abaixo pela figura 1. É possível também observar a toxicidade de um produto frente a demais vias mais específicas, como a genotoxicidade que geram danos ao material genético celular, para isso são realizados experimentos como o micronúcleo. Esta avaliação consiste na observação da presença de micronúcleos derivados de fragmentos de DNA ou cromossomos que, após uma mitose, não foram incorporados pela célula filha, representado na figura 2 (Chequer *et al*., 2015).

Figura 1 - Reação de redução do MTT através da coenzima NADH e uma

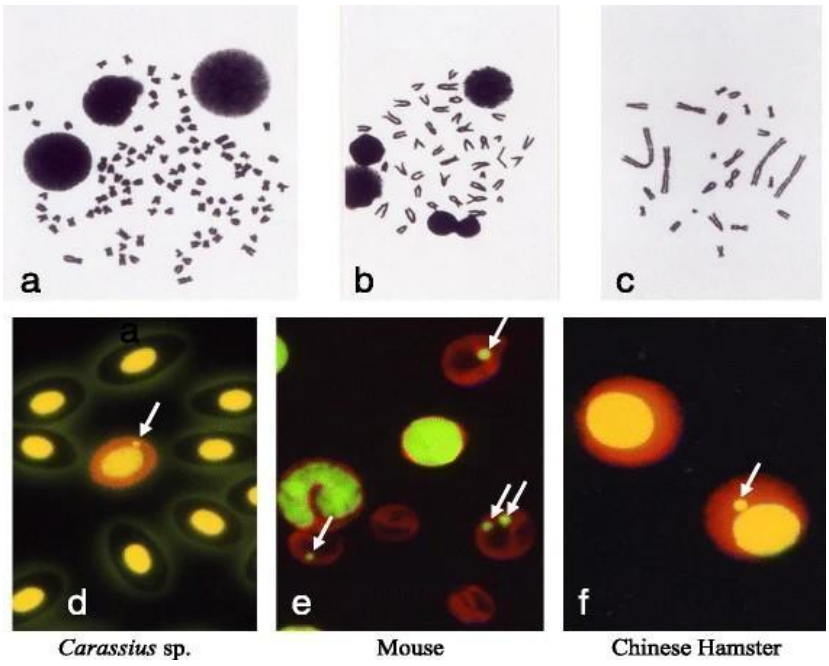
redutase mitocondrial, resultando em formazan como produto




Fonte: Kamiloglu *et al*. (2020)

A reação de redução do MTT, que possui coloração roxa, através de uma redutase mitocondrial junto de uma coenzima NADH, resulta na formação do produto formazan que é incolor. A reação de oxirredução ocorre apenas em células vivas, sendo então a intensidade da cor inversamente proporcional à viabilidade celular.

Figura 2 - As imagens abaixo apresentam a presença de micronúcleos em diferentes tipos celulares, tendo como fim demonstrar um resultado positivo para a genotoxicidade de um produto.

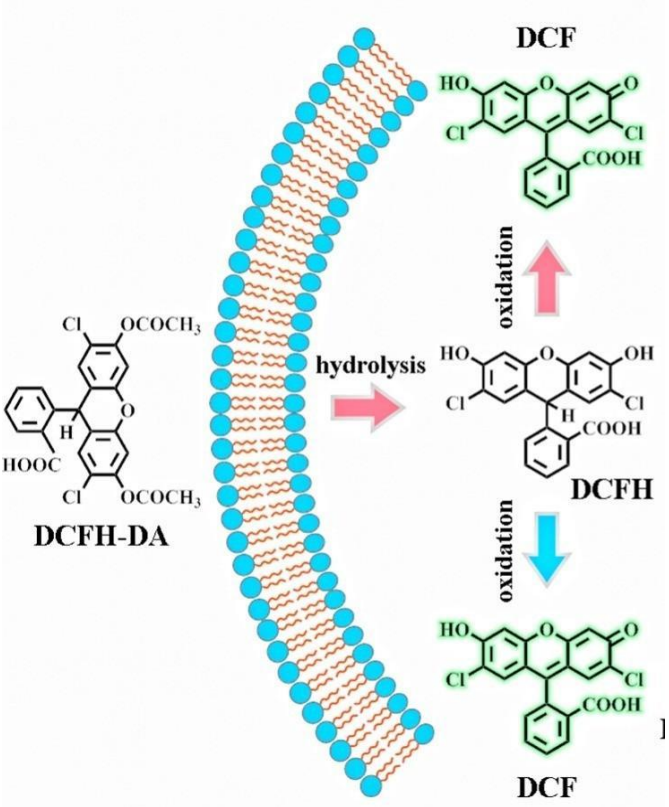


Fonte: Adaptado de Hayashi (2016).

As imagens representam o cariótipo e a presença de micronúcleos frente a células de Carassius sp (A e D), camundongo (B e E) e Hamster Chinês (C e F).

Testes realizados em cultura celular 2D podem ser utilizados para indicar também a atividade de determinados compostos. O efeito antioxidante é constantemente procurado para a sua aplicação em produtos anti envelhecimento, contendo o estresse oxidativo que ocorre pela exposição à luz UV e demais estímulos (Girsang *et al*., 2021; Heckmann *et al*., 2024). Com o objetivo de então, obter-se dados sobre tal atividade, o ensaio utilizando diacetato de 2',7'-diclorodihidrofluoresceína (DCFH-DA) como sonda é empregado para a observação da atividade antioxidante de uma molécula, uma vez que sua estrutura molecular é ativada através de uma desacetilação por esterases intracelulares, podendo então, reagir com espécies reativas de oxigênio (ROS) e desta forma, produzindo uma molécula fluorescente que emite ondas entre 528-530 nm. Para a determinação da potencial atividade antioxidante de uma molécula candidata, a célula é exposta a tal material junto do DCFH-DA, sendo então exposta posteriormente a um estímulo estressor como a luz UV. Os dados de fluorescência do DCFH-DA oxidado determinam a eficácia da molécula estudada em proteger a célula contra ROS, onde quanto menor a fluorescência, maior a atividade antioxidante (Wan *et al*., 2015; Nwachukwu *et al*., 2021). O efeito antioxidante é apenas um dos exemplos de atividade que podem ser observados através de testes em culturas 2D, tendo também a possibilidade de avaliar-se também a produção de colágeno (Szász *et al*., 2023), inibição enzimática (Deniz *et al*., 2025), entre outras atividades pertinentes buscadas por cosméticos.

Figura 3 - Representação esquemática do mecanismo de fluorescência do reagente DCFH-DA.



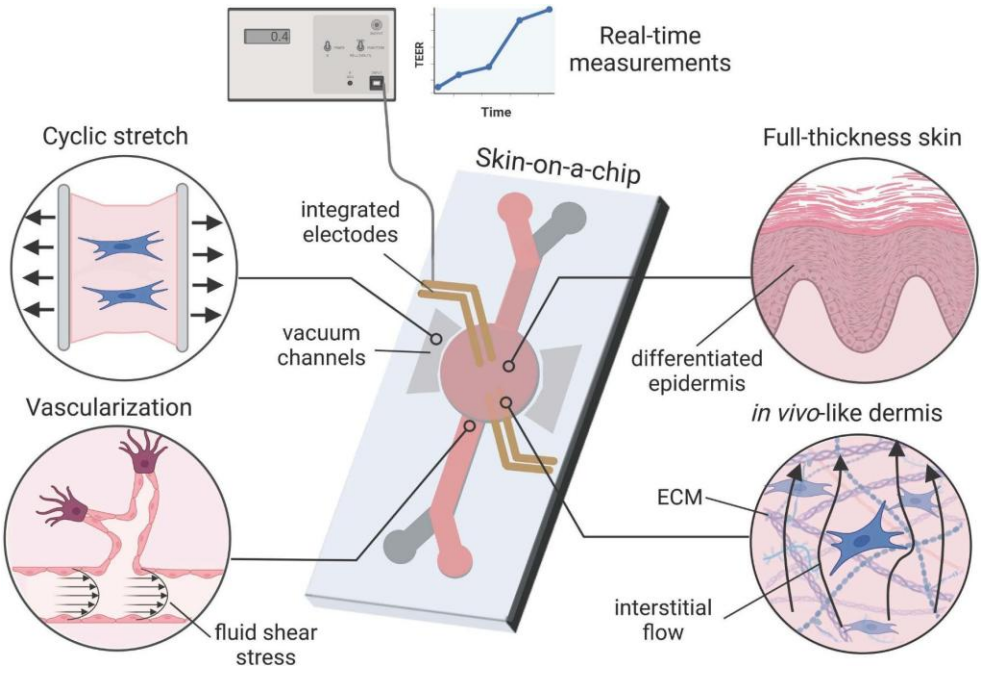

Fonte: Adaptado de Yu *et al*. (2021).

A imagem representa a entrada do DCFH-DA, passando pela membrana plasmática em direção ao citosol e sofrendo uma desacetilação, resultando no produto DCFH, que é posteriormente oxidado, gerando o produto DCF que possui fluorescência.

Embora a cultura 2D apresente uma gama de possibilidades nos testes de toxicidade direta e avaliação da eficácia de diversas ativos, há também limitações da mesma, sendo estas a ausência de um tecido complexo, contendo diferentes tipos celulares, camadas, metabolismos, respostas imunológica e interação com matriz extracelular (ME) (Jensen; Teng, 2020; Quijas *et al*., 2024). Para superar parcialmente tais obstáculos, sem recorrer aos testes *in vivo*, a cultura celular em 3D abriu um novo caminho para a avaliação de cosméticos (Jensen; Teng, 2020)

Aprofundando ainda mais nos modelos de cultura celular, uma abordagem mais recente é o organ-on-a-chip, onde um tecido 3D bioimpresso ou um organóide, é posto sob um chip contendo microfluidos que podem simular a circulação sanguínea. Os chips podem conter diversos sistemas celulares conectados, criando um ambiente que simula a conexão entre diferentes tecidos, formando então um modelo mais complexo (Filaire *et al*., 2022). Tal modelo foi indicado para a avaliação de cosméticos, tendo como um dos focos principais o uso do skin-on-a-chip, onde é simulado o tecido epitelial queratinizado e suas complexidades, podendo inclusive expandir suas interações com células imunológicas e hepáticas, desta forma abrindo caminhos para o estudo da absorção, indução de inflamação, metabolização e toxicidade de ativos, assim como reações do próprio tecido como a formação de edemas, que não podem ser observados em modelos estáticos (Kühnl *et al*., 2021; Zhang *et al*., 2021; Filaire *et al*., 2022; Sung; Kim, 2023).

Figura 4 - Representação gráfica de um modelo de Skin-On-A-Chip



Fonte: Zoio; Oliva, 2022

A Imagem representa um modelo de skin-on-a-chip, onde têm-se centralmente o cultivo 3D de uma pele artificial que mimetiza a complexidade do tecido em termos de multicelularidade e matriz extracelular. O modelo apresenta também microcirculação com indução de forças de cisalhamento, ciclos de estiramento por vácuo e eletrodos para a identificação de mudanças no microambiente com medições em tempo real.

### 4.3.3 Testes in-vivo

Embora os modelos in vitro consigam atualmente abranger diversos testes distintos, realizando uma eficiente triagem, os modelos *in vivo* ainda se fazem necessários uma vez que a complexidade de um tecido real ainda não consegue ser completamente replicada (Götz *et al*., 2012). Atualmente no Brasil, como citado anteriormente, a lei Nº 15.183, de 2025 proíbe a utilização de animais e seus dados para a avaliação de produtos cosméticos, produtos de higiene pessoal e perfumes, mas ainda permite a utilização em casos específicos onde os aditivos sejam utilizados também em medicamentos, pesticidas ou produtos químicos industriais, aos quais os dados podem ser importados de demais estudos (Brasil, 2025). Complementarmente, estudos in vivo não são realizados apenas em animais, uma vez que testes clínicos também adentram neste espectro (Brasil, 2013).

Visando então complementar os dados obtidos através de ensaios *in vitro* em relação a eficácia de ativos, diversos testes podem ser realizados dependendo do seu objetivo de aplicação. Tendo como exemplo a corneometria, onde a capacitância da pele é medida para quantificar a hidratação da mesma, sendo muito aplicada para testes de produtos hidratantes (Lyu *et al*., 2022); cutometria, que avalia a as propriedades mecânicas da pele através da deformação através de sucção, utilizada para produtos anti-envelhecimento e com objetivo de trazer firmeza à pele (Di Lorenzo *et al*., 2023); perda transepidermal de água (PTEA), apresentando dados relacionados à integridade de barreira da pele, demonstrando dados importantes como irritabilidade, reparo da barreira e

eficácia da atividade de produtos protetivos, porém é requerido um maior controle do ambiente em que é realizado para se obter resultados confiáveis (Spada; Barnes; Greive, 2018; Roso *et al*., 2023).

Já quando se pensa em segurança, avaliações como o ***human repeated insult patch test*** (HRIPT) ou teste de irritação primária, consiste em uma metodologia de exposição contínua de um cosmético sob a pele dos participantes da pesquisa, onde busca-se avaliar a sua capacidade de causar irritação e/ou sensibilização, assim como a sua intensidade (Bunman *et al*., 2020; Yeerong *et al*., 2025). Para a realização dos mesmos, é necessário um n representativo de participantes, que podem variar entre 50 a 200, sendo divididos entre grupos controle, placebo e estudo, a fim de obter uma boa correlação estatística (Politano; API, 2008; Gala *et al*., 2022). Dentro da sua realização, os testes são realizados através de uma exposição exagerada do cosmético ao indivíduo, o que leva a uma maior chance de reações, que do ponto de vista ético, levanta questionamentos pertinentes acerca de sua execução (Stricklan *et al*. 2023), ainda que uma parte considerável dos produtos já sejam considerados seguro ao chegar nesta etapa (Politano; API, 2008; NA *et al*., 2021).

### 4.3.4 Cosmetovigilância

Ainda que um cosmético demonstre segurança e eficácia em seu uso, há a necessidade de mantê-lo sob observação, isso ocorre em uma etapa nomeada de cosmetovigilância. Esta etapa possui grande importância uma vez que, o produto ao ser exposto a um número grande de consumidores, predispõe a situações onde a incidência de reações adversas podem ser exacerbadas, sejam estas brandas ou até mais intensas (Adler *et al*., 2011; Dhiman; Kumar, 2023). O seu processo é conduzido pela reunião de dados através de relatos dos efeitos adversos, sendo então, a sua avaliação e monitoramento propensos a uma análise com dados mais robustos a determinar se os componentes de um

determinado cosmético são seguros para o uso da população (Adler *et al*., 2011; Vigan; Castelain, 2014).

Cada país possui uma forma de aplicar as suas leis de cosmetovigilância, tendo fluxogramas mais específicos dependendo da sua administração interna. Considerando como exemplo os Estados Unidos, que possui diretrizes próprias, assim como a notificação obrigatória pelo sistema denominado Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN), sendo este parte do Food and Drug Administration (FDA) que atua como a vigilância sanitária do país (Kwa *et al*., 2017). Já no Brasil, os efeitos adversos devem ser obrigatoriamente notificados para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), pela empresa responsável pelo produto, assim que receber relatos de quaisquer reações adversas, seja através dos próprios consumidores, pelos profissionais da saúde ou demais fontes (Brasil, 2024).

Ainda que essencial para garantir a segurança de produtos cosméticos, há também as suas limitações dentro da sua própria execução, dependendo diretamente da efetividade do seu sistema de relatos, assim como o conhecimento dos profissionais da saúde e do próprio público em relação a sua importância e existência (Cáceres Guevara *et al*., 2016).

## 5. CONCLUSÃO

A segurança dos cosméticos, sejam eles de origem natural ou sintética, constitui uma preocupação central na indústria e na regulamentação, visto que inúmeros compostos utilizados historicamente, como mercúrio, chumbo e extratos vegetais com potenciais efeitos tóxicos, demonstraram risco expressivos à saúde humana. Tal contexto reforça a importância da aplicação de testes rigorosos de eficácia e toxicidade das substâncias. Dessa maneira, os métodos *in vivo* foram considerados como padrão ouro na avaliação da segurança, por reproduzirem respostas sistêmicas complexas e fornecerem dados consistentes aceitos regulatoriamente. No entanto, o uso de animais apresenta limitações significativas, como a baixa reprodutibilidade dos resultados e os elevados custos éticos e financeiros envolvidos (Swaters *et al*., 2022; Adler *et al*., 2011).

Em contrapartida, as Novas Metodologias de Abordagem (NAM's) representam um avanço fundamental na avaliação toxicológica, através de métodos mais éticos e reprodutíveis. Com a proibição dos testes em animais na União Européia em 2013, as novas metodologias ganharam destaque, como técnicas *in vitro* e *in silico*, que permitem prever efeitos adversos de forma mais precisa e sustentável, reduzindo o uso da metodologia *in vivo* e os custos experimentais. No entanto, apesar dos avanços das NAMs, países como China e Estados Unidos ainda mantêm exigências legais de testes em animais, destacando a necessidade de um alinhamento regulatório global para consolidar a aplicação das novas técnicas (Grech *et al*., 2024; Ram, 2019).

Nesse sentido, tal proibição dos testes em animais para cosméticos demonstra que esta transição para métodos alternativos depende de avanços tecnológicos e científicos, bem como de transformações culturais, regulatórias e políticas. Desse modo, é essencial avaliar diferentes

abordagens de testes, a fim de analisar a segurança e eficácia dos cosméticos. A metodologia *in silico* têm ganhado destaque na avaliação da segurança de cosméticos, visto que essas ferramentas computacionais são capazes de prever a toxicidade de substâncias a partir de suas características químicas e estruturais. Entre essas ferramentas, destacam-se os modelos QSAR, que correlacionam propriedades moleculares com efeitos biológicos, e o *read-across*, que infere dados ausentes com base em substâncias análogas, o que permite identificar potenciais riscos de forma mais eficiente (Vinardell; Mitjans, 2017; Basu *et al*., 2023). Além disso, abordagens como o *molecular docking* ampliam a aplicabilidade dessas técnicas, possibilitando a compreensão dos mecanismos de ação moleculares de ativos cosméticos e cosmecêuticos, o que corrobora com o design racional de formulações mais seguras e eficazes (Vasiljev *et al*., 2025; Fan *et al*., 2019).

Apesar dos avanços, a consolidação definitiva dessas metodologias depende da padronização dos modelos, da qualidade dos bancos de dados e aceitação regulatória global, para que assegure análises mais robustas e reprodutíveis. Sendo assim, o uso integrado das técnicas *in silico* com outros métodos alternativos, como os ensaios *in vitro,* representam um caminho promissor ao uso dos testes em animais (Neves *et al*., 2018; Belfield *et al*., 2023).

Os testes *in vitro* permitem adquirir dados prévios referentes à eficácia da atividade de produtos cosméticos, sejam estes em meios mais simples e diretos como o cell free, cultura de células em 2D, até àqueles mais complexos e completos como o caso da cultura, 3D e Organ-In-a-Chip. Cada método apresenta sua aplicação específica, podendo ser utilizado para completar os dados necessários para garantir que o ativo buscado poderá ser levado a estudos posteriores (Almeida; Sarmento; Rodrigues., 2017).

Ainda que os testes *in vitro* consigam abranger uma grande gama de avaliações a fim de determinar as características de um produto, os testes in vivo são imprescindíveis para determinar a sua real atuação frente a um tecido complexo, como por exemplo, a pele humana. Ainda que muitas proibições tenham sido impostas em relação aos estudos em animais, a pesquisa não pode deixar de garantir a segurança e eficácia de um produto sem passar por estes testes, que por fim acabam por serem realizados em voluntários humanos, o que leva a discussões sobre a sua ética durante a sua execução (API, 2008; Götz *et al*., 2012; Brasil, 2013; Politano; NA *et al*., 2021).

Após a certificação de que o produto é seguro para uso e é eficaz em sua atuação, o mesmo pode ser exposto para venda ao público geral. Dentro deste cenário entra a cosmetovigilância, que atuará através do monitoramento das reações adversas desenvolvidas pelo consumidor após o seu uso (Brasil, 2024; Cáceres Guevara *et al*., 2016)

Toda esta cascata de avaliações, pesquisa e vigilância frente a um produto são necessárias para garantir que o cosmético consumido pelo público tenha a sua devida segurança e eficácia garantidas.

## REFERÊNCIAS


ADLER, S. *et al*. Alternative (non-animal) methods for cosmetics testing: current status and future prospects—2010. ***Arch Toxicol*** 85, 367–485, 2011. DOI: https://doi.org/10.1007/s00204-011-0693-2. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s00204-011-0693-2. Acesso em: 20 ago. 2025.

ADMANE, P. *et al*. Direct 3D bioprinted full-thickness skin constructs recapitulate regulatory signaling pathways and physiology of human skin. **Bioprinting**, v. 15, p. e00051, 2019. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405886618300484. Acesso em: 10 out. 2025.

ALMEIDA, Andreia; SARMENTO, Bruno; RODRIGUES, Francisca. Insights on in vitro models for safety and toxicity assessment of cosmetic ingredients. **International journal of pharmaceutics**, v. 519, n. 1-2, p. 178-185, 2017. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28104405/ Acesso em: 15 out. 2025.

BARTHE, M. *et al*. *Safety Testing of Cosmetic Products: Overview of Established Methods and New Approach Methodologies (NAMs).* **Cosmetics**, 2021, 8, 50. DOI; https://doi.org/10.3390/cosmetics8020050. Disponível em: https://www.mdpi.com/2079-9284/8/2/50. Acesso em: 25 ago. 2025.

BASU, T. *et al*. Approaches for In Silico Validation of Safety (Toxicity) Data for Cosmetics. In: Pant, A.B., Dwivedi, A., Ray, R.S., Tripathi, A., Upadhyay, A.K., Poojan, S. (eds) Skin 3-D Models and Cosmetics Toxicity. Springer, Singapore, 2023. DOI:https://doi.org/10.1007/978-981-99-2804-0_11 Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-99-2804-0_11 Acesso em: 17 set. 2025.

BELFIELD, S. *et al*.Guidance for good practice in the application of machine learning in development of toxicological quantitative structure-activity relationships(QSARs). PLOS ONE,18, 2023. DOI:https://doi.org/10.1371/journal.pone.0282924. Disponível em:https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0282924 .Acesso em: 19 set. 2025.

BELFIELD, S. *et al*. A Review of Quantitative Structure-Activity Relationship Modelling Approaches to Predict the Toxicity of Mixtures. **ComputationalToxicology,**2022.DOI:https://doi.org/10.1016/j.comtox.2022.100251.Disponívelem:https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468111322000391?via%3Dihub Acesso em: 19 set. 2025.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos. Brasília: ANVISA, 2013. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/cosmeticos/manuais-e-guias/guia-para-avaliacao-de-seguranca-de-produtos-cosmeticos.pdf/view.Acesso em: 12 out. 2025.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) Nº 894, de 27 de agosto de 2024. Dispõe sobre as Boas Práticas de Cosmetovigilância para as empresas titulares da regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes junto à Anvisa. **Diário Oficial** da União, Brasília, 28 de agosto de 2024.

BRASIL. Lei Nº 15.183, de 30 de julho de 2025. Altera as Leis Nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, e Nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, para vedar a utilização de animais em testes de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes e de seus ingredientes. **Diário Oficial** da União, Brasília, 31 de julho de 2025.

BUNMAN, S. *et al*. Evaluation of Potential Skin Sensitization of Humans Receiving Bright and Firm Hybrid Emulsion I. **The Bangkok Medical Journal**, v. 16, n. 1, p. 22-22, 2020. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/339485975_Evaluation_of_Potential_Skin_Sensitization_of_Humans_Receiving_Bright_and_Firm_Hybrid_Emulsion_I Acesso em: 10 out. 2025.

CÁCERES GUEVARA, Paola Natalia; LANG, Karen Luise; ARAGÓN NOVOA, Marcela. Cosmetovigilancia: un estudio de alcance. **Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas**, v. 45, n. 2, p. 305-327, 2016. Disponível em: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74182016000200009. Acesso em: 17 out. 2025.

CHAN, T. YK. Inorganic mercury poisoning associated with skin-lightening cosmetic products. **Clinical toxicology**, v. 49, n. 10, p. 886-891, 2011. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22070559/
Acesso em: 10 out. 2025

CHEQUER, F. M. D. *et al*. The cosmetic dye quinoline yellow causes DNA damage in vitro. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 777, p. 54-61, 2015. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25726175/ Acesso em: 10 out. 2025.

DENIZ, F. S. S. *et al*. Evaluation of the anti-aging properties of ethanolic

extracts from selected plant species and propolis by enzyme inhibition assays and 2D/3D cell culture methods. **Pharmaceuticals**, v. 18, n. 3, p. 439, 2025. Disponível em: https://www.mdpi.com/1424-8247/18/3/439 Acesso em: 18 ago. 2025.

DHIMAN, K.; KUMAR, R.. Cosmetic surveillance: An update and comprehensive review. **International Journal of Drug Regulatory Affairs**, v. 11, n. 1, p. 71-75, 2023. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/370020987_Cosmetic_Surveillance_An_update_and_comprehensive_Review Acesso em: 12 out. 2025.

DI GUARDO, A. *et al*. *Artificial Intelligence in Cosmetic Formulation: Predictive Modeling for Safety, Tolerability, and Regulatory Perspectives. Cosmetics*, 2025, 12, 157. DOI: https://doi.org/10.3390/cosmetics12040157. Disponível em: https://www.mdpi.com/2079-9284/12/4/157. Acesso em: 17 out. 2025.

DI LORENZO, R. *et al*. Dermocosmetic evaluation of a nutricosmetic formulation based on Curcuma. **Phytotherapy Research**, v. 37, n. 5, p. 1900-1910, 2023. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36510399/ Acesso em: 25 set. 2025.

FAN, J., Fu, A., Zhang, L. Progress in molecular docking. **Quant Biol** 7, 83–89, 2019.DOI: https://doi.org/10.1007/s40484-019-0172-y Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1007/s40484-019-0172-y Acesso em: 20 set. 2025.

FILAIRE, E. *et al*. Alternative in vitro models used in the main safety tests of cosmetic products and new challenges. **International journal of cosmetic science**, v. 44, n. 6, p. 604-613, 2022. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35842748/ Acesso em: 28 ago. 2025.

FITZPATRICK, J. M., ROBERTS, D. W., PATLEWICZ, G. *An Evaluation of Selected (Q)SARs/Expert Systems for Predicting Skin Sensitisation Potential. SAR and QSAR in Environmental Research*, 29(6), 439–468, 2018.DOI:https://doi.org/10.1080/1062936X.2018.1455223.Disponível em: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1062936X.2018.1455223 Acesso em: 10 set. 2025.

GALA, M. Y. *et al*. Evaluation of skin irritation and skin sensitization potential of Venusia max lotion (paraben-free, alcohol-free, mineral oil-free, animal origin free) using human repeat insult patch test. **Int J Res**, v. 8, p. 26, 2022. Disponível em:https://www.researchgate.net/publication/357318079_Evaluation_of_skin_irritation_and_skin_sensitization_potential_of_Venusia_max_lotion_paraben-free_alcohol-free_mineral_oil

free_animal_origin_free_using_human_repeat_insult_patch_test. Acesso em: 13 out. 2025.

GAUTIER, F. *et al*. *Read-across Can Increase Confidence in the Next Generation Risk Assessment for Skin Sensitisation: A Case Study with Resorcinol.* ***Regulatory Toxicology and Pharmacology****: RTP*, 117, 104755, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104755.Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0273230020301811?via%3Dihub . Acesso em: 30 ago. 2025.

GIRSANG, E. *et al*. Anti-inflammatory and antiaging properties of chlorogenic acid on UV-induced fibroblast cell. **PeerJ**, v. 9, p. e11419, 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34277144/ .Acesso em: 27 set. 2025.

GÖTZ, C. *et al*. Xenobiotic metabolism capacities of human skin in comparison with a 3D-epidermis model and keratinocyte-based cell culture as in vitro alternatives for chemical testing: phase II enzymes**.** **Experimental dermatology**, v. 21, n. 5, p. 364-369, 2012. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22509834/ Aesso em: 27 set. 2025.

GRECH, V.S.; KEFALA, V.; RALLIS, E. Cosmetology in the Era of Artificial Intelligence. **Cosmetics** 2024, 11, 135. DOI: https://doi.org/10.3390/cosmetics11040135. Disponível em: https://www.mdpi.com/2079-9284/11/4/135. Acesso em: 10 out. 2025.

GULCIN, İ.; ALWASEL, S. H. DPPH radical scavenging assay. **Processes**, v. 11, n. 8, p. 2248, 2023. Disponível em: https://www.mdpi.com/2227-9717/11/8/2248. Acesso em: 10 out. 2025.

GUNIA-KRZYŻAK, A. *et al*. In silico and in vitro evaluation of a safety profile of a cosmetic ingredient: 4-methoxychalcone (4-MC). **Toxicology in Vitro**, v. 93, p. 105696, 2023. DOI: 10.1016/j.tiv.2023.105696. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37722549/ Acesso em: 25 ago. 2025.

HAYASHI, M.. The micronucleus test most widely used in vivo genotoxicity test. **Genes and environment**, v. 38, n. 1, p. 18, 2016. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27733885/. Acesso em: 15 out. 2025.

HECKMANN, M. *et al*. Identification of oxidative-stress-reducing plant extracts from a novel extract library—Comparative analysis of cell-free and cell-based in vitro assays to quantitate antioxidant activity. **Antioxidants**, v. 13, n. 3, p. 297, 2024. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38539831/. Acesso em: 10 out. 2025.

HISAKI, T. *et al*. Development of QSAR models using artificial neural network analysis for risk assessment of repeated-dose, reproductive, and developmental toxicities of cosmetic ingredients. **The Journal of toxicological sciences**, 40(2), 163–180, 2015.DOI: https://doi.org/10.2131/jts.40.163Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jts/40/2/40_163/_article. Acesso em: 20 set. 2025.

JENSEN, C.; TENG, Y. Is it time to start transitioning from 2D to 3D cell culture. **Frontiers in molecular biosciences**, v. 7, p. 33, 2020. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32211418/. Acesso em: 10 out. 2025.

JUNCAN, A.M.; RUS, L.-L.; MORGOVAN, C.; LOGHIN, F. Evaluation of the Safety of Cosmetic Ingredients and Their Skin Compatibility through In Silico and In Vivo Assessments of a Newly Developed Eye Serum. **Toxics** 2024, 12, 451.DOI: https://doi.org/10.3390/toxics12070451. Disponível em: https://www.mdpi.com/2305-6304/12/7/451. Acesso em: 25 ago. 2025.

KABENE S, BAADEL S. Bioethics: a look at animal testing in medicine and cosmetics in the UK. **J Med Ethics Hist Med**. 2019 Nov 12;12:15. doi: 10.18502/jmehm.v12i15.1875. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32328228/. Acesso em: 25 ago. 2025.

KAMILOGLU, S. *et al*. Guidelines for cell viability assays. **Food frontiers**, v. 1, n. 3, p. 332-349, 2020. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/344268596_Guidelines_for_cell_viability_assays. Acesso em: 15 out. 2025.

KIKVADZE, Z. *et al*. The Importance of cosmetovigilance and the involvement of Cosmetologists in ensuring pharmacosafety. **Experimental and Clinical Medicine Georgia**, n. 4, p. 201-206, 2023. Disponível em: https://journals.4science.ge/index.php/jecm/article/view/2452. Acesso em: 17 out. 2025.

KIM, Da Eun *et al*. Neobavaisoflavone inhibits melanogenesis through the regulation of Akt/GSK-3β and MEK/ERK pathways in B16F10 cells and a reconstructed human 3D skin model. **Molecules**, v. 25, n. 11, p. 2683, 2020. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32527040/. Acesso em: 29 set. 2025.

KOZMELJ, T. R. *et al*. Lignin structural characterization and its antioxidant potential: a comparative evaluation by EPR, UV-vis spectroscopy, and DPPH assays. **International journal of molecular sciences**, v. 25, n. 16, p. 9044, 2024. Disponível em: https://www.mdpi.com/1422-0067/25/16/9044. Acesso em: 12 out. 2025.

KÜHNL, J. *et al*. Characterization of application scenario-dependent pharmacokinetics and pharmacodynamic properties of permethrin and hyperforin in a dynamic skin and liver multi-organ-chip model. **Toxicology**, v. 448, p. 152637, 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33220337/. Acesso em: 12 out. 2025.

KWA, M.; WELTY, L. J.; XU, S. Adverse events reported to the US Food and Drug Administration for cosmetics and personal care products. **JAMA internal medicine**, v. 177, n. 8, p. 1202-1204, 2017. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28654953/. Acesso em: 10 out. 2025.

LEDWOŃ, P. *et al*. Tripeptides conjugated with thiosemicarbazones: new inhibitors of tyrosinase for cosmeceutical use. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, 38(1), 2023. DOI: https://doi.org/10.1080/14756366.2023.2193676. Disponível em: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14756366.2023.2193676. Acesso em: 25 ago. 2025.

LYU, J. *et al*. Study on screening and evaluation methods of cosmetics for people with facial sensitive skin. **Medicine**, v. 101, n. 31, p. e29975, 2022. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35945772/. Acesso em: 27 ago. 2025.

MCMULLEN, R. L.; DELL'ACQUA, G. History of Natural Ingredients in Cosmetics. **Cosmetics** 2023, 10, 71. DOI: https://doi.org/10.3390/cosmetics10030071. Disponível em: https://www.mdpi.com/2079-9284/10/3/71. Acesso em: 27 ago. 2025.

NA, M. *et al*. Fragrance skin sensitization evaluation and human testing: 30-year experience. **Dermatitis**, v. 32, n. 5, p. 339-352, 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33093296/. Acesso em: 29 set. 2025.

NEVES, B. J. *et al*. QSAR-Based Virtual Screening: Advances and Applications in Drug Discovery. **Frontiers in pharmacology**, 9, 1275, 2018. DOI: https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01275. Disponívelem:https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2018.01275/full. Acesso em:12 set. 2025.

GELLATLY, N.; SEWELL, F. *Regulatory Acceptance of In Silico Approaches for the Safety Assessment of Cosmetic-Related Substances.* ***Computational Toxicology***, v. 11, p. 82–89, 2019. DOI: https://doi.org/10.1016/j.comtox.2019.03.003.Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468111318301233?via%3Dihub. Acesso em: 12 set. 2025.

NOHYNEK, G. J.; ANTIGNAC, E.; RE, T.; TOUTAIN, H. Safety assessment of personal care products/cosmetics and their ingredients. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 243, n.2, p.239–259, mar.2010.DOI: 10.1016/j.taap.2009.12.001. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20005888/. Acesso em: 12 set. 2025.

NWACHUKWU, I. D. *et al*. A concise review of current in vitro chemical and cell-based antioxidant assay methods. **Molecules**, v. 26, n. 16, p. 4865, 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34443459/. Acesso em: 25 set. 2025.

OLEJNIK, A. *et al*. 3D bioprinting in skin related research: recent achievements and application perspectives. **ACS Synthetic Biology**, v. 11, n. 1, p. 26-38, 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34967598/. Acesso em: 12 out. 2025.

OUEDRAOGO, G. *et al*. Cosmetics Europe. Read-across and new approach methodologies applied in a 10-step framework for cosmetics safety assessment – A case study with parabens. **Regulatory Toxicology and Pharmacolo**gy, v. 132, p. 105161, 2022. DOI: 10.1016/j.yrtph.2022.105161. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35508214/. Acesso em: 15 set. 2025.

POLITANO, V. T.; API, Anne Marie. The Research Institute for Fragrance Materials' human repeated insult patch test protocol. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 52, n. 1, p. 35-38, 2008. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18177987/. Acesso em: 15 set. 2025.

QUIJAS, G. *et al*. New Skin-Relevant Cell Coculture Model With Stratum Corneum–Like Layer. **BioMed Research International**, v. 2024, n. 1, p. 1041392, 2024. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38933176/. Acesso em: 12 out. 2025.

RAM, R. Extrapolation of Animal Research Data to Humans: An Analysis of the Evidence. 10.1163/9789004391192_016, 2019. Disponívelem:https://www.researchgate.net/publication/332305633_Extrapolation_of_Animal_Research_Data_to_Humans_An_Analysis_of_the_Evidence. Acesso em: 10 set. 2025.

RISUEÑO, I., *et al*. Skin-on-a-chip models: General overview and future perspectives. **APL bioengineering**, v. 5, n. 3, 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34258497/. Acesso em: 15 out. 2025.

ROSO, A., *et al*. Diversity Challenge in Skin Care: Adaptations of a Simple Emulsion for Efficient Moisturization across Multiple Geographies. **Applied**

**Sciences**, v. 13, n. 24, p. 13175, 2023.Disponível em: https://www.mdpi.com/2076-3417/13/24/13175. Acesso em: 15 out. 2025.

SCHMITT, B. G., *et al*. Learning from experience: A retrospective analysis of read-across strategies for surfactants under REACH. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 162, p. 105884, 2025. DOI: 10.1016/j.yrtph.2025.105884. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40484111/. Acesso em: 12 set. 2025.

SILVA, R.J.; TAMBURIC, S. A State-of-the-Art Review on the Alternatives to Animal Testing for the Safety Assessment of Cosmetics. **Cosmetics** 2022, 9, 90.DOI https://doi.org/10.3390/cosmetics9050090. Disponível em: https://www.mdpi.com/2079-9284/9/5/90. Acesso em: 27 ago. 2025.

SPADA, F.; BARNES, T. M.; GREIVE, K. A. Skin hydration is significantly increased by a cream formulated to mimic the skin's own natural moisturizing systems. **Clinical, cosmetic and investigational dermatology**, p. 491-497, 2018. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30410378/. Acesso em: 12 out. 2025.

SRIVASTAVA, J.,SINGH, S., SINHA, R. In-silico evaluation of potential plant-based tyrosinase inhibitors for cosmetic and pharmaceutical applications. **Biotechnol Lett** 47, 26, 2025. DOI: https://doi.org/10.1007/s10529-025-03570-y. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s10529-025-03570-y. Acesso em: 15 set. 2025.

STRICKLAND, J., *et al*. A database of human predictive patch test data for skin sensitization. **Archives of Toxicology**, v. 97, n. 11, p. 2825-2837, 2023. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37615678/. Acesso em: 15 out. 2025.

SUNG, J. H.; KIM, J. J. Recent advances in in vitro skin-on-a-chip models for drug testing. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 19, n. 5, p. 249-267, 2023. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37379024/. Acesso em: 15 out. 2025.

SWATERS, D., *et al*. *A History of Regulatory Animal Testing: What Can We Learn?* ***Alternatives to Laboratory Animals***, 2022, v. 50, n. 5, p. 322–329. DOI: https://doi.org/10.1177/02611929221118001 Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35983829/. Acesso em: 20 ago. 2025.

SZÁSZ, C. *et al*. Optimization of Sirius red-based Microplate assay to investigate collagen production in vitro. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 24, p. 17435, 2023. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38139263/. Acesso em: 27 set. 2025.

TCHEREMENSKAIA, O., *et al*. In silico approaches for prediction of genotoxic and carcinogenic potential of cosmetic ingredients.**ComputationalToxicology**,v.11,p.91100,2019.DOIhttps://doi.org/10.1016/j.comtox.2019.03.005.Disponívelem:https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468111318301075?via%3Dihub. Acesso em: 10 set. 2025.

UCKAYA, M., *et al*. Evaluation of the efficiency and safety in cosmetic products. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 499, n. 1–2,p. 295–300, 29 fev. 2016. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.01.013. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26773597/. Acesso em: 29 ago. 2025.

VASILJEV, T. G., *et al*. From Animal Testing to In Silico Models: A Systematic Review and Practical Guide to Cosmetic Assessment. **Statistical Methods and Applications**, 34, 895–937, 2025. DOI: https://doi.org/10.1007/s10260-025-00794-0. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s10260-025-00794-0. Acesso em: 15 set. 2025.

VIGAN, M.; CASTELAIN, F. Cosmetovigilance: definition, regulation and use “in practice”. **European Journal of Dermatology**, v. 24, n. 6, p. 643-649, 2014. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1684/ejd.2014.2493. Acesso em: 17 out. 2025.

VINARDELL, M. P.; MITJANS, M. *Alternative Methods to Animal Testing for the Safety Evaluation of Cosmetic Ingredients: An Overview.* ***Cosmetics***, 2017, 4, 30. DOI: https://doi.org/10.3390/cosmetics4030030.Disponível em: https://www.mdpi.com/2079-9284/4/3/30. Acesso em: 18 out. 2025.

WAN, H., *et al*. A Caco-2 cell-based quantitative antioxidant activity assay for antioxidants. **Food Chemistry**, v. 175, p. 601-608, 2015. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25577125/. Acesso em: 10 out. 2025.

YASTRUB, T., *et al*. *Analytical Issues of Cosmetic Safety Assessment Methodology (Literature Review).* ***Ukrainian Journal of Occupational Health***, 17(4), 272–281, 2021. DOI: https://doi.org/10.33573/ujoh2021.04.272. Disponível em: https://ujoh.org/analytical-issues-of-cosmetic-safety-assessment-methodology-literature-review. Acesso em: 05 out. 2025.

YEERONG, K., *et al*. Skin evaluation of turmeric/epigallocatechin-3-gallate emulgel for skin irritation and sensitisation effects in healthy Thai participants (TULIP): a protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **BMJ open**, v. 15, n. 7, p. e103571, 2025. Disponível em:

https://bmjopen.bmj.com/content/15/7/e103571. Acesso em: 15 out. 2025.