

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
DIRETORIA REGIONAL DE BRASÍLIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
ESPECIALIZAÇÃO EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA**

Ana Cleire Ferreira de Oliveira Gomes de Araujo
Christiane da Silva Coelho
Juliana Araujo Costa
Luciana Silva Machado
Marcelo Sidi Garcia

**ANÁLISE CRÍTICA DA QUALIDADE DE ESTUDOS DE EFICÁCIA
DE PRODUTOS COSMÉTICOS – ANVISA, 2007**

**Brasília
2008**

Ana Cleire Ferreira de Oliveira Gomes de Araujo
Christiane da Silva Coelho
Juliana Araujo Costa
Luciana Silva Machado
Marcelo Sidi Garcia

ANÁLISE CRÍTICA DA QUALIDADE DE ESTUDOS DE EFICÁCIA
DE PRODUTOS COSMÉTICOS – ANVISA, 2007

Monografia apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Diretoria Regional de Brasília como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Vigilância Sanitária.

Orientadora: Prof^a. Dra Elisabeth Carmen Duarte, doutora em Epidemiologia e Bioestatística.

**Brasília
2008**

Ana Cleire Ferreira de Oliveira Gomes de Araujo
Christiane da Silva Coelho
Juliana Araujo Costa
Luciana Silva Machado
Marcelo Sidi Garcia

ANÁLISE CRÍTICA DA QUALIDADE DE ESTUDOS DE EFICÁCIA
DE PRODUTOS COSMÉTICOS – ANVISA, 2007

Esta monografia foi julgada e aprovada para obtenção
do grau de **Especialista em Vigilância Sanitária no
Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva** da
Diretoria Regional de Brasília

Brasília, de de 20.... .

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Elisabeth Carmem Duarte
Doutora em Epidemiologia e Bioestatística
Universidade de Brasília

Prof. Dra. Maria Margarita Urdaneta Gutiérrez
Doutora em Saúde Pública
Universidade de Brasília

Prof. Dra. Elza Maria de Souza
Doutora em Saúde Pública/ Promoção da Saúde
Universidade de Brasília

ARAÚJO, Ana Cleire Ferreira De Oliveira Gomes de; COELHO, Christiane da Silva; COSTA, Juliana Araújo; MACHADO, Luciana Silva; GARCIA, Marcelo Sidi. **Análise crítica da qualidade de estudos de eficácia de produtos cosméticos**: ANVISA, 2007. 68 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) – Diretoria Regional de Brasília, Fundação Oswaldo Cruz, Brasília, 2008.

RESUMO

Cosméticos são produtos sujeitos às normas de vigilância sanitária, conforme a Lei nº 6.360/76; de uso externo, possuem o objetivo exclusivo ou principal de limpar, perfumar, proteger, alterar a aparência e ou corrigir odores corporais. De acordo com a legislação sanitária vigente, os produtos cosméticos indicados para o cuidado da celulite e das rugas devem ser registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; para isso, a empresa detentora do produto deve possuir estudos de eficácia que comprovem a finalidade atribuída ao produto, seja anticelulite ou anti-rugas. O objeto desse trabalho foi a análise da qualidade dos estudos clínicos de eficácia apresentados para produtos para rugas e para celulite registrados na Anvisa em 2007. O tema desse trabalho justificou-se principalmente pela ausência de padronização e regulamentação na Anvisa para estudos de eficácia que comprovam os benefícios atribuídos a cosméticos e pela necessidade de verificar a qualidade dos estudos de eficácia encaminhados à Anvisa. Essas categorias de produtos foram escolhidas porque normalmente a elas são atribuídos benefícios que precisam ser comprovados e têm tido um grande crescimento ultimamente na indústria cosmética, devido ao evidente aumento da preocupação com o padrão social estético. Foram analisados 146 estudos clínicos de eficácia de produtos para rugas e 45 estudos de produtos para celulite. A qualidade dos estudos foi avaliada com base nos critérios: avaliação médica, tamanho da amostra, duração do estudo, existência de um grupo controle, significância e análise estatística, instrumentos de aferição e seleção de sujeitos com mais de 40 anos. Os resultados desse trabalho revelaram uma melhor qualificação das avaliações de eficácia dos produtos para celulite, em relação à qualificação dos estudos de eficácia de produtos para rugas, uma vez que de acordo com a classificação realizada, 47% daqueles apresentaram boa qualidade das evidências contra 32 % dos estudos de produtos para rugas. Desse modo, uma vez que 60% dos estudos de eficácia de produtos para rugas apresentaram uma qualidade de evidência regular ou ruim, concluiu-se que a qualidade desses estudos deve ser aprimorada, e deve pelo menos atender aos requisitos mínimos estudados.

Palavras - chave: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, cosméticos, eficácia, ensaio clínico, legislação sanitária.

ABSTRACT

Cosmetics are products for external use according to Law No. 6.360/76, with the purpose to clean, perfume, protect, change the appearance or correct body odors. According to the National Health Legislation, cosmetic products like cellulite and wrinkles products must be registered with the National Health Surveillance Agency - Anvisa; for this reason, the company, that holds these products, must have studies of products efficacy. The object of this study is to analysis clinical efficacy studies for wrinkles and cellulite products registered at Anvisa in 2007. The relevance of this study is the absence of standardization and regulation of efficacy studies by Anvisa, attesting benefits attributed to cosmetics products. These products categories were chosen because their benefits attributed must be proven and have had great growth lately in the cosmetics industry. It was analyzed 146 efficacy studies of wrinkles products and 45 clinical efficacy studies for cellulite products. The quality of the studies was assessed based on these criteria: medical evaluation, sample size, duration of the study, control group, significance and statistical analysis, measuring instruments and the individuals. The results of this study showed a better qualification of the assessments of cellulite efficacy products, regarding the qualifications of wrinkle studies. According to the classification held, 47% of those had good evidence quality against 32 % of the wrinkle products studies. It was concluded that the quality of such studies should be improved, and should at least the minimum requirements studied, since 60% of evidence quality presented for wrinkles efficacy products was fair or poor.

Keywords: National Health Surveillance, Agency, cosmetics, efficacy, clinical trials, sanitary legislation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Distribuição dos processos de registro escolhidos para constituir a amostra do trabalho.....	29
Figura 2: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para rugas registrados pela Anvisa em 2007 segundo local de realização do estudo.....	29
Figura 3: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para rugas registrados pela Anvisa em 2007 segundo porte da empresa	30
Figura 4: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para rugas registrados pela Anvisa em 2007 segundo tempo de funcionamento das empresas	31
Figura 5: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para rugas registrados pela Anvisa em 2007 segundo avaliação médica	31
Figura 6: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para rugas registrados pela Anvisa em 2007 segundo número de sujeitos.....	32
Figura 7: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para rugas registrados pela Anvisa em 2007 segundo a duração dos estudos	33
Figura 8: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para rugas registrados pela Anvisa em 2007 que apresentaram algum tipo de controle	34
Figura 9: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para rugas registrados pela Anvisa em 2007 que apresentaram análise e significância estatística	35
Figura 10: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para rugas registrados pela Anvisa em 2007 que utilizaram instrumentos de aferição.....	36
Figura 11: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para rugas registrados pela Anvisa em 2007 segundo a idade dos sujeitos	36
Figura 12: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para rugas registrados pela Anvisa em 2007 segundo a qualidade das evidências	38
Figura 13: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para celulite registrados pela Anvisa em 2007 segundo local de realização do estudo.....	40
Figura 14: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para celulite registrados pela Anvisa em 2007 segundo o porte da empresa	40
Figura 15: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para celulite registrados pela Anvisa em 2007 segundo tempo (em anos) de funcionamento das empresas.....	41
Figura 16: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para celulite registrados pela Anvisa em 2007 segundo Avaliação médica e/ou auto-avaliação.....	42
Figura 17: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para celulite registrados pela Anvisa em 2007 segundo o número de sujeitos	43
Figura 18: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para celulite registrados pela Anvisa em 2007 segundo a duração dos estudos.....	43
Figura 19: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para celulite registrados pela Anvisa em 2007 de acordo com a presença ou não de controle	44
Figura 20: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para celulite registrados pela Anvisa em 2007 que apresentaram análise e significância estatística.....	45
Figura 21: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para celulite registrados pela Anvisa em 2007 conforme o uso ou não de instrumentos de aferição	46
Figura 22: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para celulite registrados pela Anvisa em 2007 de acordo com a faixa etária (em anos) dos sujeitos de pesquisa	46
Figura 23: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para celulite registrados pela Anvisa em 2007 segundo a qualidade das evidências	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AFE	Autorização de Funcionamento
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
COLIPA	European Cosmetic, Toiletry and Perfumery Association
CVL	Certificado de Venda Livre
FDA	Food and Drug Administration
FEG	Fibro edema gelóide
GCP	Good Clinical Practice
ICH	International Conference on Harmonization
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
Reblas	Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde
UVA	Raios ultravioleta A
UVB	Raios ultravioleta B

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES	6
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	7
1 INTRODUÇÃO	10
1.1 Apresentação/delimitação do tema	10
1.2 Marco conceitual	13
1.2.1 Rugas	13
1.2.2 Celulite	15
1.3 Estudos clínicos em produtos cosméticos	17
1.4 Revisão dos erros sistemáticos potencialmente presentes em estudos de eficácia	17
1.5 Justificativa	19
2 OBJETIVO	21
2.1 Objetivo geral	21
2.2 Objetivos específicos	21
3 METODOLOGIA	22
3.1 Tipos de estudo	22
3.2 Fonte de dados: processos da Anvisa	22
3.3 Critérios de elegibilidade	22
3.4 Critérios para avaliação de evidências de eficácia	22
3.5 Procedimentos de coleta de dados e variáveis de estudo	26
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
4.1 Produtos para rugas	28
4.2 Produtos para celulite	39
5 CONCLUSÃO E RECOMENDAÇÕES	49
REFERÊNCIAS	51

APÊNDICES	55
APÊNDICE A: Planilha de coleta de dados dos estudos de eficácia de produtos para rugas	55
APÊNDICE B: Planilha de coleta de dados dos estudos de eficácia de produtos para celulite	65

1 INTRODUÇÃO

1.1 Apresentação/delimitação do tema

No Brasil, conforme a Lei nº 9.782/99 (BRASIL, 1999), regulamentar, controlar e fiscalizar os produtos e serviços que envolvam risco à saúde pública é responsabilidade da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Dentre outras competências, cabe à Anvisa conceder o registro aos produtos cosméticos, além de controlar, fiscalizar e acompanhar, sob o prisma da legislação sanitária, a propaganda e publicidade desses produtos.

De acordo com a Lei nº 6360/76 (BRASIL, 1976), cosméticos são produtos sujeitos às normas de vigilância sanitária. Esta Lei é regulamentada pelo Decreto nº 79094/77, Art.3º, IX (BRASIL, 1977) que define que “cosméticos são produtos de uso externo, destinados à proteção ou ao embelezamento das diferentes partes do corpo, tais como pós faciais, talcos, cremes de beleza, dentre outros”. A definição de produtos cosméticos está presente na regulamentação específica - Resolução RDC nº 211/05 (BRASIL, 2005) - que estabelece a Definição e a Classificação de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes:

Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, são preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas, de uso externo nas diversas partes do corpo humano, pele, sistema capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e membranas mucosas da cavidade oral, com o objetivo exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência e ou corrigir odores corporais e ou protegê-los ou mantê-los em bom estado.

Na Resolução RDC 211/05 os produtos cosméticos são classificados em produtos grau 1 e produtos grau 2. Uma das diferenças entre essas duas categorias é que os produtos grau 2 geralmente possuem características que exigem comprovação de segurança e/ou eficácia. As empresas devem possuir dados comprobatórios dos benefícios atribuídos ao produto sempre que a natureza do benefício do produto justifique e sempre que conste da rotulagem, segundo disposto no Anexo III da Resolução RDC 211/05.

Conforme disposto na Lei nº 6360/76, as empresas que desejam registrar produtos cosméticos devem possuir Autorização de Funcionamento de Empresa emitida pela Anvisa para as atividades que desempenham, tais como a fabricação e/ou importação de cosméticos. A solicitação de registro de produto cosmético é feita pela empresa, mediante pagamento de

taxa à Anvisa. A empresa que solicita o registro reúne todas as informações necessárias pela legislação sanitária em um processo, o qual é analisado tecnicamente. Nesse processo, devem estar presentes requisitos técnicos como a fórmula quali-quantitativa do produto, dados físico-químicos, microbiológicos e de estabilidade. Se o processo contém todas as informações necessárias e se essas estão de acordo com a legislação sanitária, o processo é deferido e o registro do produto é publicado no Diário Oficial da União, sendo válido por 5 (cinco) anos, a contar da data da publicação, conforme Decreto nº 79094/77.

De acordo com o constatado na rotina de análise de processos de solicitação de registro de produtos Grau 2, a eficácia dos produtos cosméticos registrados na Anvisa é avaliada, na maioria das vezes, mediante apresentação de estudos clínicos realizados em humanos. Para a Epidemiologia, o conceito de eficácia traduz a importância e a extensão do efeito benéfico de uma intervenção, procedimento, atitude médica ou atuação de serviço sobre um agravo ou problema de saúde, conforme OLIVEIRA & cols (2006). Ainda, de acordo com esse autor, ensaios ou estudos clínicos são estudos planejados cuja finalidade pode ser a avaliação da eficácia de intervenções sanitárias ou médicas.

Com exceção da Regulamentação para comprovação da eficácia de protetores solares estabelecida pela Resolução RDC 237/02 (BRASIL, 2002), não há outra norma que regulamente a comprovação de benefícios relativos a outros produtos cosméticos, como os destinados a combater a celulite, rugas, dentre outros. Produtos para celulite e para rugas são também produtos cosméticos grau 2, sujeitos, portanto, ao registro.

A necessidade de comprovação de atributos de eficácia está fundamentada não apenas na Resolução RDC 211/05, Anexo III, mas também na Lei nº 8.078/90 – Código de Defesa do Consumidor (BRASIL, 1990), que dispõe, em seu Art. 31, que a oferta e apresentação de produtos ou serviços devem assegurar informações corretas [...] sobre suas características e qualidades, entre outros dados. Ainda, de acordo com o Art. 38 da mesma Lei, consta que o ônus da prova da veracidade e correção da informação ou comunicação publicitária cabe a quem as patrocina, e que o fornecedor manterá em seu poder, para informação dos legítimos interessados, os dados fáticos, técnicos e científicos que dão sustentação à mensagem veiculada sobre o produto.

Nos Estados Unidos, a rotulagem e a propaganda de cosméticos não precisa ser aprovada antes da sua comercialização; porém, se for constatada a utilização de atributos de benefício em produtos sem a devida comprovação, a empresa pode sofrer sanções federais. Na Comunidade Européia, o fabricante ou importador do produto deve possuir evidências científicas dos benefícios atribuídos aos seus produtos e deixar disponível às autoridades

reguladoras competentes (ELSNER et al, 1999). Estes mesmos autores apontam que estudos de eficácia devem ser realizados para sustentar atributos de rotulagem, podendo ser conduzidos apenas após comprovada a segurança do produto.

De acordo com Waggoner (1990), apesar de os estudos de segurança de produtos cosméticos já estarem estabelecidos desde a década de 1950, a avaliação de eficácia não mereceu a mesma atenção. Esses estudos têm sido conduzidos, principalmente, com a finalidade de comprovar atributos definidos pela área de marketing da empresa, já que os benefícios atribuídos ao produto geralmente determinam a seleção de uma determinada marca, em detrimento de outra. À medida que novos produtos são desenvolvidos, as empresas têm cada vez mais investido fortemente na elaboração de atributos criativos como ferramenta de marketing (WAGGONER, 1990).

Segundo Serup (2001), no artigo “*Efficacy testing of cosmetic products: A proposal to the European Community by the Danish Environmental Protection Agency*”, os regulamentos utilizados para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes abordam principalmente a segurança dos produtos que são utilizados por uma larga escala da população. Os requisitos para a comprovação da eficácia ainda encontram-se fragmentados; de qualquer forma, os princípios do ICH (*International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*) e GCP (*Good Clinical Practice*) devem ser seguidos pela indústria cosmética.

Serup (2001) destaca que a documentação para comprovação de eficácia de produtos por meio de comprovação baseada em informações sobre as matérias-primas, literatura técnico-científica referendada e experiências laboratoriais já realizadas são aceitáveis, mas em casos excepcionais. Testes *in vitro* podem ser ferramentas importantes no desenvolvimento do produto e seleção de matérias-primas, mas não são consideradas aceitáveis como documentação comprobatória de eficácia do produto cosmético, por fornecer estimativas grosseiras ou apenas superficiais.

De acordo com Elsner e colaboradores (1999), testes em animais ou testes alternativos não podem confirmar de forma acurada a eficácia de produtos cosméticos, sendo o modelo humano *in vivo* o único método válido e apropriado para esse fim. Deste modo, cada vez mais seres humanos são utilizados como voluntários a fim de avaliar a eficácia de cosméticos.

O Guia de Avaliação de Eficácia de produtos cosméticos da Associação Européia de Indústrias de Cosméticos, Produtos de Higiene e Perfumes - *European Cosmetic, Toiletry and Perfumery Association* (COLIPA, 2001) destaca os principais tipos de estudos experimentais de eficácia:

- Métodos instrumentais usando seres humanos: técnicas que têm a vantagem de gerar dados objetivos que podem ser usados para comprovar atributos, principalmente fornecendo resultados quantitativos;
- Teste de uso sob a supervisão de um investigador: estudos realizados com em uma população restrita, conduzidos por um investigador que avalia os efeitos cosméticos do produto durante/após seu uso;
- Estudos sem uso de humanos como sujeitos da pesquisa: estudos feitos *in vitro* que contribuem para fornecer informações, mas que, pela dificuldade de correlação com o uso *in vivo*, devem ser cuidadosamente considerados para determinar a eficácia do produto.

Os métodos utilizados para a comprovação da eficácia destes produtos devem seguir padrões éticos, formais, experimentais, estatísticos e outros como: validação, controle e garantia de qualidade. Deve-se levar em consideração aspectos importantes para o usuário, como aspectos clínicos relevantes, ensaio clínico randomizado, desenho do estudo controlado, com base em provas científicas e estatísticas, manuseio dos dados adequados, bem como toda a validação metodológica comprovada, como a elaboração de relatórios e arquivamento dos dados (SERUP, 2001).

1.2 Marco conceitual

1.2.1 Rugas

O sistema tegumentar recobre toda a superfície do corpo e representa cerca de 12% do seu peso seco total, contendo 20% do conteúdo total de água do organismo (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1995). É constituído por uma porção epitelial, a epiderme, e uma porção conjuntiva, a derme. Abaixo e em continuidade com a derme está a hipoderme, tela subcutânea que, embora tenha a mesma origem e morfologia da derme, não faz parte da pele, a qual é formada apenas por duas camadas.

O tegumento desempenha principalmente as funções de proteção do organismo, regulação de temperatura, excreção, sensibilidade tátil e participação na produção de vitamina D. A cor da pele é determinada pela presença de alguns pigmentos, dentre os quais o mais importante é a melanina, pigmento escuro produzido pelos melanócitos, que migram na epiderme e transferem o pigmento às células da camada germinativa. As fibras colágenas representam 70% da derme e são mais resistentes, enquanto que as fibras elásticas estão

misturadas com as colágenas e apresentam alto grau de extensibilidade (DÂNGELO; FATTINI, 1997; GUIRRO, E.; GUIRRO, R, 2002).

A aparência da pele depende de uma série de fatores como idade, sexo, clima, alimentação e estado de saúde do indivíduo. O fenômeno de envelhecimento representa a última fase do ciclo vital do organismo, estando relacionado com a qualidade de vida à qual o organismo foi submetido. A manifestação fisiológica do envelhecimento é a deterioração gradual das funções e da capacidade de resposta aos estresses ambientais (GUIRRO, E.; GUIRRO, R, 2002).

Nesse sentido, Velasco et al. (2004) afirmam que o processo de envelhecimento ocorre por causas genéticas, mudanças hormonais, e também por influências ambientais, como luz solar, vento, umidade, doenças dermatológicas, fumo, álcool, alimentação. As modificações da pele que ocorrem pelo envelhecimento intrínseco levam a ressecamento, flacidez, alterações vasculares, rugas e diminuição da espessura da pele.

Corroborando essas afirmações, Brand (2007) relata que os mecanismos que promovem o envelhecimento da pele podem ser intrínsecos (biológico, genético, cronológico) ou extrínsecos (ambientais, principalmente exposição ao sol). O fotoenvelhecimento consiste no aparecimento prematuro dos sintomas do envelhecimento na pele e acontece pela exposição aos raios ultravioleta (UVA e UVB) provenientes do sol.

As modificações do aparelho colágeno-elástico ao longo da vida promovem o surgimento na pele dos sulcos visíveis, as rugas. Ao longo dos anos há uma redução significativa da espessura da epiderme e da derme, associada à perda da distribuição em rede das fibras elásticas com sua progressiva fragmentação (MORAGAS et al, 1998 apud ORIÁ et al, 2003). O colágeno torna-se gradualmente mais rígido e a elastina vai perdendo sua elasticidade natural. O declínio nas funções do tecido conjuntivo aliado à menor velocidade de oxigenação dos tecidos provoca a desidratação da pele e alterações na pigmentação, resultando em manchas e rugas, que são exacerbadas pelos grandes períodos de atividade muscular, associada a repetitivas expressões faciais (NASCIMENTO, 1999).

De acordo com Brand (2007), pessoas jovens, na segunda ou terceira década de vida, apresentam apenas os primeiros sinais de envelhecimento, normalmente como uma mudança na uniformidade de cor, mas não apresentam sinais de rugas mesmo ao falar ou com determinadas expressões faciais, de forma geral. À medida que o envelhecimento avança, por volta da quarta década de vida, as rugas começam a aparecer quando o rosto está em movimento, como linhas de expressão paralelas aos lábios, cantos da boca e outras pequenas áreas. Aproximadamente na quinta década de vida, as rugas são evidentes quando o rosto está

em repouso. Linhas horizontais se tornam visíveis paralelamente ao canto da boca e abaixo dos olhos. Com a continuidade do envelhecimento, as rugas gradualmente se expandem, cobrindo a maioria da pele facial, próximo da sexta ou sétima década de vida, ou mais cedo nos casos mais severos.

A pele que ficou exposta às intempéries por muito tempo mostra alterações que são mais graves do que aquelas devidas somente ao envelhecimento. Tal pele mostra mais marcadamente as rugas e pode desenvolver nódulos e tipos anormais de colágeno, além de degeneração das fibras elásticas e colágenas, alteração de pigmentação e até mesmo lesões pré-malignas ou malignas (GUIRRO, E.; GUIRRO, R, 2002; VELASCO et al, 2004; RODRIGUEZ, 2002). ORÍA et al (2003) apontam que a pele dos indivíduos mais velhos apresenta menor acúmulo de melanossomas e menor densidade de melanócitos, além de fragmentação acentuada das fibras elásticas e redução na espessura da epiderme e derme.

1.2.2 Celulite

De acordo Ciporkin e Paschoal (1992), o fibro edema gelóide (FEG), popularmente conhecido como celulite, é uma infiltração edematosa do tecido conjuntivo subcutâneo, seguida de polimerização da substância fundamental que, ao se infiltrar nas tramas, produz uma reação fibrótica consecutiva.

O fibro edema gelóide trata-se de uma desordem localizada que afeta o tecido dérmico e subcutâneo, com alterações vasculares e lipodistrofia com resposta esclerosante. Além do aspecto macroscópico de “casca de laranja”, essa enfermidade acarreta sérias complicações como diminuição das atividades funcionais, podendo levar à quase total imobilidade dos membros inferiores, além de dores intensas e problemas emocionais e sociais (GUIRRO, E.; GUIRRO, R, 2002; GRAVENA, 2004).

É importante ressaltar que a celulite na literatura também é denominada como lipodistrofia ginóide, definida por Chorilli e colaboradores (2007) como “um espessamento não inflamatório das capas subepidérmicas, que se manifesta em forma de nódulos ou placas de variada extensão e localização”.

Sua etiopatogenia não é bem definida, mas tem grande influência de fatores genéticos predisponentes, além de desequilíbrios hormonais, estresse, fumo, sedentarismo e maus hábitos alimentares. As áreas acometidas com maior frequência são: a porção superior das coxas, interna e externamente, a porção interna dos joelhos, região abdominal, região glútea e porção superior dos braços, antero e posteriormente (GUIRRO, E.; GUIRRO, R, 2002).

Isso é corroborado por Horbie (2000), ao afirmar que “o fibro edema gelóide é uma alteração genuína e locorregional do panículo adiposo subcutâneo, determinante do formato corporal característico da mulher, com perda do equilíbrio histofisiológico local e que atinge principalmente a região dos quadris e coxas”.

Segundo Leite (2003), o fibro edema gelóide inicia com um aumento de líquido dentro do adipócito, com conseqüente mudança no seu pH e alterações nas trocas metabólicas. O adipócito comprime as células nervosas provocando dor à palpação e devido ao aumento de tamanho ocorre a distensão do tecido conjuntivo, com perda da elasticidade. O organismo responde a essas alterações formando tramas de colágeno que tentam encapsular todo o extravasamento do adipócito. Formam-se assim, os nódulos, que desenvolvem o aspecto em casca de laranja.

De acordo com GUIRRO e GUIRRO (2002), o tecido com FEG é mal-oxigenado, subnutrido, desorganizado e sem elasticidade, resultado do mau funcionamento do sistema circulatório e das transformações do tecido conjuntivo. A dor ao contato em fases avançadas é explicada pelo aumento da compressão nos nervos. As alterações da matriz extracelular provocam retenção hídrica e conseqüente aumento da viscosidade, dificultando os intercâmbios celulares, por compressão dos vasos (GUIRRO, E.; GUIRRO, R, 2002; GRAVENA, 2004; WEIMANN, 2004).

É importante mencionar também que a denominação celulite também é utilizada para designar uma infecção bacteriana disseminada na pele e nos tecidos situados logo abaixo dela, podendo ser causada por muitas bactérias diferentes, sendo a mais freqüente o Streptococcus. Os estreptococos disseminam-se rapidamente sobre uma grande área, pois produzem enzimas que impedem que os tecidos limitem a infecção. Os estafilococos, outro tipo de bactéria, também podem causar celulite, mas, geralmente, ela é limitada a uma área menor. A celulite ocorre mais comumente nos membros inferiores. Geralmente, a infecção ocorre após uma lesão da pele decorrente de um traumatismo, de uma ulceração, de uma micose (pé de atleta) ou de uma dermatite. As áreas da pele que se tornam edemaciadas são as mais vulneráveis. A celulite tende a recorrer próximo ou nas cicatrizes devidas a cirurgias. Contudo, ela também pode ocorrer em uma pele não lesada. A infecção pode disseminar rapidamente, invadindo os vasos linfáticos e a corrente sangüínea. Quando isto ocorre, a infecção pode disseminar por todo o corpo (BERKOW, 2002).

1.3 Estudos clínicos em produtos cosméticos

A pesquisa e o desenvolvimento de novos fármacos estão diretamente ligados aos estudos em humanos, a fim de que seja avaliado o valor terapêutico e a segurança do possível novo medicamento (OLIVEIRA & cols, 2006). Esses estudos possuem 4 fases, e a cada fase o número de voluntários e/ou pacientes é aumentado gradativamente, sendo que na fase 3 do estudo o fármaco é utilizado em várias centenas a milhares de pessoas, a fim de que sejam confirmadas as informações sobre segurança e eficácia obtidas nas fases anteriores e para determinação da posologia. Na fase 4 do estudo, o produto é fornecido a vários médicos, para que pacientes sejam tratados em condições reais de atendimento na prática clínica diária (OLIVEIRA & cols, 2006). Por outro lado, quando o objeto do estudo são produtos cosméticos, não há separação do estudo em 4 fases, como acontece com medicamentos. A maioria das informações necessárias na avaliação do risco potencial de um cosmético é proveniente do conhecimento dos ingredientes que compõem a fórmula do produto; dessa forma, a partir de informações pré-clínicas consistentes, o produto cosmético é submetido a ensaios clínicos não com a finalidade de se investigar o potencial de risco, mas sim para confirmar a segurança de uso do produto cosmético acabado em humanos (BRASIL, 2003).

No Brasil, os estudos clínicos que utilizam seres humanos como voluntários devem respeitar preceitos éticos. A regulamentação dos estudos clínicos foi feita pelo Conselho Nacional de Saúde por meio da publicação da Resolução nº 196/96. De acordo com Oliveira & cols (2006), essa Resolução proporcionou, pela primeira vez, meios para regular a pesquisa clínica, ao incorporar princípios básicos da bioética como a autonomia (soberania do voluntário sobre as decisões que toma sobre sua participação ou desistência do estudo), não-maleficência (o voluntário não deve ser lesado de forma previsível), beneficência (o estudo deve, no mínimo, causar benefícios ao voluntário) e justiça (o voluntário tem o direito ao melhor tratamento possível).

1.4 Revisão dos erros sistemáticos potencialmente presentes em estudos de eficácia

Nos estudos clínicos, podem ocorrer erros sistemáticos, denominados de “vieses”. O viés de seleção pode ocorrer quando a distribuição do grupo controle e do grupo de tratamento não ocorre ao acaso. O viés de migração é proporcionado pelo abandono de participantes do

estudo de maneira a afetar a validade interna de seus resultados e comparações. O viés de observação pode acontecer se o sujeito participante ou o pesquisador têm conhecimento do tratamento submetido a cada sujeito. Essa influência pode acarretar em menor validade das observações dos efeitos alcançados pelo produto (OLIVEIRA, 2006).

Erros que podem afetar a validade interna dos estudos são sistematizados por Rouquayrol e Almeida (2003) em três grupos: vícios de seleção, aferição e confusão.

Os vícios de seleção são cometidos quando há erro na identificação da população de estudo ou erro devido a diferenças entre as características dos sujeitos incluídos e dos excluídos. Pereira (2000) cita também o viés de auto-seleção, que ocorre quando um indivíduo se coloca por livre vontade à disposição do estudo.

A insuficiência do tamanho da amostra ou falha no método de seleção dos participantes constituem exemplos desses vícios (Pereira, 1995).

Os vícios de aferição ocorrem quando há um erro sistemático de diagnóstico de um evento, podem decorrer de uma deficiência na preparação dos observadores, da inadequação de instrumentos de mensuração ou do uso incorreto dos instrumentos, além de outros fatores (Pereira, 1995).

Os vícios de confusão ocorrem quando não há comparabilidade dos grupos estudados na análise de uma associação. A confusão ocorre porque outras variáveis produzem o resultado clínico esperado, o qual é erroneamente atribuído ao fator em estudo quando na verdade é devido a variável de confusão (Pereira, 1995).

No âmbito geral da Epidemiologia, os pesquisadores usualmente classificam a validade de uma investigação em interna e externa. A validade interna busca verificar se as conclusões de uma investigação são corretas para a amostra avaliada e a externa verifica se as conclusões encontradas são aplicáveis à população de onde se extraiu a amostra (PEREIRA, 2000).

Rouquayrol e Almeida (2003) também abordam essa questão e afirmam que erros na metodologia podem distorcer as conclusões do estudo e afetar a sua validade interna. Esses autores definem ainda a validade externa como sendo a capacidade de generalização dos resultados do estudo.

1.5 Justificativa

A indústria brasileira de cosméticos vem apresentando um crescimento significativo nos últimos anos, tendo tido em 2005 um faturamento de R\$ 15,4 bilhões de reais. No universo do mercado mundial em venda de cosméticos, em 2006, o Brasil ocupava a terceira posição (CAPANEMA et al, 2007). Deste modo, nos últimos anos, houve um aumento expressivo do número de produtos cosméticos regularizados na Anvisa.

Representativas categorias de produtos cosméticos, como produtos para rugas e celulite, as quais reivindicam freqüentemente atributos de eficácia em sua rotulagem funcionando como principal atrativo de compra do produto, apresentam comprovação de eficácia. No entanto, por falta de critérios que orientem a aceitação desses estudos, a qualidade das informações sobre eficácia geralmente não é questionada.

Portanto, a relevância da pesquisa tem base nos seguintes aspectos:

- Falta de padronização e regulamentação pela Anvisa de estudos de eficácia para comprovação de benefícios atribuídos a cosméticos;
- Necessidade de comprovar satisfatoriamente os atributos de eficácia presentes nos rótulos de cosméticos, de modo a proporcionar informações claras e verdadeiras aos consumidores e atender ao disposto no Decreto 79.094/77, Artigo 93, parágrafo único (Brasil, 1977), alterado pelo Decreto 83.239/79 (Brasil, 1979):

Não poderão constar da rotulagem ou da publicidade e propaganda dos produtos submetidos ao regime deste Regulamento, designações, nomes geográficos, símbolos, figuras, desenhos ou quaisquer indicações que possibilitem interpretação falsa, erro ou confusão quanto à origem, procedência, natureza, composição ou qualidade, ou que atribuam ao produto, finalidades ou características diferentes daquelas que realmente possua.

Essas informações devem também estar de acordo com o disposto no Código de Defesa do Consumidor, Lei nº 8.078/90 (BRASIL, 1990), Art. 6º, inciso III:

É direito básico do consumidor a informação adequada e clara sobre os diferentes produtos e serviços, com especificação correta de quantidade, características, composição, qualidade e preço, bem como sobre os riscos que apresentem.

Foram selecionadas para este trabalho as categorias de produtos grau 2 "produtos para rugas" e "produtos para celulite", listadas na Resolução RDC 211/05, Anexo II, Lista II. Essas categorias de produtos foram escolhidas porque normalmente a elas são atribuídos benefícios que precisam ser comprovados. Além disso, essa escolha também foi motivada pelo fato de que são produtos com um grande crescimento ultimamente na indústria cosmética, devido ao evidente aumento da preocupação com o padrão social estético.

Isso é corroborado por artigo de Guterres (2005) que afirma que “nos últimos tempos, é evidente o aumento da preocupação de mulheres e homens com a aparência visual”. O que se reflete em uma postura de maior cuidado com a pele, seja no intuito de corrigir imperfeições, seja na tentativa de prevenir e/ou retardar o aparecimento dos sinais de envelhecimento. Esta postura em parte é fruto da ampla divulgação de padrões de beleza e da maior valorização da aparência pelo mercado de trabalho.

A busca constante pela beleza ideal é uma grande preocupação das mulheres e crescente dos homens. Nesse sentido, o uso da propaganda é outra estratégia bastante utilizada, principalmente no que se refere a produtos destinados a combater a celulite e as rugas (GOMES, 2006).

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

O objetivo deste trabalho é descrever e analisar criticamente as metodologias existentes para comprovação de eficácia de produtos cosméticos, a partir da revisão documental em processos de cosméticos selecionados já registrados pela Anvisa no ano de 2007.

2.2 Objetivos específicos

- Identificar as principais metodologias utilizadas para comprovação de eficácia de cosméticos selecionados registrados na Anvisa no ano de 2007;
- Analisar a validade interna e externa de estudos de eficácia de cosméticos selecionados registrados na Anvisa no ano de 2007;
- Discutir a possibilidade de se estabelecer critérios gerais para aceitação de estudos de eficácia de produtos cosméticos, a fim de subsidiar possível regulamentação do tema no Brasil.

3 METODOLOGIA

3.1 Tipos de estudo

O método utilizado no trabalho foi a revisão documental, como forma de descrever os estudos de eficácia apresentados à Anvisa para fins de registro no ano de 2007.

3.2 Fonte de dados: processos da Anvisa

A fonte de dados utilizada foi o banco de dados Datavisa, banco de dados interno da Anvisa que armazena informações de produtos e serviços sob vigilância sanitária. A partir desse sistema de informação, os processos de produtos de interesse para esse estudo foram localizados e revisados.

3.3 Critérios de elegibilidade

Os produtos cosméticos selecionados foram aqueles das categorias produtos para rugas e produtos para celulite, registrados na Anvisa no período de janeiro a dezembro de 2007. Produtos para rugas e celulite que apresentavam na rotulagem apenas a finalidade de prevenção foram excluídos desse trabalho, uma vez que não existe a obrigatoriedade de apresentação de estudos de eficácia, até porque a comprovação da prevenção proposta por um produto não tem como ser mensurada ou observada.

Foi escolhido o período de um ano para que a amostra dos processos fosse representativa das diferentes épocas do ano.

3.4 Critérios para avaliação de evidências de eficácia

Com a finalidade de estabelecer critérios mínimos para aceitação de estudos de eficácia, foram analisados os estudos enviados para o registro de produtos para rugas e produtos para celulite. Foram propostos critérios para verificar o rigor dado aos estudos, ou seja, verificar se estes estão sendo de alguma forma, representativos.

Foi realizada uma avaliação das metodologias dos estudos, com relação aos critérios: Tipo de avaliação do resultado, tamanho da amostra (precisão), duração do acompanhamento dos sujeitos, existência de grupo(s) controle(s), significância e tipo de análise estatística, instrumentos de aferição e a inclusão de sujeitos com 40 anos ou mais de idade. A pontuação atribuída aos parâmetros considerou a importância de cada um deles na avaliação de eficácia. A pontuação final atribuída aos estudos de eficácia avaliados, originalmente com escala de 0 a 11 pontos, foi convertida para uma escala de 0 a 10, para melhor visualização e interpretação dos resultados. Os pontos atribuídos a cada um destes critérios foram definidos com base na literatura científica e na experiência prévia dos autores e estão descritos abaixo:

- Avaliação Médica: A avaliação da qualidade da informação por um profissional qualificado produz uma força na evidência, favorecendo o valor das respostas positivas de melhora. Foram atribuídos dois pontos aos estudos que passaram por uma avaliação médica. Segundo Schwindt & Maibach (2000), pesquisas que envolvem seres humanos devem ser conduzidas somente por pessoas qualificadas e sob a supervisão de um médico.
- Tamanho da Amostra (precisão): De acordo com Serup (2001), uma amostra com menos de 20 sujeitos não pode ser considerada convincente. No entanto, dependendo do nível de significância do estudo, o número de sujeitos requerido pode variar. Sendo assim, foi padronizado dois pontos para os estudos cujo tamanho da amostra foi maior ou igual a 25 sujeitos.
- Duração do acompanhamento dos sujeitos: O tempo de acompanhamento tem relação direta com o modelo hipotético de efeito do produto e com o tempo necessário para sua ação. No entanto, no geral, admite-se que estudos com acompanhamento mais longo dos sujeitos têm maior possibilidade de identificar efeitos favoráveis, assim como efeitos adversos. Dessa forma, estudos com duração maior ou igual a 3 semanas (21 dias) foram mais bem avaliados e receberam 2 pontos.
- Existência de grupo(s) controle(s): A existência de um (ou mais) grupo controle é de grande relevância para os estudos de eficácia, incluindo: desenhos antes e depois; áreas do corpo tratadas contra áreas não tratadas; grupo com uso do produto em questão contra grupo com uso do produto referência (ou grupo sem uso de nenhum produto/

grupo com uso de placebo), dentre outros. Destaca-se, no entanto, o fato do grupo com uso de placebo geralmente não ser relevante para produtos cosméticos. Na maioria das vezes um cosmético é um complexo multifuncional contendo uma variedade de ingredientes onde todos contribuem, em algum grau, ao efeito geral percebido (COLIPA, 2001). São raros os estudos que assumem uma comparação com o placebo porque uma fórmula comparada com uma similar sem os ativos também poderá apresentar resultados satisfatórios. Foram atribuídos 2 pontos aos estudos de eficácia que apresentaram algum tipo de grupo controle, inclusive o comparativo antes e depois.

- Significância e tipo de análise estatística: A significância estatística indica que o resultado obtido no estudo provavelmente não tenha sido devido a erro aleatório inerente ao processo amostral probabilístico (e assume ausência de erros de outra natureza - erros sistemáticos). Os estudos que apresentaram análise estatística como uma tentativa de abordar a relevância do erro aleatório como explicativa para os resultados, receberam 0,5 ponto.
- Instrumentos de aferição: Os estudos que utilizam o auxílio de instrumentos podem conferir uma aferição mais precisa, prevenindo erros e vieses de aferição, de acordo com o desenho do estudo. Os diversos instrumentos de aferição utilizados (corneômetros, dermo-torquímetros, dentre outros) são fontes relevantes de dados nesses estudos. Foram atribuídos dois pontos aos estudos que utilizaram qualquer um desses instrumentos.
- Inclusão de sujeitos com 40 anos ou mais de idade: De modo geral, as rugas começam a aparecer em pessoas com 30 anos (BRAND, 2007). Pessoas com idade entre 30 e 40 anos geralmente apresentam rugas quando o rosto está em movimento. Aproximadamente a partir da quarta e quinta década de vida, as rugas aparecem marcadamente quando o rosto está em repouso. Com a continuidade do fotoenvelhecimento, as rugas gradualmente se expandem, cobrindo a maior parte da pele facial, normalmente em pessoas com mais de 60 anos. Para os estudos cujos sujeitos representavam esta faixa etária, foi atribuído 0,5 ponto, considerando que esse seria um grupo mais adequado de estudo para avaliar o efeito de produtos para rugas.

A celulite pode ser encontrada em mulheres de todas as idades, mas ocorre principalmente em mulheres em fase reprodutiva ou que apresentam quadro de

obesidade (Goldman *et al*, 2006). Mesmo assim, foi também atribuído 0,5 ponto aos estudos com produtos anticelulite que apresentaram sujeitos com idade igual ou maior que 40 anos, considerando-se que o processo de envelhecimento é um fator que pesa negativamente contra o tratamento cosmético anticelulite. Com o envelhecimento, tem-se o declínio nas funções do tecido conjuntivo, aliado à menor velocidade de oxigenação dos tecidos (NASCIMENTO, 1999).

- Análise de critérios de inclusão e exclusão: Em uma análise preliminar observou-se que os critérios de inclusão da maioria dos estudos foram os mesmos: seleção no banco de dados da instituição responsável pelo teste. Apesar da possibilidade de existência de vieses de seleção nesse procedimento, este dado não foi considerado relevante devido à homogeneidade identificada nos estudos, sendo assim, não foi atribuída nenhuma pontuação para este critério.

- Mascaramento: Conforme Oliveira (2006), os ensaios clínicos podem ser “abertos” ou “não-mascarados”, com mascaramento único, duplo ou até triplo. Os ensaios “Abertos” ou “não-mascarados” são aqueles em que o sujeito do estudo e o pesquisador têm conhecimento de quais tratamentos estão sendo realizados e onde cada sujeito foi alocado. No caso dos ensaios mascarados ou cegos, o objetivo é evitar erros de aferição, oriundos do prévio conhecimento de informações que podem interferir no julgamento (Pereira, 2000). Isso porque é sabido que aspectos psicológicos podem afetar os efeitos induzidos nos sujeitos de um estudo, pois as expectativas de cada um também estão inseridas intrinsecamente no estudo. Os ensaios mono-cegos, ou com único mascaramento, são aqueles onde o sujeito desconhece o tratamento ao qual está sendo submetido. Nos estudos duplo-cegos ou com mascaramento duplo, nem o sujeito nem o pesquisador sabem qual o tratamento está sendo realizado em cada um dos sujeitos do estudo, o que tende a aumentar a objetividade das avaliações de efeito do estudo. O mascaramento duplo é o mais comum em ensaios clínicos. No entanto, ao longo da análise dos estudos de eficácia objetos desse trabalho observou-se que o mascaramento não estava claramente descrito; por isso, ele não foi avaliado.

3.5 Procedimentos de coleta de dados e variáveis de estudo

Dos processos elegíveis foram extraídas as informações enumeradas abaixo, descritas no instrumento de coleta de dados utilizado nesse trabalho (planilha Excel - Apêndices A e B):

- 1) Origem: Produto nacional ou importado (identificação do país de origem).
- 2) Porte da Empresa: Classificação baseada na arrecadação financeira da empresa. As empresas podem ser enquadradas como grande, média, pequena e micro. De acordo com a Resolução RDC nº 222/2006, Art. 46, (BRASIL, 2006) e com a Lei nº 9841/1999 (BRASIL, 1999), a empresa é enquadrada em determinado porte de acordo com seu faturamento anual bruto, em reais. As empresas podem ser classificadas como de grande porte (faturamento superior a R\$ 20.000.000,00), de médio porte (faturamento igual ou inferior a R\$ 20.000.000,00 e superior a R\$ 1.200.000,00), de pequeno porte (faturamento igual ou inferior a R\$ 1.200.000,00 e superior a R\$ 244.000,00), e como microempresa (faturamento igual ou inferior a R\$ 244.000,00).
- 3) Exportação: Produto destinado para exportação ou não. A empresa que tiver solicitado o Certificado de Venda Livre (CVL) teve seu produto considerado para exportação.
- 4) Tempo de Autorização de Funcionamento de Empresa (AFE): Tempo (em anos) decorrido entre o ano em que foi concedida a AFE na Anvisa até agosto/2008. Este dado oferece uma estimativa da idade da empresa.
- 5) Categoria do produto: “Produtos para Rugas” e “Produtos para Celulite”.
- 6) Atributos de rotulagem: Transcrição dos atributos de eficácia conferidos ao produto na rotulagem.
- 7) Nome da instituição responsável pela execução dos estudos.
- 8) Credenciamento do laboratório na Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde - Reblas: Laboratório credenciado ou não na Reblas. Os laboratórios que compõem a Reblas são avaliados pela Gerência-Geral de Laboratórios de Saúde Pública da Anvisa, a qual habilita e verifica a competência técnica da

entidade para realizar os estudos aos quais se propõe, a fim de garantir a qualidade dos serviços prestados pelas entidades habilitadas. Esclarecemos que o credenciamento do laboratório na Reblas é item importante, porém não obrigatório de acordo com a legislação sanitária vigente para aceitação dos estudos de eficácia para fins de registro de produtos cosméticos.

- 9) Localização da instituição executora do estudo.
- 10) Número de sujeitos selecionados para execução do(s) estudo(s).
- 11) Procedimentos para a seleção dos sujeitos: Aleatorização presente ou não.
- 12) Faixa etária dos sujeitos incluídos no estudo.
- 13) Duração (tempo em semanas) do seguimento dos sujeitos.
- 14) Tipo de avaliação clínica: Avaliação médica realizada ou não.
- 15) Avaliação dos sujeitos: houve avaliação dos próprios sujeitos (avaliação auto-referida).
- 16) Grupo controle: presença ou não de grupo controle.
- 17) Mascaramento: presença ou não de mascaramento.
- 18) Instrumentos de medição: Aparelhos de medição de efeito foram utilizados ou não.
- 19) Significância e análise estatística: A probabilidade de que os resultados possam ser atribuídos ao acaso foi avaliada ou não.
- 20) Significância estatística: presente ou ausente.
- 21) Transcrição da conclusão do estudo.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram identificados 245 processos cujos produtos eram elegíveis para o presente estudo, sendo 174 produtos para rugas e 71 produtos para celulite (Figura 1), os quais foram solicitados no Arquivo da Anvisa para que fosse possível analisar os estudos de eficácia enviados pelas empresas. Desse total de 245 processos, 56 não apresentavam estudos clínicos; conforme já mencionado no item 3.3 da metodologia, esses 56 processos foram excluídos por apresentarem apenas finalidade preventiva, e, portanto, conforme o procedimento adotado na GGCOS, não é obrigatório, nesse caso, apresentar teste de eficácia no ato do registro; portanto, 169 processos foram avaliados.

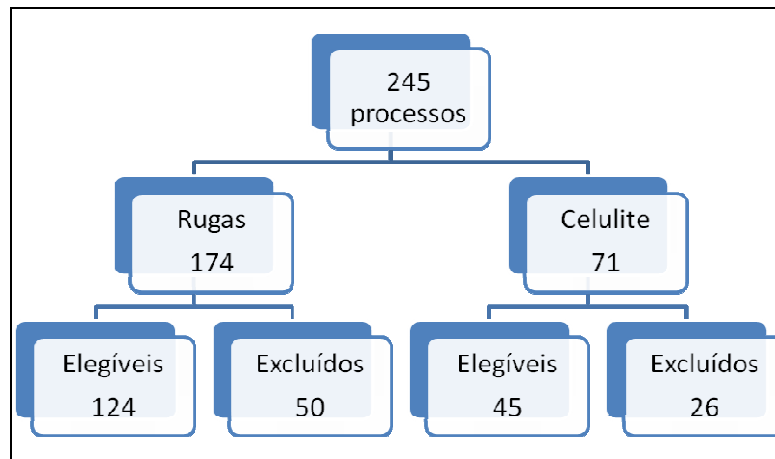


Figura 1: Distribuição dos processos de registro escolhidos para constituir a amostra do trabalho

4.1 Produtos para rugas

Foram pesquisados 174 processos. Desse total, 48 processos não apresentaram nenhum estudo de eficácia (28% dos processos analisados). A ausência de estudos clínicos deve-se ao fato de que a finalidade atribuída aos produtos era apenas "prevenção de rugas". Não foi possível a verificação dos dados de dois processos, devido a problemas operacionais do sistema DATAVISA.

Pelo fato de alguns processos possuírem mais de um estudo clínico, foram analisados **146** estudos referentes a 124 processos elegíveis. Desses estudos analisados, 45 (31%) foram realizados por instituições nacionais (CEPAD-08, EVIC-4, MEDCIN-11, PERCEPTION-21 e 1 estudo realizado pela própria empresa). Todos os estudos realizados em território nacional

eram de produtos nacionais. 101 estudos (69%) foram realizados por instituições internacionais na França, Alemanha e Estados Unidos (Figura 2).

Levanta-se neste momento a pertinência da extrapolação dos estudos realizados em países de clima temperado, realizados por países da Europa e da América do Norte, para o Brasil, um país de clima tropical.

É sabido que a incidência do sol e o clima diferem entre os países tropicais e aqueles mais afastados da linha do Equador. Desta forma, é possível que haja diferenças na pele dos sujeitos selecionados nestes diferentes países, com relação ao nível de hidratação, à cor e à espessura da camada córnea, ao nível de oleosidade, dentre outros aspectos, o que poderia influenciar diretamente na qualidade dos efeitos dos produtos avaliados nesses estudos.

Sendo assim, o grande percentual de testes realizados em outros países pode produzir um resultado falso positivo (demonstrando a eficácia do produto) para os produtos a serem utilizados no Brasil.

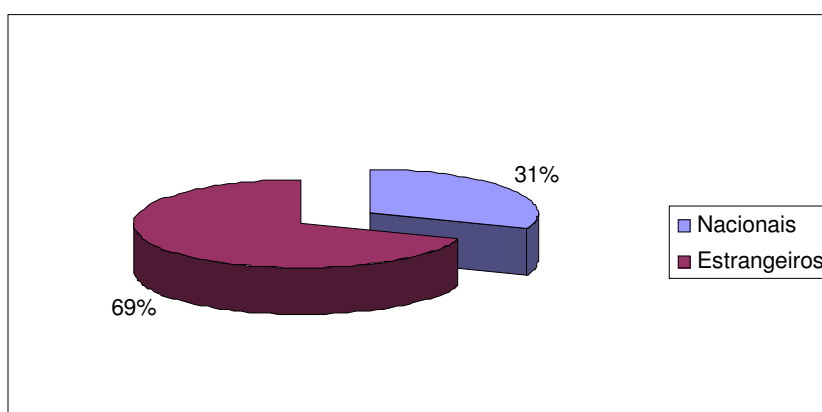


Figura 2: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para rugas registrados pela Anvisa em 2007 segundo local de realização do estudo

Porte da empresa

Os estudos de eficácia estudados referiam-se em sua maioria a produtos de empresas de maior porte. Isso demonstra que a maior quantidade de produtos para rugas registrados em 2007 pertence a empresas de grande porte (Figura 3).

Isso se explica pelo fato de que as formulações de produtos anti-rugas necessitam de maior investimento em pesquisa e desenvolvimento, envolvem ingredientes mais específicos, onerosos e em maior quantidade. Além disso, a realização de testes de eficácia demanda maiores gastos para as empresas, o que inviabiliza a participação mais efetiva de empresas de pequeno porte nesse segmento do mercado cosmético.

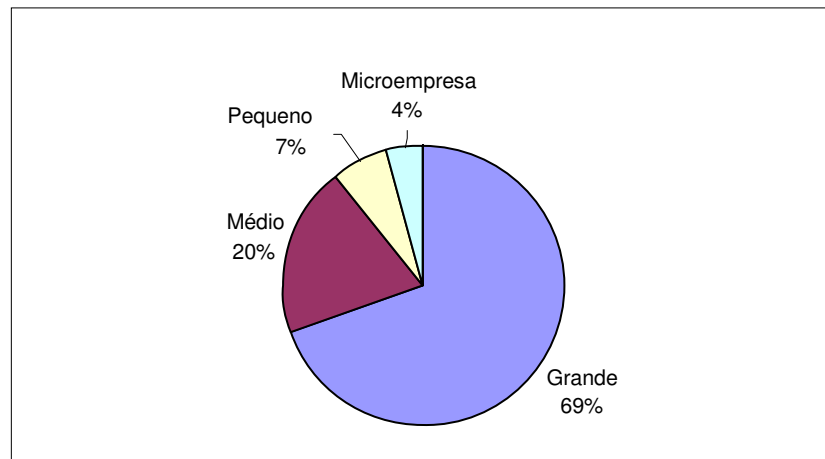


Figura 3: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para rugas registrados pela Anvisa em 2007 segundo porte da empresa

Tempo de Autorização de Funcionamento

Foi observado que a apresentação de estudos de eficácia é independente do tempo de autorização de funcionamento da empresa - AFE (Figura 4).

Esperava-se, inicialmente, que empresas mais antigas tivessem um maior número de produtos para rugas registrados, o que não foi observado.

Uma das justificativas para este ocorrido é que muitas empresas com maior tempo de existência se fundem em grandes grupos e formam novas empresas, sendo emitida uma nova AFE.

Vale esclarecer também que a maioria dos produtos estudados são produtos importados e neste caso a empresa responsável pelo produto no Brasil, na maioria das vezes, é uma empresa importadora. É importante esclarecer que nem sempre o fabricante internacional possui uma filial brasileira e, quando isso não acontece, o fabricante estrangeiro contrata uma empresa importadora no Brasil para ser detentora do registro do seu produto na Anvisa. Além disso, as empresas estrangeiras podem romper seus contratos de exportação com uma empresa brasileira mais antiga e optar por uma mais nova.

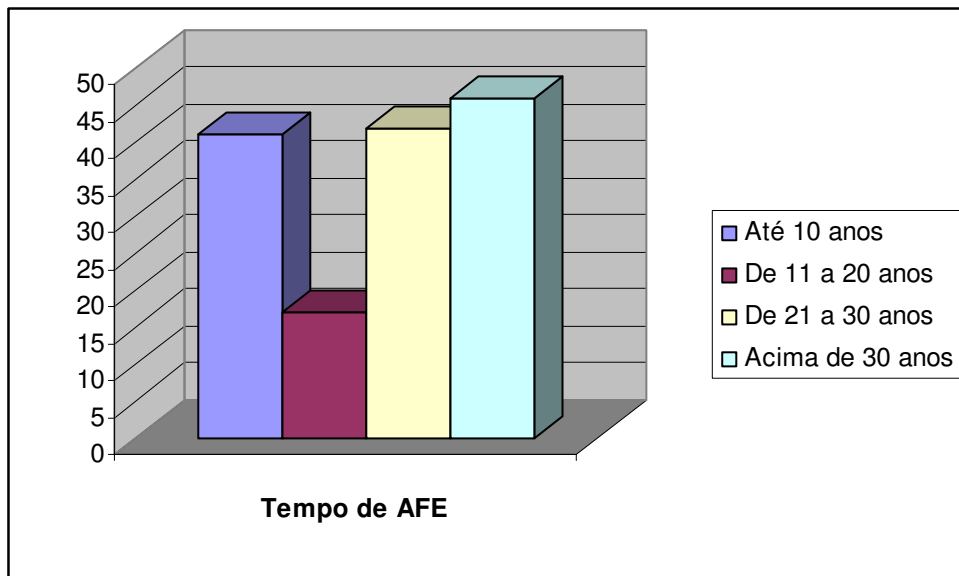


Figura 4: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para rugas registrados pela Anvisa em 2007 segundo tempo de funcionamento das empresas

Dos critérios avaliados

Avaliação Médica

Verificou-se que 129 estudos de eficácia avaliados (88%) apresentaram avaliação médica (Figura 5). Os estudos que não apresentaram avaliação médica tiveram seus resultados avaliados por outros profissionais, pelo próprio sujeito ou por algum instrumento de medição.

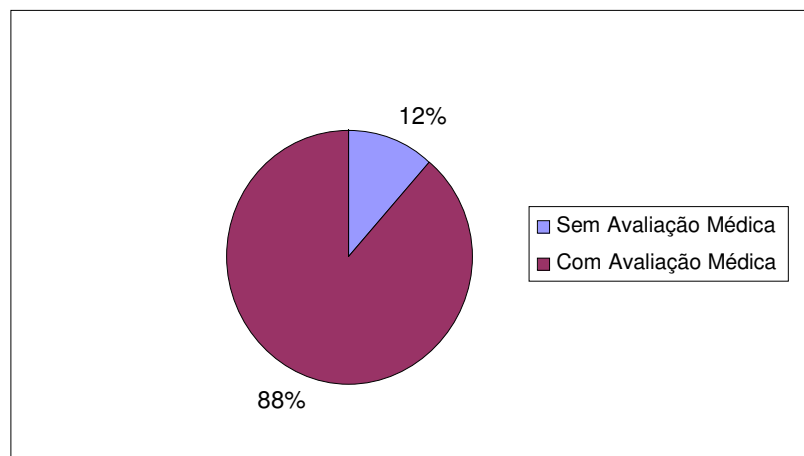


Figura 5: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para rugas registrados pela Anvisa em 2007 segundo avaliação Médica

Tamanho da amostra (precisão)

Na distribuição do número de sujeitos de pesquisa nos estudos de eficácia analisados, verificou-se que 95 estudos (65%) havia a participação de mais de 30 sujeitos (Figura 6).

O tamanho amostral tem implicação para a precisão dos resultados e pode produzir resultados falsos negativos. No entanto, para os estudos avaliados que apresentaram resultados com significância estatística, o tamanho amostral pouco comprometeu o poder estatístico (precisão) do estudo.

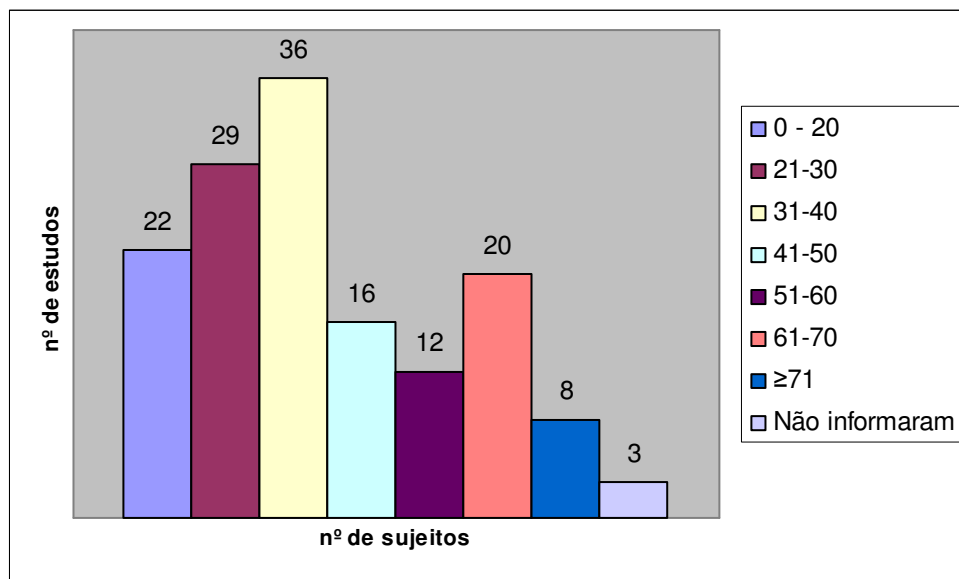


Figura 6: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para rugas registrados pela Anvisa em 2007 segundo número de sujeitos

Duração do estudo

A maioria dos estudos de eficácia apresentou duração de 4 a 8 semanas (Figura 7).

Considerando o tempo necessário para que o produto comece a agir e considerando a renovação celular da pele, o período de 4 a 8 semanas é considerado aceitável para a avaliação de uma melhora do aspecto das rugas.

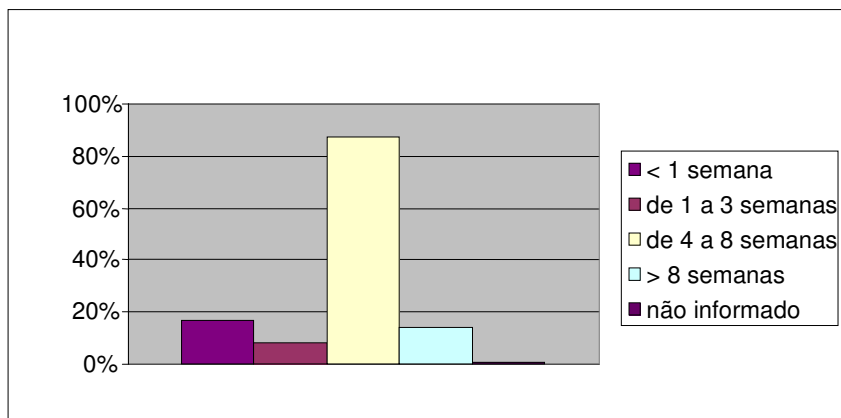


Figura 7: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para rugas registrados pela Anvisa em 2007 segundo a duração dos estudos

Existência de mascaramento e grupo controle

Os resultados encontrados nessa pesquisa mostraram que em um grande número dos estudos clínicos avaliados (39%) não houve nenhum tipo de controle; 14% dos estudos não apresentavam informação sobre mascaramento e/ou controle. Embora alguns relatórios mencionassem que o estudo era mono-cego ou duplo-cego, de acordo com a literatura, isso não se confirma, pois para Pereira (2000), uma avaliação mono-cega é caracterizada quando o indivíduo observado não sabe se pertence ao grupo experimental ou controle. Como na maioria dos estudos avaliados não havia um grupo controle propriamente dito, não se pode afirmar categoricamente que o estudo é cego, segundo o conceito que se depreende da literatura.

De qualquer modo, apesar da ausência de grupo controle concorrente na maioria dos estudos, em muitos deles houve algum tipo de controle, em especial o tipo antes-depois (no qual o indivíduo é controle dele mesmo), conforme descrito abaixo (ver Figura 8):

- Em 47% dos estudos houve controle com o próprio sujeito antes e depois do tratamento. Em parte desses estudos, o controle foi feito comparando-se a área com o produto e uma área não tratada (meia-face ou apenas um antebraço), o que foi descrito nesse trabalho como controle concorrente. Outros controles foram realizados com o uso de réplica de silicone feitas antes e depois do tratamento e comparadas entre si, comparação do aspecto da pele antes e depois do tratamento, comparação dos resultados de medições realizadas com o auxílio de instrumentos antes do início e no final do estudo ou ainda por meio de comparação com um produto placebo aplicado em uma semi-face do sujeito, controle concorrente com o produto testado comparado a outro produto (o uso de um produto placebo foi relatado em apenas 1 estudo). Um tipo de

controle não exclui o outro, ou seja, um mesmo estudo pode ter utilizado mais de um controle ao mesmo tempo.

- 14% dos estudos não informaram a existência de um grupo controle;
- 39% dos estudos não possuíam controle algum.

Na ausência de um grupo controle, perde-se um referencial (padrão) para que se possa afirmar, dentre as alterações observadas, quais se devem ao uso do produto.

Desse modo, o controle “antes-depois” pode evitar resultados falsos positivos, ao eliminar interferências durante o tratamento, como melhora do estado emocional do sujeito ou na sua alimentação ou alterações no clima, que podem levar a resultados que não necessariamente decorreram do uso do produto.

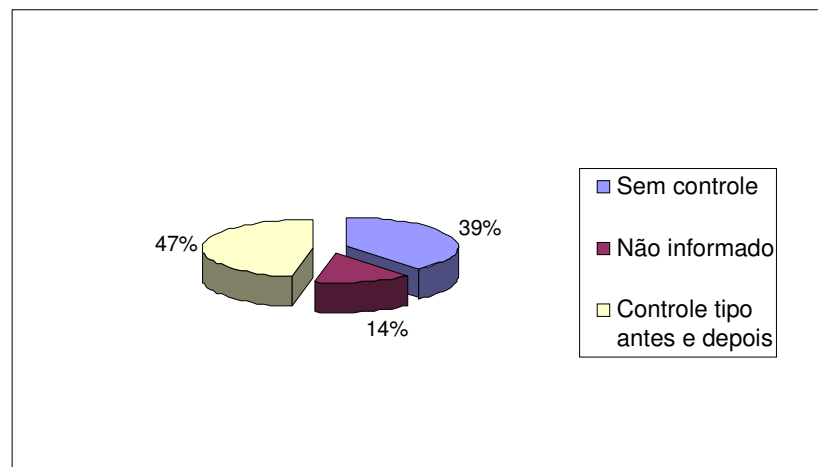


Figura 8: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para rugas registrados pela Anvisa em 2007 que apresentaram algum tipo de controle

Significância e Análise Estatística

Observou-se que em 84 estudos (57%) foram informadas significância e análise estatística (Figura 9). Observou-se também que na grande maioria dos estudos que citaram significância estatística, esta foi de 5%.

Dentre os estudos de eficácia que não apresentaram e/ou não informaram análise e significância estatística, inferem-se três situações:

- Os estudos realmente não apresentam análise e significância estatística. Nestes casos, o responsável pelo estudo não considera o acaso como responsável pelos resultados, ou seja, todas as observações de melhora das rugas devem-se exclusivamente ao uso do produto. Esta situação não é plausível porque existem vários fatores que promovem a melhora das rugas.

- As análises estatísticas foram realizadas, mas forneceram dados que não sustentam uma melhora das rugas devido ao uso do produto. Nestes casos, a instituição pode ter agido de má-fé.
- As análises estatísticas foram realizadas, fornecendo dados que sustentam uma melhora das rugas, mas a empresa não informou. Isto ocorre porque as empresas detentoras dos registros focalizam os resultados e as conclusões dos estudos realizados com os seus produtos, ou seja, não relatam a análise estatística, talvez porque não há obrigatoriedade imposta pela Anvisa.

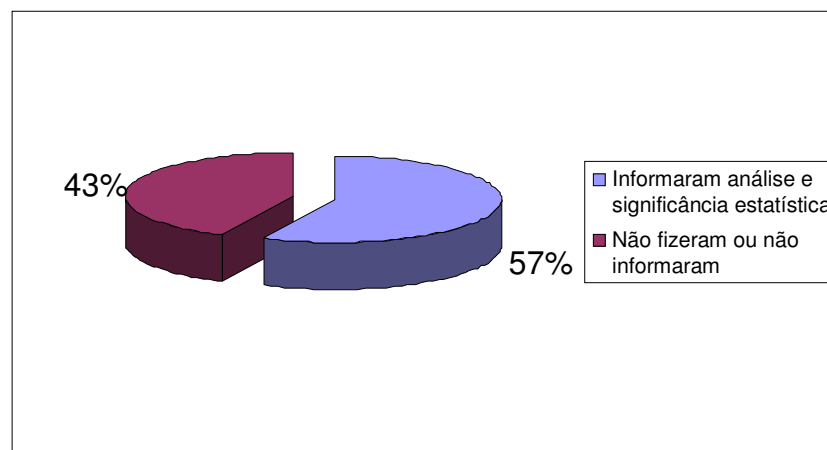


Figura 9: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para rugas registrados pela Anvisa em 2007 que apresentaram análise e significância estatística

Instrumentos de Aferição

Nos estudos avaliados, foram descritos vários instrumentos utilizados para aferir a redução das rugas ou sinais de expressão. Dentre os instrumentos citados nos estudos, têm-se impressões de silicone, corneômetros, fotografias, cutômetros, dermo-torquímetros, entre outros. Estes instrumentos não foram detalhados neste trabalho.

Foi verificado que em mais da metade dos estudos (62%) foram utilizados instrumentos para aferição (Figura 10). O uso de instrumentos de aferição confere mais objetividade aos estudos e foi avaliado como um ponto positivo, uma vez que a avaliação dos efeitos produzidos pelo produto durante o estudo não foram baseadas apenas na observação do médico ou na auto-avaliação. Existem casos em que um mesmo estudo utilizou mais de um instrumento.

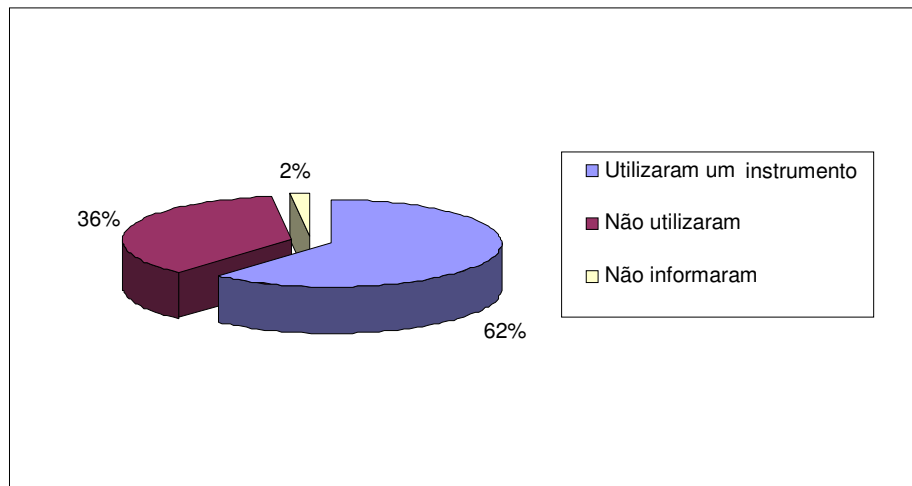


Figura 10: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para rugas registrados pela Anvisa em 2007 que utilizaram instrumentos de aferição

Sujeitos com 40 anos ou mais

A pesquisa revelou que na maioria dos estudos (88%) a idade dos sujeitos da pesquisa era maior que 40 anos (Figura 11). Para estudos que buscam comprovar eficácia para rugas isso é muito importante uma vez que, como já citado anteriormente, a literatura mostra que as rugas são marcadamente mais visíveis a partir dos 40 anos de idade.

No caso de estudos realizados em uma população com menos de 40 anos de idade, eles seriam pouco representativos considerando que nesta faixa etária as rugas inexistem, são muito superficiais ou pouco perceptíveis.

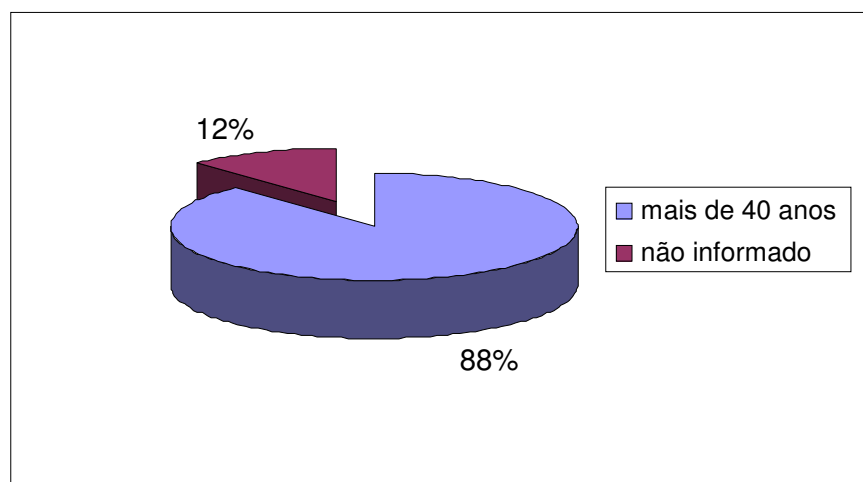


Figura 11: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para rugas registrados pela Anvisa em 2007 segundo a idade dos sujeitos

Avaliação da qualidade dos estudos sobre produtos anti-rugas com base na pontuação atribuída a critérios previamente definidos

Conforme já mencionado anteriormente, foram atribuídos pontos aos critérios abaixo relacionados, com base na importância de cada um para a qualidade dos estudos de eficácia. O valor máximo que cada estudo pode atingir é 11 pontos.

- Avaliação médica – 2 pontos;
- Tamanho da amostra maior ou igual a 25 sujeitos – 2 pontos;
- Duração do estudo maior ou igual a três semanas – 2 pontos;
- Existência de um grupo controle – 2 pontos
- Significância e Análise Estatística – 0,5 ponto;
- Instrumentos de aferição – 2 pontos;
- Sujeitos com mais de 40 anos – 0,5 ponto.

A partir da pontuação empregada, foram estabelecidos intervalos de pontuação, referentes a quatro graus de qualidade dos estudos: boa, média, regular e ruim. Ressalta-se que, conforme já mencionado no item 3.1, a pontuação final foi convertida para uma escala de 0 a 10. Os resultados foram expressos na Figura 11.

- 9,00 - 10 pontos: Boa evidência de eficácia.
- 8,00 - 8,99 pontos: Evidência de eficácia média.
- 6,00 - 7,99: Evidência de eficácia regular.
- menor que 6,00 pontos: Evidência de eficácia ruim.

Dos 146 estudos elegíveis, 32 estudos (22%) apresentaram boa evidência de eficácia, sendo que dentre esses, 21 estudos tiveram pontuação máxima - 10 pontos (escala de 0 a 10) contra 30% de estudos que apresentaram evidência de eficácia ruim, abaixo de 6 pontos.

Observa-se ainda que 18% apresentam evidência de eficácia média e 30% evidência de eficácia regular.

Além disso, foram considerados ruins aqueles produtos que não atingiram 6 pontos, ou seja, mesmo sendo ruim o estudo apresentado ainda cumpriu com alguns critérios.

A partir dos resultados, 70% dos estudos apresentados pelas empresas para comprovar a eficácia anti-rugas de seus produtos foram classificados como bons, médios ou regulares (Figura 12).

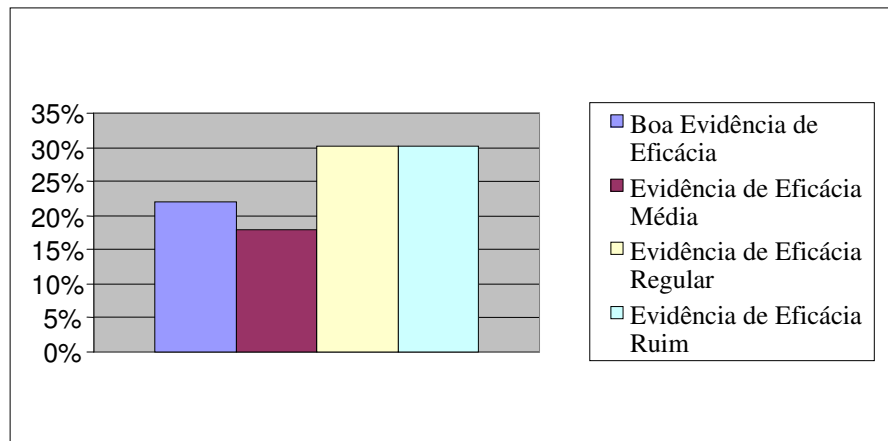


Figura 12: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para rugas registrados pela Anvisa em 2007 segundo a qualidade das evidências

4.2 Produtos para celulite

Foram analisados 71 processos; 26 processos foram excluídos da avaliação por não terem sido apresentados estudos clínicos da atividade anticelulite do produto (Figura 1). Isso se deve ao fato de que tais produtos não reivindicavam na rotulagem o benefício “anticelulite”, mas apenas finalidade de “prevenção de celulite” ou “auxiliar para massagem”.

Portanto, foram analisados **45 estudos** clínicos de eficácia anticelulite, referentes aos 45 processos de produtos anticelulite registrados, sendo 83% dos produtos nacionais.

Do total de estudos clínicos, 71% foram realizados no Brasil: 67% desse total foram realizados em instituições nacionais (Medcin - 43%, Perception - 20%, Evic - 10%, Centro de Estudos Clínicos - 7%, Grupo Khol Médica - 4%, Cepad - 3% e Fisiobelle - 3%), e 4% foram realizados por médicos pesquisadores não vinculados a nenhuma dessas instituições mencionadas. O restante dos estudos, representando 29%, foi realizado no exterior (70% foram realizados na França, 15% em Mônaco e 14% nos Estados Unidos). Depreende-se desses dados que alguns produtos nacionais tiveram estudos realizados no exterior, provavelmente pelo fato de que as empresas são multinacionais: os produtos são fabricados no Brasil, mas sua formulação foi desenvolvida na matriz estrangeira, bem como a realização dos estudos de eficácia. Ao se fazer um paralelo entre o local de realização dos estudos de eficácia de produtos para celulite e de produtos para rugas, é possível notar que a maioria dos estudos (71%) para comprovação do atributo anticelulite foram realizados no Brasil (Figura 13), ao passo que a maior parte (69%) dos estudos para comprovação do atributo anti-rugas foram feitos fora do Brasil (Figura 2). Nesse sentido, percebe-se aparentemente que no Brasil a demanda de produtos anticelulite é maior que no exterior, o que pode ser explicado pelo demasiado culto ao corpo perfeito.

Dados estatísticos demonstram que a mulher brasileira é campeã na busca de um corpo ideal enquanto que, na França, por exemplo, a aparência pessoal é centrada essencialmente na própria roupa (GOLDEMBERG, 2005). Ainda, de acordo com esse autor, o corpo torna-se mais importante do que a roupa, devendo ser exibido, moldado, manipulado, trabalhado.

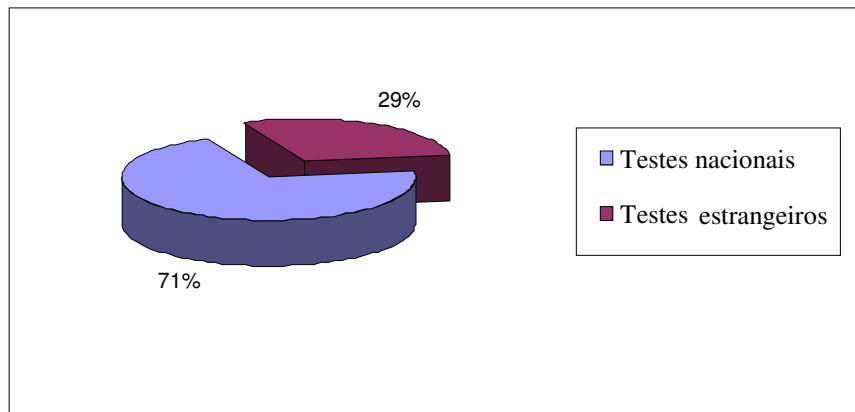


Figura 13: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para celulite registrados pela Anvisa em 2007 segundo local de realização do estudo

Porte da Empresa

Foi constatado que os estudos de eficácia foram feitos em maior quantidade pelas empresas de porte maior (Figura 14), assim como verificado na comprovação de eficácia de produtos anti-rugas. Porém notou-se que no caso de produtos para celulite a distribuição foi um pouco menos concentrada, pois para essa categoria de produto, 37% dos estudos referiam-se a produtos de empresas de grande porte, contra 69% dos estudos na categoria de produtos para rugas (Figura 3).

Novamente, esses dados indicam que empresas de grande e médio porte possuem maior quantidade de produtos anticelulite registrados durante o ano de 2007 quando comparadas com as empresas de menor porte.

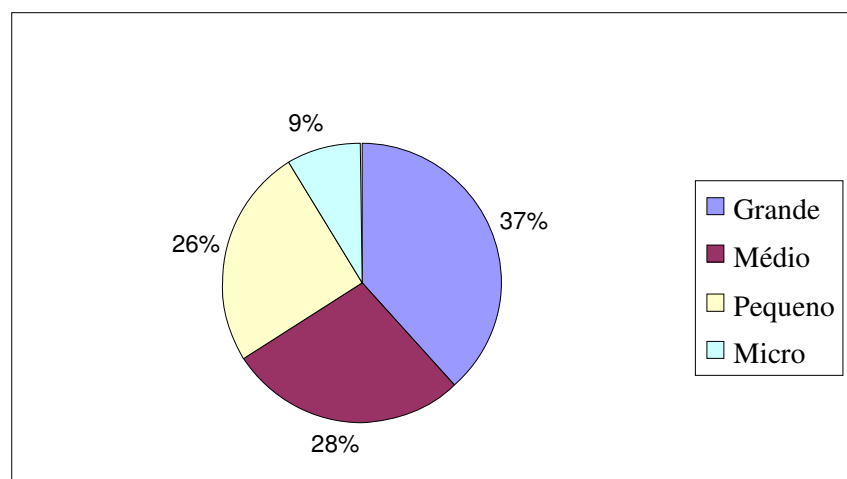


Figura 14: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para celulite registrados pela Anvisa em 2007 segundo o porte da empresa

Tempo de Autorização de Funcionamento da empresa

Assim como nos estudos para comprovação da finalidade anti-rugas, constatou-se que o tempo de autorização de funcionamento de uma empresa não está diretamente vinculado à capacidade de realização de estudos de eficácia (Figura 15).

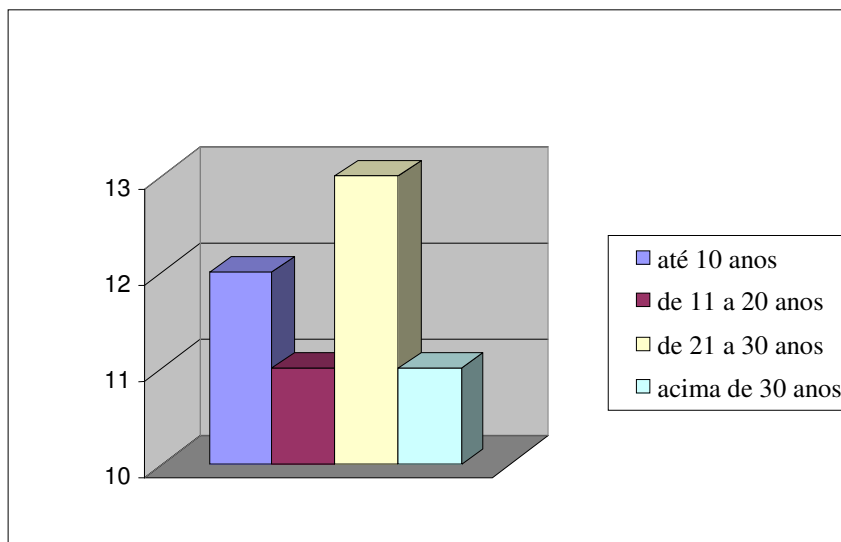


Figura 15: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para celulite registrados pela Anvisa em 2007 segundo tempo (em anos) de funcionamento das empresas

Avaliação Médica

Na Figura 16, observa-se que 66% dos estudos contaram com avaliação médica e auto-avaliação (feita pelos próprios sujeitos do estudo). Em 18% dos estudos houve apenas auto-avaliação, contra 16% de estudos que apresentaram apenas avaliação médica. Ainda que a parcela de estudos com apenas auto-avaliação seja um pouco maior, nota-se que há certo equilíbrio entre a avaliação médica e a auto-avaliação, sendo que esta é predominantemente sensorial.

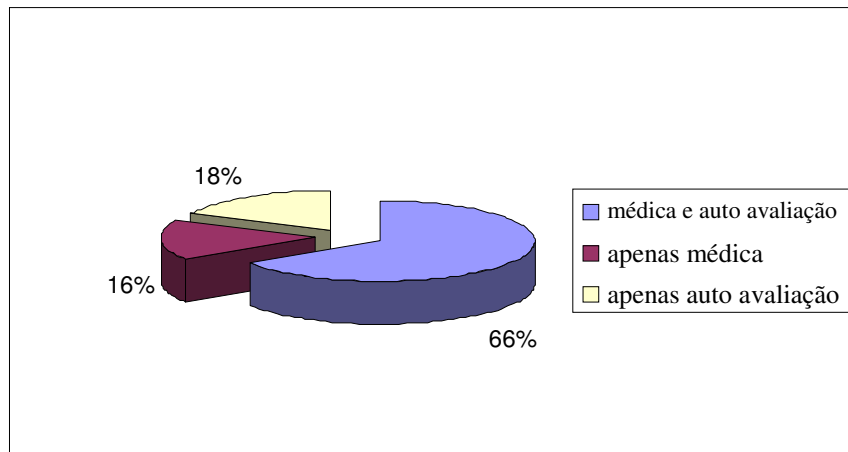


Figura 16: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para celulite registrados pela Anvisa em 2007 segundo Avaliação médica e/ou auto-avaliação

De acordo com Serup (2001), atributos quantitativos (exemplo: reduz 20% das linhas de expressão) devem ser adequadamente mensurados e avaliados por um pesquisador treinado; atributos qualitativos (exemplo: proporciona melhora no aspecto da celulite) podem ser avaliados pelos próprios sujeitos. Desse modo, pode-se verificar que o fato de a maioria dos estudos terem apresentado os dois tipos de avaliações constitui um resultado positivo para a qualidade das evidências, pois caracteriza uma avaliação mais completa.

Tamanho da amostra (precisão)

Em 28 estudos (62%), os painéis foram constituídos por até 40 sujeitos de pesquisa (Figura 17). Apenas três estudos (7%) dos estudos empregaram um tamanho de amostra maior que 71 sujeitos.

Assim como nos produtos para as rugas, o tamanho amostral pouco comprometeu o poder estatístico (precisão) dos estudos de produtos para celulite que apresentaram resultados com significância estatística.

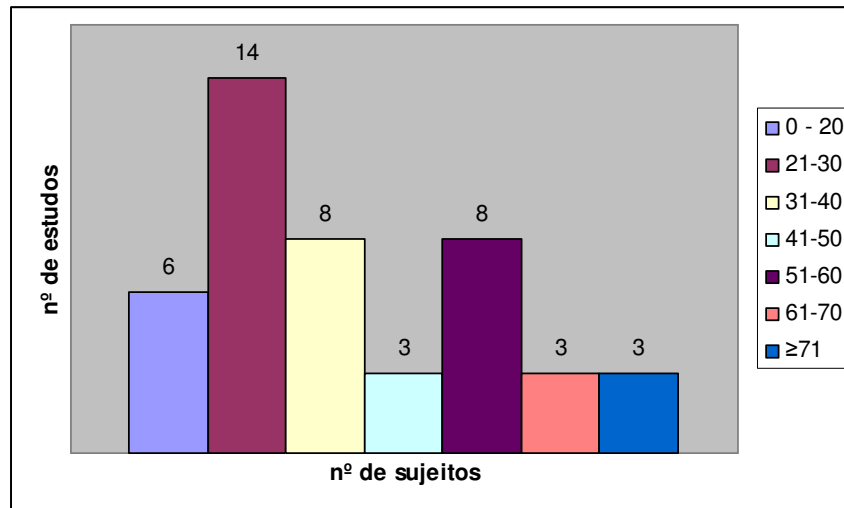


Figura 17: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para celulite registrados pela Anvisa em 2007 segundo o número de sujeitos

Duração do Estudo

A maior parte dos estudos teve duração entre 15 e 30 dias (Figura 18).

Considerando o tempo necessário para que tenha início o efeito do produto e considerando a renovação celular da pele, o período entre 15 e 30 dias poderia ser considerado insuficiente para comprovar a eficácia de um produto para celulite. Por outro lado, em todos os estudos realizados houve relato de melhora dentro deste intervalo de tempo.

Acredita-se que o entusiasmo pelos efeitos e a pressão por parte dos consumidores por resultados mais rápidos influencie na escolha deste período para a realização dos estudos.

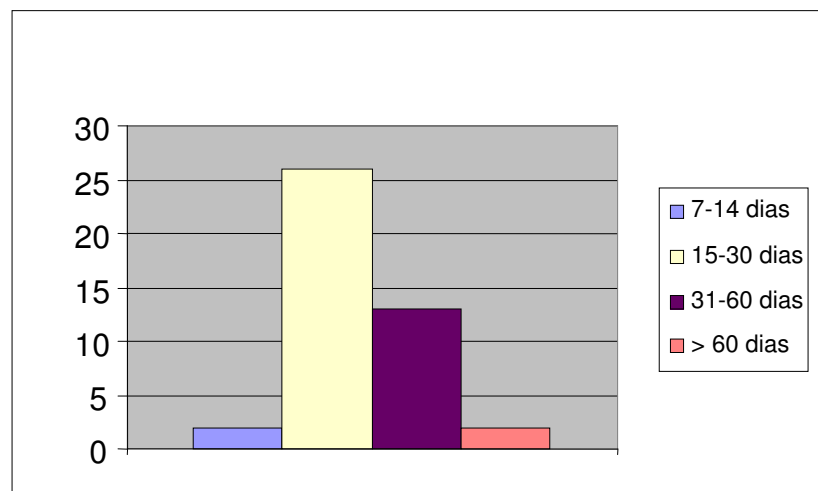


Figura 18: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para celulite registrados pela Anvisa em 2007 segundo a duração dos estudos

Existência de grupo-controle:

Em apenas 2% dos estudos (Figura 19) não existia a informação sobre a existência de grupo controle. Ressalta-se aqui a marcante diferença entres os estudos realizados nos produtos anti-rugas, onde 53% deles não informaram se houve grupo controle ou realmente não houve grupo controle.

Em 4% dos estudos foi utilizado placebo (metade dos sujeitos não recebeu tratamento). Neste caso a empresa conseguiu observar uma melhora na celulite dos sujeitos que receberam o seu produto frente à mesma formulação sem alguns ingredientes. Este tipo de teste não é muito disseminado porque há a probabilidade de que a melhora não seja perceptível apenas nos sujeitos com o produto alvo do teste, mas também nos sujeitos que utilizaram o produto considerado “placebo”.

Em 20% dos testes houve relato de que uma das partes do corpo serviu como padrão (pernas, coxas), ou seja, uma parte do corpo não recebeu o produto. Este tipo de controle foi classificado nesse trabalho como uma espécie de controle do tipo concorrente, assim como nos produtos anti-rugas.

As demais formas de controle utilizadas foram: avaliações (clínica, percepção dos sujeitos e medidas antropométricas) antes e após a intervenção no mesmo sujeito.

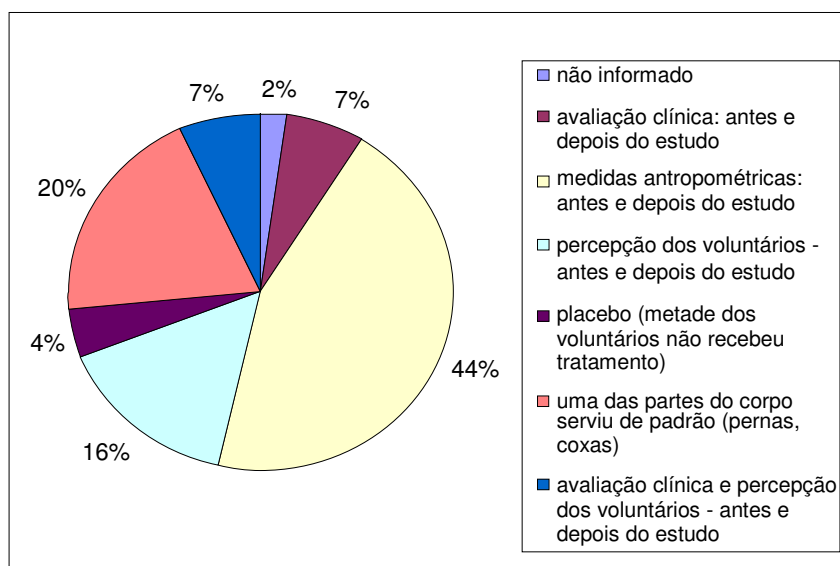


Figura 19: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para celulite registrados pela Anvisa em 2007 de acordo com a presença ou não de controle

Significância e Análise Estatística:

Na grande maioria dos estudos foi realizada análise estatística, com presença de nível de significância $<0,05$ (Figura 20). Nos estudos dos produtos para celulite apenas 4% não apresentaram análise e significância estatística. Novamente ressalta-se aqui o contraste desses estudos com aqueles realizados nos produtos anti-rugas, onde 57% deles não fizeram ou não informaram a realização de análises estatísticas.

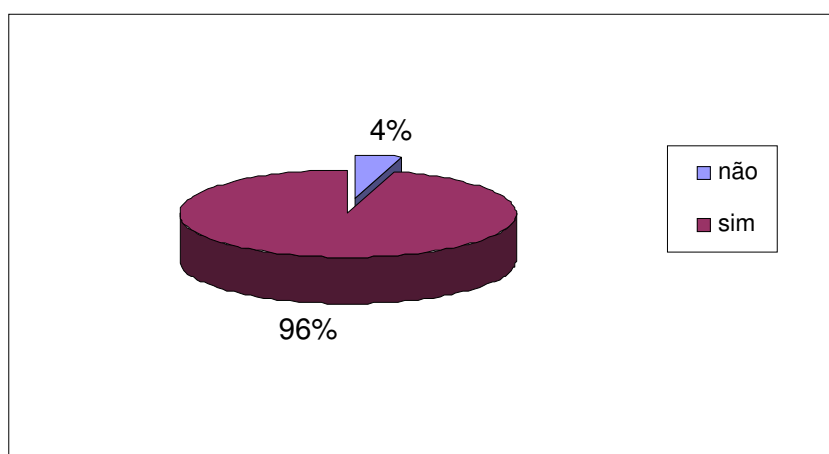


Figura 20: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para celulite registrados pela Anvisa em 2007 que apresentaram análise e significância estatística

Instrumentos de Aferição:

Foram utilizados vários instrumentos e/ou métodos para aferir a mudança nos sinais relacionados à celulite. Estes instrumentos não foram detalhados neste trabalho. Conforme é possível verificar na Figura 21, em 28% dos estudos não foi utilizado instrumento algum; nesse caso, a avaliação da mudança dos sinais relacionados à celulite foi feita a olho nu pelo médico responsável pelo estudo ou apenas pelos próprios sujeitos.

Em 72% dos estudos em produtos para celulite houve uso de algum instrumento; nesse parâmetro, os resultados mostraram-se semelhantes em ambas as categorias de produtos, pois para os estudos de produtos anti-rugas, 62% dos estudos tiveram o auxílio de um instrumento de medição.

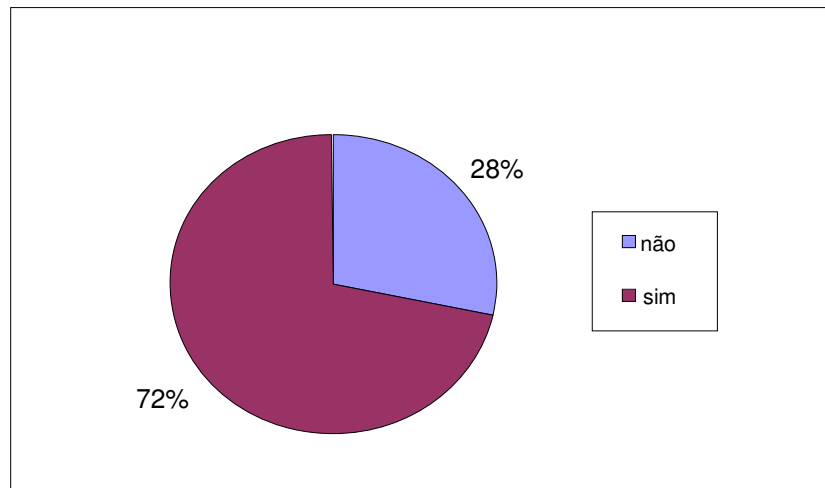


Figura 21: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para celulite registrados pela Anvisa em 2007 conforme o uso ou não de instrumentos de aferição

Idade dos sujeitos:

A faixa etária de sujeitos entre 18 e 40 ou 45 anos de idade prevaleceu nos estudos. Em apenas 16% dos estudos houve a participação de sujeitos com idade igual ou superior a 60 anos (Figura 22).

Os estudos que incluem sujeitos com mais de 60 anos são aqueles em que também foram selecionados voluntários com idades bem inferiores, 18 e 25 anos. Isto reflete uma preocupação com os consumidores desta faixa etária.

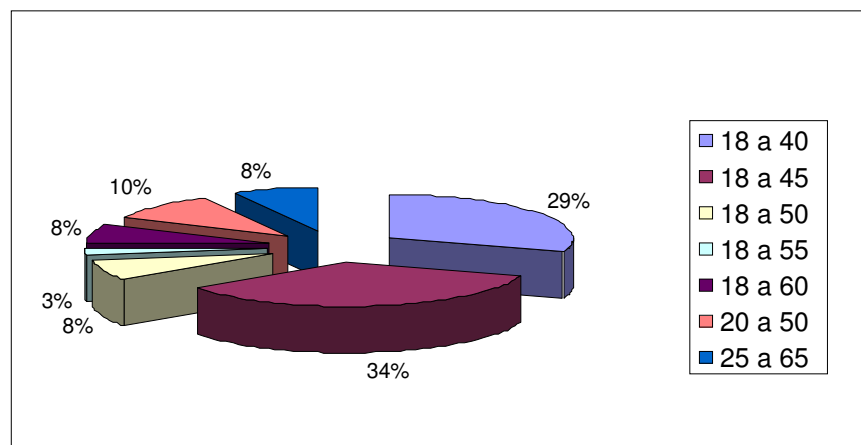


Figura 22: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para celulite registrados pela Anvisa em 2007 de acordo com a faixa etária (em anos) dos sujeitos de pesquisa

Avaliação da qualidade dos estudos sobre produtos para celulite com base na pontuação atribuída a critérios previamente definidos

Assim como os produtos anti-rugas, os produtos para celulite foram avaliados da mesma maneira e seguindo o mesmo critério de pontuação.

Dos 45 testes elegíveis para estudo, 21 (47%) tiveram uma boa evidência de eficácia, o que constitui um resultado bastante satisfatório (Figura 23). Ao se comparar o resultado geral da qualidade das evidências de eficácia dos estudos dos produtos para celulite com o resultado dos estudos de produtos anti-rugas, percebeu-se uma marcante superioridade da qualidade dos estudos daqueles produtos, pois 54% deles apresentaram boa ou média qualidade das evidências contra 40% dos estudos de produtos anti-rugas.

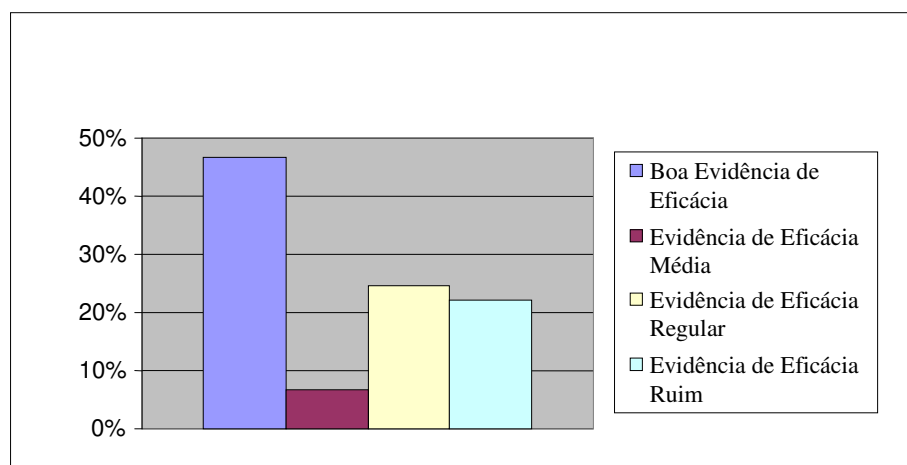


Figura 23: Distribuição dos estudos de eficácia de produtos para celulite registrados pela Anvisa em 2007 segundo a qualidade das evidências

É possível inferir, a partir dos resultados obtidos para estudos de produtos anticelulite e anti-rugas, que os estudos realizados no Brasil apresentaram uma qualidade superior àqueles realizados no exterior, uma vez que a maioria dos estudos destinados a comprovar o atributo “anti-rugas” foram realizados fora do Brasil, enquanto que a maior parte dos estudos de eficácia para comprovação do atributo “anti-celulite” foram realizados em instituições nacionais. Um fator que pode ter contribuído para essa diferença é o fato de que 38% dos estudos de eficácia de produtos para celulite foram conduzidos em instituições da Reblas, ao passo que somente 16% dos estudos para comprovação do atributo “anti-rugas” foram realizados em instituições credenciadas pela Reblas.

Foi constatado também que outros fatores contribuíram para a melhor avaliação dos estudos de eficácia anticelulite. Em apenas 4% desses estudos não constava a análise estatística, ao passo que em 47% dos estudos de produtos anti-rugas não foi informada ou não

foi realizada análise estatística. Outro ponto ainda mais marcante é a diferença com relação ao controle do estudo: em 53% dos estudos sobre produtos para rugas não havia grupo controle, ou esta informação não constava no estudo, enquanto somente 2% dos estudos de produtos anticelulite não utilizaram nenhum tipo de controle, o que demonstra que nesses últimos estudos houve uma preocupação maior para controlar se os resultados obtidos durante o estudo podiam ser atribuídos ao uso do produto. Além disso, destaca-se o fato de que o efeito dos produtos anticelulite é de mais fácil mensuração.

5 CONCLUSÃO E RECOMENDAÇÕES

De forma geral, quanto aos critérios avaliados, os estudos de eficácia apresentaram validade interna questionável, sobretudo com relação aos estudos de produtos anti-rugas; nesses estudos, critérios como análise e significância estatística, além de controle e mascaramento precários, não foram tratados com a seriedade devida. Em alguns casos, não foi feita análise estatística; em outros, não foi possível saber se houve essa análise, ou se dados negativos foram mascarados. Adicionalmente, as empresas não informaram a maneira como foi administrado o produto a fim de que fosse possível identificar se houve ou não mascaramento e como este foi conduzido, para os casos positivos.

Além disso, a validade externa dos estudos também pode ser considerada limitada, principalmente pela falta de informações sobre a forma de seleção da população de estudo. As instituições responsáveis pelos testes não costumam informar onde e como recrutam os seus voluntários. Outro ponto questionável é a preponderância de estudos de eficácia anti-rugas realizados no exterior; ou seja, não fica evidente, nos próprios estudos, que os resultados obtidos são aplicáveis aos consumidores de cosméticos no Brasil.

Nas avaliações estudadas foram observados vários critérios e sete deles foram utilizados para uma avaliação da evidência da eficácia. Considera-se que os critérios selecionados tornaram a avaliação bastante rigorosa e aquelas avaliações que tiveram notas máximas e notas altas foram avaliações conduzidas com eficiência.

Ressalta-se ainda que os critérios escolhidos para a avaliação dos estudos, assim como a pontuação atribuída a eles, foram inovadores. Não foi encontrado nenhum trabalho como este para produtos cosméticos, sendo que este foi uma adaptação da bibliografia disponível relacionada ao tema de medicamentos.

Os sinais de celulite e rugas são difíceis de serem avaliados. Os estudos para medir as melhoras nos sinais destas desordens geralmente envolvem a auto-avaliação do painel analisado. Isto cria um dilema porque, por um lado, os médicos analisam clinicamente os sinais de melhora e por outro lado, os sujeitos se envolvem “sentimentalmente” com os dados obtidos, principalmente por se tratar de desordens relacionadas à auto-imagem.

É importante observar que cada pessoa que procura cuidados cosméticos é um ser único, apesar de possuir características similares a diversos outros usuários de produtos

cosméticos. Evidências obtidas por estudos clínicos ajudam a concluir sobre a eficácia dos produtos, mas não podem ser desvinculadas da experiência clínica e científica.

Não é tarefa simples traçar um roteiro (*check-list*) dos itens que uma avaliação de eficácia de produtos cosméticos deve ter. De qualquer forma, um estudo de eficácia, para ser considerado de qualidade, deve preencher alguns requisitos básicos:

1. O estudo deve conter avaliação por profissional médico, já que seres humanos são sujeitos do estudo;
2. O tamanho da amostra deve possuir um tamanho considerável de, pelo menos, 25 sujeitos;
3. Deve ser descrito o modo de uso do produto detalhadamente;
4. A existência de grupo controle (concorrente ou não) é importante para o estudo, uma vez que é necessário haver uma referência de comparação para que se possa avaliar se os efeitos observados durante o estudo devem-se, de fato, ao produto testado. É válido ressaltar que o uso do placebo, em estudos de eficácia de produtos cosméticos, não é o modelo de controle mais aplicável, já que é muito difícil dispor de um produto cosmético placebo que não apresente nenhum efeito sobre a pele. A eficácia de um cosmético é conferida pela sinergia entre todos os ingredientes da fórmula, e não por ingrediente apenas;
5. Instrumentos de medição são ferramentas úteis para proporcionar maior precisão na aferição dos resultados, principalmente no que se refere a atributos quantitativos.
6. Estudos de produtos anti-rugas devem apresentar sujeitos com idade igual ou superior a 40 anos, uma vez que a partir dessa faixa etária as rugas começam a ficar mais visíveis e marcantes. O envelhecimento também é fator que influencia negativamente no tratamento cosmético anticelulite; no entanto, nesse caso, é fundamental que os sujeitos desses estudos possuam sinais clínicos relacionados à celulite;
7. O estudo deve ser analisado estatisticamente. Deve ser determinado também um valor de significância estatística, a fim de indicar que o resultado obtido no estudo não tenha sido obtido devido a erro aleatório;
8. A conclusão do estudo deve trazer, de forma clara, quais resultados podem ser atribuídos ao uso do produto.

Dessa forma, a lista acima indicada não esgota a possibilidade de que sejam elencados outros itens também necessários para a correta avaliação de estudos de eficácia de produtos cosméticos. Todavia, consideramos que a qualidade desses estudos pode ser aprimorada, na medida em que requisitos mínimos discutidos nesse trabalho sejam levados em consideração.

REFERÊNCIAS

BERKOW, Robert. Infecções da pele e do tecido subcutâneo. In: **Manual Merck de Informação Médica**: Saúde Para a Família. Barueri: Manole, 2002. cap. 174. Disponível em: <[http://www.msd-brazil.com/msdbrazil/patients/manual Merck/ mmsec17_174.html](http://www.msd-brazil.com/msdbrazil/patients/manual_Merck/mmsec17_174.html)>. Acesso em: 09 abr. 2009.

BRAND, V.C. **Avaliação de rugas cutâneas da região periorbital baseada em processamento digital de imagens**. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2007.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 237, de 22 de agosto de 2002. Aprova Regulamento Técnico Sobre Protetores Solares em Cosméticos. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=18298 &mode=PRINT_VERSION>. Acesso em: 07 abr. 2009.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 211, de 14 de julho de 2005. Ficam estabelecidas a Definição e a Classificação de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, conforme Anexos I e II desta Resolução. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=17882 &word>>. Acesso em: 11 out. 2007.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 222, de 28 de dezembro de 2006. Dispõe sobre os procedimentos de petição e arrecadação eletrônica no âmbito da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA e de suas Coordenações Estaduais e Municipais de Vigilância Sanitária e dá outras providências. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=25458&word=>>. Acesso em: 09 set. 2008.

_____. Decreto nº. 79.094, de 05 de janeiro de 1977. Regulamenta a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneantes e outros. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=9331>>. Acesso em: 11 out. 2007.

_____. Decreto nº. 83.239, de 06 de março de 1979. Altera o Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977, que regulamenta a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Disponível em: <<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=266>>. Acesso em: 11 out. 2007.

_____. Guia para avaliação de segurança de produtos cosméticos. Brasília, DF: Anvisa, 2003. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/guia/index.htm>>. Acesso em 07 abr. 2009.

_____. Lei nº. 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=16615&word>>. Acesso em: 11 out. 2007.

_____. Lei nº 8.078, de 11 de setembro de 1990. Dispõe sobre a proteção do consumidor e dá outras providências. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L8078.htm>. Acesso em: 11 out. 2007.

_____. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L9782.htm>. Acesso em: 09 set. 2008.

_____. Lei nº 9.841, de 05 de outubro de 1999. Institui o Estatuto da Microempresa e da Empresa de Pequeno Porte, dispondo sobre o tratamento jurídico diferenciado, simplificado e favorecido previsto nos arts. 170 e 179 da Constituição Federal. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L9841.htm>. Acesso em: 09 set. 2008.

_____. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996. Estabelece os requisitos para realização de pesquisa clínica de produtos para saúde utilizando seres humanos. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=663&word=>>>. Acesso em: 12 abr. 2009.

CAPANEMA, L. X. L.; *et al.* **Panorama da indústria de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos**. Rio de Janeiro: BNDES Setorial, 2007. p. 131-156. Disponível em: <<http://www.bndes.gov.br/conhecimento/bnset/set2505.pdf>>

CHORILLI, M.; *et al.* Avaliação histológica da pele após exposição à gel acrescido de hialuronidase associado ou não a ultra-som. **Latin American Journal of Pharmacy**. v. 26, n. 1, p. 26-30, 2007.

CIPORKIN, H.; PASCHOAL, L. H. **Atualização terapêutica e fisiopatogênica da lipodistrofia ginóide**. São Paulo: Santos, 1992.

COLIPA (The European Cosmetics Association). **Guidelines for the evaluation of the efficacy of cosmetic products**, 2001. Disponível em: <<http://www.colipa.com/site/index.cfm?SID=15588&OBJ=28455&back=1>>. Acesso em: 11 out. 2007.

DÂNGELO, J.G.; FATTINI, C. A. **Anatomia humana sistêmica e segmentar**. 2. ed. Rio de Janeiro: Atheneu. 1997. p. 101-102.

ELSNER, P.; MERK, H. F.; MAIBACH, H.I. **Cosmetics: Controlled efficacy studies and regulation**. Berlim: Springer, 1999.

GOMES, I. M. A. M. O simulacro da ciência na venda de produtos e serviços. **Comunicação, Mídia e Consumo**, v.3, n. 8, p.147-167, 2006.

GOLDENBERG, M. Gênero e corpo na cultura brasileira. **Psicologia clínica**, v.17, n.2, p. 65-80, 2005.

GOLDMAN, M. P; *et al.* **Cellulite: Pathophysiology and treatment.** New York: Taylor & Francis Group, 2006.

GRAVENA, B.P. **Massagem de drenagem linfática no tratamento do fibro edema gelóide em mulheres jovens.** Trabalho de Conclusão do Curso de Fisioterapia - Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, 2004. Disponível em: <http://www.unioeste.br/projetos/elrf/monografias/2004-1/tcc/pdf/beatriz.PDF>>. Acesso em: 11 out. 2007.

GUIRRO, E; GUIRRO, R. **Fisioterapia dermatofuncional.** 3. ed. Barueri: Manole, 2002.

GUTERRES, S. S.; SCHMALTZ, C.; SANTOS, J.V. Nanocápsulas como uma tendência promissora na área cosmética: a imensa potencialidade deste pequeno grande recurso. **Infarma**, v.16, n. 13-14, p. 80-84, 2005.

HORIBE, E. K. **Estética e clínica cirúrgica.** Rio de Janeiro: Revinter, 2000.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica.** 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995.

LEITE, R. G. **Fisioterapia dermatofuncional: uma área em observação.** Disponível em <<http://www.fisioterapia.com.br>>. Acesso em: 20 dez. 2007.

NASCIMENTO, L. V. Técnicas de preenchimento cutâneo. **Anais Brasileiros de Dermatologia.** v.74, n.1, p.5-10, 1999.

NOBRE, M. R. C. ; *et al.* A prática clínica baseada em evidências: parte III – Avaliação clínica das informações de pesquisas clínicas. **Revista da Associação Médica Brasileira.** v.50, n. 2, p. 221-228, 2004.

OLIVEIRA, G.G.; *et al.* **Ensaio Clínicos: princípios e prática.** Brasília: Anvisa, 2006.

ORÍÁ R.B., *et al.* Estudo das alterações relacionadas com a idade na pele humana, utilizando métodos de histo-morfometria e autofluorescência. **Anais brasileiros de Dermatologia.** v.78, n.4, p.425-434, 2003.

PEREIRA, M. G. **Epidemiologia: teoria e prática.** 3. reimpr. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

RODRIGUEZ, R.R.; SANCHÉZ, T.S.; CÓRDOBA S. Photodynamic photorejuvenation. **Dermatology and surgery.** v.28, n.8, p.743-744, 2002.

ROUQUAYROL, M. Z; ALMEIDA Filho, N. **Epidemiologia e Saúde,** 6. ed. Rio de Janeiro: Médica e Científica, 2003.

SERUP J; Danish Environmental Protection Agency, Ministry of Environment and Energy. **Efficacy testing of cosmetic products**. A proposal to the European Community by the Danish Environmental Protection Agency, Ministry of Environment and Energy. Skin Research and Technology 2001; 7: 141-151.

SCHWINDT, D. A.; MAIBACH, H. I. **Cutaneous biometrics**. New York: Springer, 2000.

VELASCO, M.V.R.; et al. Rejuvenescimento da pele por peeling químico: enfoque no peeling de fenol. **Anais brasileiros de dermatologia**. v.79, n.1, p.91-99, 2004.

WAGGONER, W.C. **Clinical safety and efficacy testing of cosmetics**. New York: Marcel Dekker, 1990. (Cosmetic Science and Technology Series. v 8).

WEIMANN, L. **Análise da eficácia do ultra-som terapêutico na redução do fibro edema gelóide**. Trabalho de Conclusão do Curso de Fisioterapia - Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, 2004. Disponível em: < <http://www.unioeste.br/projetos/elrf/monografias/2004-1/tcc/pdf/luciane.PDF>> Acesso em: 10 ago. 2008.