

PARECER Nº 13/2024/SEI/GGCOS/DIRE3/ANVISA

Processo nº 25351.903963/2022-21

Interessado: Gerência-Geral de Cosméticos e Saneantes (GGCOS)
Assunto: Avaliação de Segurança da Substância Monoetilenoglicol - Nomenclatura Internacional de Ingrediente Cosmético (INCI): Glycol (CAS 107-21-1)

Definição da segurança de uso da substância Monoetilenoglicol – INCI: Glycol (CAS 107-21-1) em produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, especialmente em produtos que entram em contato com a mucosa bucal

1. Relatório

A Gerência de Hemo e Biovigilância e Vigilância Pós-Uso de Alimentos, Cosméticos e Produtos Saneantes (GHBIO) da Anvisa foi comunicada em 05/09/2022 pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - MAPA, de investigação envolvendo intoxicação e óbito de animais de companhia após ingestão de petiscos próprios para alimentação animal que apresentaram contaminação do ingrediente Propilenoglicol com Etilenoglicol.

A Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Alimentos, Saneantes e Cosméticos da Anvisa abriu dossier de investigação, inicialmente para apurar se há risco para a saúde humana e, caso necessário, tomar as medidas sanitárias cabíveis; visto ser imprescindível a verificação da rastreabilidade dos insumos contaminados, para avaliar se o produto foi utilizado por empresa do setor de alimentos de uso humano.

No que se refere a Cosmetovigilância, a GHBIO informou que até o momento, de acordo com consulta à base de dados de notificações (NOTIVISA), não foi identificada qualquer notificação de suspeita de evento adverso que possa ensejar relação com a absorção do ingrediente por humanos.

Entre os efeitos adversos à saúde humana, o Monoetilenoglicol (CAS 107-21-1), ou também 1,2-Dihidroxietano; 1,2-Etanodiol; Etileno diidratado ou simplesmente Etilenoglicol é uma substância prejudicial ou fatal se ingerido; prejudicial se inalado ou absorvido pela pele e ainda pode causar irritação na pele, nos olhos e no trato respiratório. Afeta todo o Sistema Nervoso Central (SNC), se inalado ou ingerido, podendo causar sintomas de depressão do SNC, edema pulmonar, danos aos rins (diminui o volume da urina e causa acidose metabólica) e ao fígado. Pode causar irritação a todas as vias de exposição. Possível risco de defeitos congênitos. Sendo assim, não deve ser usado na fabricação de alimentos ou produtos farmacêuticos, nos quais o etileno glicol (mono, di, tri) possa ser ingerido.

Quanto a utilização das substâncias mencionadas no caso em tela, em pesquisa no sítio eletrônico Cosing da Comunidade Europeia, observa-se que o Propilenoglicol ou Propylene glycol (CAS 57-55-6) é uma substância permitida e utilizada em Cosméticos, Produtos de Higiene Pessoal e Perfumes como agente umectante, condicionante, solvente e controlador de viscosidade e que o Monoetilenoglicol ou Glycol (CAS 107-21-1) também é permitido e utilizado em Cosméticos, Produtos de Higiene Pessoal e Perfumes como agente umectante, solvente e controlador de viscosidade.

O uso do ingrediente em formulações de 'cosméticos' em mucosa bucal, como produtos de higiene bucal, que eventual e indevida ou accidentalmente possam ser ingeridos, pode representar risco e deve ser cauteloso.

Após a ciência do caso específico, a Coordenação de

Cosméticos (CCOSM) realizou levantamento para identificar os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes regularizados nessa Anvisa que possuem a substância Monoetilenoglicol, cuja nomenclatura *International Nomenclature of Cosmetic Ingredients* (INCI) é Glycol (CAS 107-21-1) em sua formulação. Conforme o levantamento realizado, não foram identificados produtos regularizados em Grupo de Produto relacionado à "higiene bucal".

Informa-se que não existe regulamento sanitário que defina restrição explícita de função, local de uso ou concentração de uso para essa substância, em produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. Entretanto, é importante ressaltar que o titular da regularização do produto deve possuir dados comprobatórios que atestem a qualidade, a segurança e a eficácia de seus produtos além de garantir que o produto não constitui risco à saúde quando utilizado em conformidade com as instruções de uso e demais medidas constantes da embalagem de venda do produto durante o seu período de validade, conforme Art. 5. da RDC 752, de 2022 (BRASIL, 2022). Logo, a empresa também deve garantir a segurança de uso de substâncias que não tenham restrições explícitas na regulamentação.

Além disso, não foram identificadas restrições para essa substância na base de dados da Comissão Europeia, *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos e *Cosmetic Ingredient Review* (CIR) dos Estados Unidos.

Dessa forma, a GGCOS solicitou o auxílio da Câmara Técnica de Cosméticos para:

- Levantar dados técnico-científicos da segurança de uso da substância Glycol (CAS 107-21-1) em produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, especialmente em categorias de produtos que entram em contato com a mucosa bucal;

- Informar a necessidade de estabelecer restrições para esse ingrediente.

2. Análise

As substâncias de interesse da análise em questão estão listadas na Tabela 1, com suas nomenclaturas INCI, sinônimos e número CAS.

Tabela 1: Substâncias químicas de interesse na presente análise com nomenclatura INCI, sinônimos e número CAS.

Nomenclatura INCI	Sinônimos	Número CAS
Glycol	Etilenoglicol Monoetilenoglicol 1,2-Etanodiol 2-Hidroxietanol	107-21-1
Diethylene glycol	Dietilenoglicol Diglycol 2,2'-Oxidietanol 2,2'-Oxibisetanol	111-46-6
Glycerin	Glicerina Glicerol Propano-1,2,3-triol	56-81-5

O glycol é o constituinte de menor peso molecular do grupo dos etileno glicóis, que consiste de uma série de oligômeros orgânicos lineares de unidades crescentes de oxietileno representados pela estrutura genérica molecular HO(CH₂CH₂O)_nH. À temperatura ambiente, os etileno glicóis são líquidos com baixa pressão de vapor e totalmente solúveis em água. Esses compostos são amplamente utilizados em diversas indústrias, uma vez que são empregados na síntese de resinas de poliéster, filmes, solventes e intermediários químicos. O perfil de toxicidade do glycol e de outros membros do grupo dos etileno glicóis já foi extensivamente avaliado por diferentes organizações. Dada a semelhança estrutural e de propriedades físico-químicas, o glycol (etilenoglicol), dietilenoglicol, trietilenoglicol, tetraetilenoglicol e pentaetilenoglicol podem ser

classificados como parte de um mesmo grupo. Sabe-se que o aumento de unidades de oxetileno reduz significativamente a absorção após a ingestão dessas substâncias, de modo a se observar uma relação inversamente proporcional entre o peso molecular e a toxicidade (ASTDR, 2010; OECD, 2009).

O glycol é amplamente e rapidamente absorvido após exposição por via oral e inalatória, mas não por via dérmica. A sua principal via de biotransformação é a oxidação para ácidos mono e dicarboxílicos. A toxicidade aguda do glycol tanto em roedores quanto em humanos se caracteriza por uma fase inicial de depressão do sistema nervoso central, seguida de acidose metabólica e comprometimento cardiovascular que, se não tratado, pode ser fatal. A formação de metabólitos como ácido glicólico e oxalatos é responsável pela nefrotoxicidade associada à exposição especificamente ao glycol e dietilenoglicol. Efeitos embriotóxicos foram observados em roedores, também como consequência da formação desses metabólitos, entretanto foram considerados espécie-específicos, já que não foram observados em coelhos e não são considerados relevantes nos níveis de exposição esperados em humanos. O glycol não provocou efeitos relevantes sobre o desenvolvimento ou a fertilidade em animais. O glycol também não é considerado genotóxico ou carcinogênico. Do ponto de vista de efeitos locais, o glycol provocou irritação fraca e reversível da pele em coelhos e humanos e é considerado um irritante fraco dos olhos com base em dados de estudos em coelhos. O glycol não foi classificado como sensibilizante cutâneo pelo teste de maximização em cobaias, e de acordo com dados clínicos, o glycol tem um baixo potencial de causar sensibilização cutânea em humanos (FOWLES et al., 2017; PHE, 2015; WHO, 2002).

A principal preocupação com a saúde humana em decorrência da exposição ao glycol diz respeito à ingestão, tendo em vista a sua toxicidade aguda bem documentada. De fato, a ocorrência de envenenamento por glycol é considerada relativamente comum em todo o mundo, com milhares de casos registrados anualmente nos Estados Unidos. Os seres humanos parecem mais sensíveis aos efeitos agudos do glycol e dietilenoglicol do que animais em estudos experimentais. As doses letais reportadas do glycol em humanos variam de 1,4 a 1,5 g/Kg (FOWLES et al., 2017).

No contexto de cosméticos e produtos de higiene pessoal, o glycol pode estar presente como resíduo ou contaminante de ingredientes como glicerina e polietileno glicóis, que são amplamente utilizados em diversas formulações, inclusive formulações de uso bucal. Não foram identificados limites aplicados por entidades regulatórias para controle dos níveis de glycol em cosméticos. Entretanto, um documento do *Scientific Committee on Consumer Products* (SCCP) revisou a segurança do dietilenoglicol em produtos cosméticos, após identificação de preocupação de diferentes países membros da Comissão Europeia acerca da presença de dietilenoglicol em produtos de higiene bucal. Concentrações de 7 a 8,3% de dietilenoglicol em pastas de dente foram reportadas por autoridades espanholas (SCCP, 2008).

Conforme discutido anteriormente e dada a semelhança estrutural, o glycol e o dietilenoglicol são considerados parte de um mesmo grupo e apresentam propriedades físico-químicas e toxicológicas semelhantes. Diversos casos de óbito por envenenamento por dietilenoglicol foram identificados e, apesar de a maioria dos óbitos terem ocorrido após exposição por via oral, existem relatos de morte após exposição por via dérmica. Após a revisão dos dados toxicológicos e do perfil de segurança em humanos, o SCCP recomendou que o dietilenoglicol não seja intencionalmente adicionado como ingrediente em produtos cosméticos e propôs que um limite máximo de 0,1% de dietilenoglicol como contaminante em cosméticos (produto acabado) seja estabelecido. Esse limite é considerado seguro tendo em vista a exposição cumulativa por meio de diferentes tipos de produtos cosméticos, incluindo produtos de uso bucal. A mesma limitação se aplica para produtos cosméticos no Brasil. De acordo com o item 102 da RDC 530/2021, o dietilenoglicol deve ser controlado como impureza em cosméticos, com o limite de 0,1% sendo

aplicado. A Farmacopeia Europeia também estabelece um limite de 0,1% para dietilenoglicol em glicerina e de 0,4% para a soma do residual de glicol e dietilenoglicol (SCCP, 2008).

3. Conclusão

Etileno glicóis de baixo peso molecular, como o glycol e o dietilenoglicol apresentam um perfil de toxicidade aguda bem estabelecido em humanos, com um histórico de mortes associadas em decorrência de acidose metabólica e falha renal aguda, principalmente após exposição por via oral em casos de envenenamentos. Essas substâncias podem estar presentes em produtos cosméticos como contaminantes de ingredientes como a glicerina e polietileno glicóis que são amplamente utilizados em formulações cosméticas e em produtos de higiene bucal. Um limite de segurança foi estabelecido pelo SCCS para o dietilenoglicol em cosméticos (0,1%), o que garante a proteção em relação aos efeitos sistêmicos mesmo nos piores cenários de exposição.

Recomenda-se, portanto, que o glycol e o dietilenoglicol não sejam empregados como ingredientes em formulações de produtos cosméticos de uso bucal e que os mesmos sejam controlados como impurezas em produtos de higiene bucal que contenham em suas formulações glicerina ou polietileno glicóis. O limite de 0,1% para dietilenoglicol como impureza em produtos cosméticos, já preconizado pela RDC 530//2021, é considerado adequado para garantir a segurança dos consumidores, inclusive para produtos de uso bucal.

4. Referências

ATSDR - AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. **Toxicological profile for ethylene glycol.** 2010. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp96-p.pdf>. Acesso em: 29 fev. 2024.

BRASIL. **Resolução da Diretoria Colegiada, RDC Nº 752, de 19 de setembro de 2022.** Dispõe sobre a definição, a classificação, os requisitos técnicos para rotulagem e embalagem, os parâmetros para controle microbiológico, bem como os requisitos técnicos e procedimentos para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/legislacao/bibliotecas-tematicas>. Acesso em: 19 fev. 2024.

FOWLES, J.; BANTON, M.; Klapacz, J.; SHEN, H. **A toxicological review of the ethylene glycol series: Commonalities and differences in toxicity and modes of action.** Toxicology Letters, v. 278, p. 66-83, 2017.

OECD - THE ORGANIZATION FOR ECONOMIC COOPERATION AND DEVELOPMENT. **SIDS Initial Assessment Profile. Ethylene Glycol, Diethylene Glycol, Triethylene Glycol, Tetraethylene Glycol, and Pentaethylene Glycol (Ethylene Glycols Category).** SIAM report April 2004. Disponível em: <https://hpvchemicals.oecd.org/ui/handler.axd?id=04C67BF4-2B1F-44D5-B86D-337B6DE0B380>. Acesso em: 29 fev. 2024.

PHE - PUBLIC HEALTH ENGLAND. **Ethylene Glycol: Toxicological Overview.** PHE publications gateway number: 2014790. 2015. Disponível em: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5a800a6e40f0b62305b88d09/Ethylene_Glycol_PHE_TO_210815.pdf. Acesso em: 29 fev. 2024.

SCCS - SCIENTIFIC COMMITTEE ON CONSUMER SAFETY. **Opinion on diethylene glycol.** 2008. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_139.pdf.pdf. Acesso em: 06 mar. 2024.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Ethylene Glycol: Human Health Aspects.** Concise International Chemical Assessment Document 45. 2002. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42530/9241530456.pdf?sequence=1>. Acesso em: 29 fev. 2024.

BRASIL. **Resolução de Diretriz Colegiada, RDC N° 530, de 4**

de agosto de 2021. Dispõe sobre a lista de substâncias que os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes não devem conter exceto nas condições, e com as restrições estabelecidas, a lista de componentes de fragrâncias e aromas que devem ser indicados na rotulagem desses produtos em condições específicas e internaliza a Resolução GMC MERCOSUL nº 24/2011, alterada pela Resolução GMC MERCOSUL nº 37/2020. Disponível em:
https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5284308/RDC_530_2021_.pdf/9af17f17-eb62-425d-b04f-bb6acf429400. Acesso em 01 abr. 2024.

Documento assinado eletronicamente por **Leonardo Spagnol**



Abraham, Usuário Externo, em 27/09/2024, às 11:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.

Documento assinado eletronicamente por **Marcio Ferrari,**



Usuário Externo, em 27/09/2024, às 12:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.

Documento assinado eletronicamente por **Antonio Anax**



Falcao de Oliveira, Usuário Externo, em 27/09/2024, às 14:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.

Documento assinado eletronicamente por **Helio Amante**



Miot, Usuário Externo, em 27/09/2024, às 14:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.

Documento assinado eletronicamente por **Ida Alzira Gomes**



Duarte, Usuário Externo, em 27/09/2024, às 15:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.

Documento assinado eletronicamente por **Edileia Bagatin,**



Usuário Externo, em 02/10/2024, às 12:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.

Documento assinado eletronicamente por **Renata Mazaro e**



Costa, Usuário Externo, em 12/11/2024, às 18:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.

Documento assinado eletronicamente por **Marize Campos**



Valadares, Usuário Externo, em 14/11/2024, às 08:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.

Documento assinado eletronicamente por **Patricia Maria**



Berardo Goncalves Maia Campos, Usuário Externo, em 14/11/2024, às 12:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **3191378** e o código CRC **FD4FDB38**.

