

Toxicidade dos parabenos em produtos cosméticos

Toxicity of parabens in cosmetic products

*Gabriel Garcia Rodrigues
Juliana Gomes Couto
Marina Gomes Alves
Thalya de Souza Botelho
Mirella Andrade Silva Mendes
Flávia Gonçalves Vasconcelos*

DOI: 10.47573/aya.5379.2.78.26

RESUMO

Dentre as diversas substâncias encontradas em produtos cosméticos que são capazes de ocasionar reações indesejadas, os conservantes são as consideradas mais sensibilizantes. Os conservantes do tipo parabenos estão entre as matérias-primas mais utilizadas em indústrias devido à sua compatibilidade com os excipientes e demais matérias-primas utilizadas nas formulações e possuem baixo custo. Entretanto são os principais causadores de reações adversas, como por exemplo, alergias e dermatites de contato com eritema, edema, urticária e secreções. Além de dermatites e alergias, outros efeitos adversos estudados em adultos incluem o risco de carcinogênese e alterações endócrinas. Devido ao uso de parabenos em antitranspirantes e desodorantes seu acúmulo no tecido mamário pode aumentar as ações do estrogênio e conseqüentemente desencadear o aumento da divisão das células mamárias resultante de tumores cancerígenos nessa região. Todavia, os prejuízos na desregulação endócrina não param por aí, podem ainda causar disfunção erétil em homens, alteração no tecido ovariano com tendência a desenvolvimento de ovários policísticos. Este trabalho objetivou avaliar o risco quanto à utilização de conservantes em cosméticos. O estudo desenvolveu-se a partir de revisão de literatura visando avaliar a exposição teórica aos parabenos presentes nos cosméticos mais comumente utilizados. Para tal, foram usados como banco de dados as plataformas: Pubmed, Scielo e Google Acadêmico. Diante dos estudos embasados na toxicidade do uso de parabenos a posição de algumas empresas frente ao ocorrido foi a substituição do uso dessas substâncias ou a diminuição para as dosagens de acordo com as legislações vigentes.

Palavras-chave: cosméticos. conservantes. parabenos. reações. câncer.

ABSTRACT

Among the various substances found in cosmetic products that are capable of causing unwanted reactions, preservatives are considered the most sensitizing. Paraben-type preservatives are among the most used raw materials in industries due to their compatibility with excipients and other raw materials used in formulations and have low cost. However, they are the main causes of adverse reactions, such as allergies and contact dermatitis with erythema, edema, urticaria and secretions. In addition to dermatitis and allergies, other adverse effects studied in adults include the risk of carcinogenesis and endocrine disorders. Due to the use of parabens in antiperspirants and deodorants, their accumulation in breast tissue can increase the actions of estrogen and consequently trigger increased division of breast cells resulting from cancerous tumors in this region. However, the damages in endocrine disruption do not stop there, they can still cause erectile dysfunction in men, alteration in ovarian tissue with a tendency to develop polycystic ovaries. This study aimed to evaluate the risk regarding the use of preservatives in cosmetics. The study was developed from a literature review in order to evaluate the theoretical exposure to parabens present in the most commonly used cosmetics. To this end, the following platforms were used as a database: Pubmed, Scielo and Google Scholar. In view of the studies based on the toxicity of the use of parabens, the position of some companies in the face of what happened was to replace the use of these substances or to reduce the dosages in accordance with current legislation.

Keywords: cosmetics. preservatives. paraben. reactions. Cancer.

INTRODUÇÃO

Os cosméticos são preparações que contêm em sua formulação algumas substâncias emolientes, propelentes, umectantes, antioxidantes, conservantes, emulsificantes, que podem ser naturais ou sintética, de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Além disso, são preparações que devem ser aplicadas apenas na região externa do corpo (BRASIL, 2014).

A população atualmente, costuma fazer o uso diário de cosméticos que podem conter vários ingredientes por formulação, inclusive conservantes. Dessa forma, como os cosméticos podem ser usados todos os dias por um longo tempo, é necessário abordar mais sobre a segurança desses produtos, pois a frequente exposição a uma determinada quantidade pode ocasionar algumas reações adversas, devido à presença de alguns conservantes na formulação (DE SOUZA e JUNIOR, 2013; GOMES, 2013).

Os conservantes são substâncias que podem proteger o produto contra a deterioração, além disso, são necessários para garantir a segurança do consumidor, pois o cosmético contaminado pode provocar danos à saúde, como irritações, hipersensibilidade, reações alérgicas e/ou a proliferação de doenças, devido à alta prevalência de microrganismos, como bactérias, fungos e leveduras presentes na pele e cabelos (HOPPE, 2017; RODRIGUEZ, 2011; DE SOUZA e JUNIOR, 2013).

Os conservantes utilizados em formulações cosméticas, de maneira geral, são caracterizados como as substâncias que mais causam alergias e dermatite de contato, dentre eles, estão os parabenos. A classe de parabenos inclui metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, isopropilparabeno, isobutilparabeno e benzilparabeno (JEWELL *et al.*, 2007).

Os parabenos são ésteres alifáticos do ácido p-hidroxibenzóico (pHBA) que também podem ser usados em produtos farmacêuticos e na indústria alimentícia. Em cosméticos, são encontrados principalmente em preparações tópicas, enquanto em produtos farmacêuticos fazem parte de várias formulações. Anteriormente, devido à sua eficácia antimicrobiana, os parabenos eram encontrados em injeções e preparações oftálmicas, enquanto hoje esse uso é reduzido para evitar possíveis irritações. Além disso são usados por apresentarem compatibilidade com várias matérias-primas, baixo custo e aceitação regulatória. A utilização dos parabenos requer níveis baixos de uso, que normalmente são entre 0,01 a 0,3% (PETRIC; RUZIC; ZUNTAR, 2021; JEWELL *et al.*, 2007).

Devido aos potenciais riscos à saúde do consumidor, são adotadas regulamentações que limitam o uso desses conservantes. No Brasil, a RDC n° 528, de 4 de agosto de 2021 lista as substâncias de ação conservante permitidas para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, além disso, internaliza a Resolução GMC MERCOSUL n° 35/20 e na União Europeia o Regulamento (EC) N° 1223/2009. Tais legislações permitem que o uso seja de no máximo 0,4% para cada parabeno e máximo de 0,8% totalizando todas suas categorias em Q.S.P 100% na formulação do produto cosmético (BRASIL, 2020; União Europeia, 2009).

Desde o ano de 1920 os parabenos são conservantes popularmente utilizados em formulação cosméticas, por apresentar baixa toxicidade e alergenicidade, tornando assim seguros para serem aplicados na pele, cabelos, lábios, unhas e mucosas. Além disso, são inodoros, inco-

lores e conseguem atuar em diferentes faixas de pH e temperatura (LAKERAM, 2007).

No entanto, o nível de parabenos em sua forma livre presentes no organismo é considerado responsável pelos efeitos toxicológicos no corpo humano (SCCS, 2013). Como tais substâncias têm sido relatadas como responsáveis por reações tóxicas no metabolismo desencadeantes de alergias, de alterações no comportamento, em geral, e carcinogenicidade, a longo prazo é necessário conhecer os tipos de toxicidade para predizer os níveis seguros de exposição (POLÔNIO; PERES, 2009). Neste sentido, esta revisão visa revisar os estudos científicos que abordam a toxicidade dos parabenos, principalmente em formulações cosméticas.

REFERENCIAL TEÓRICO

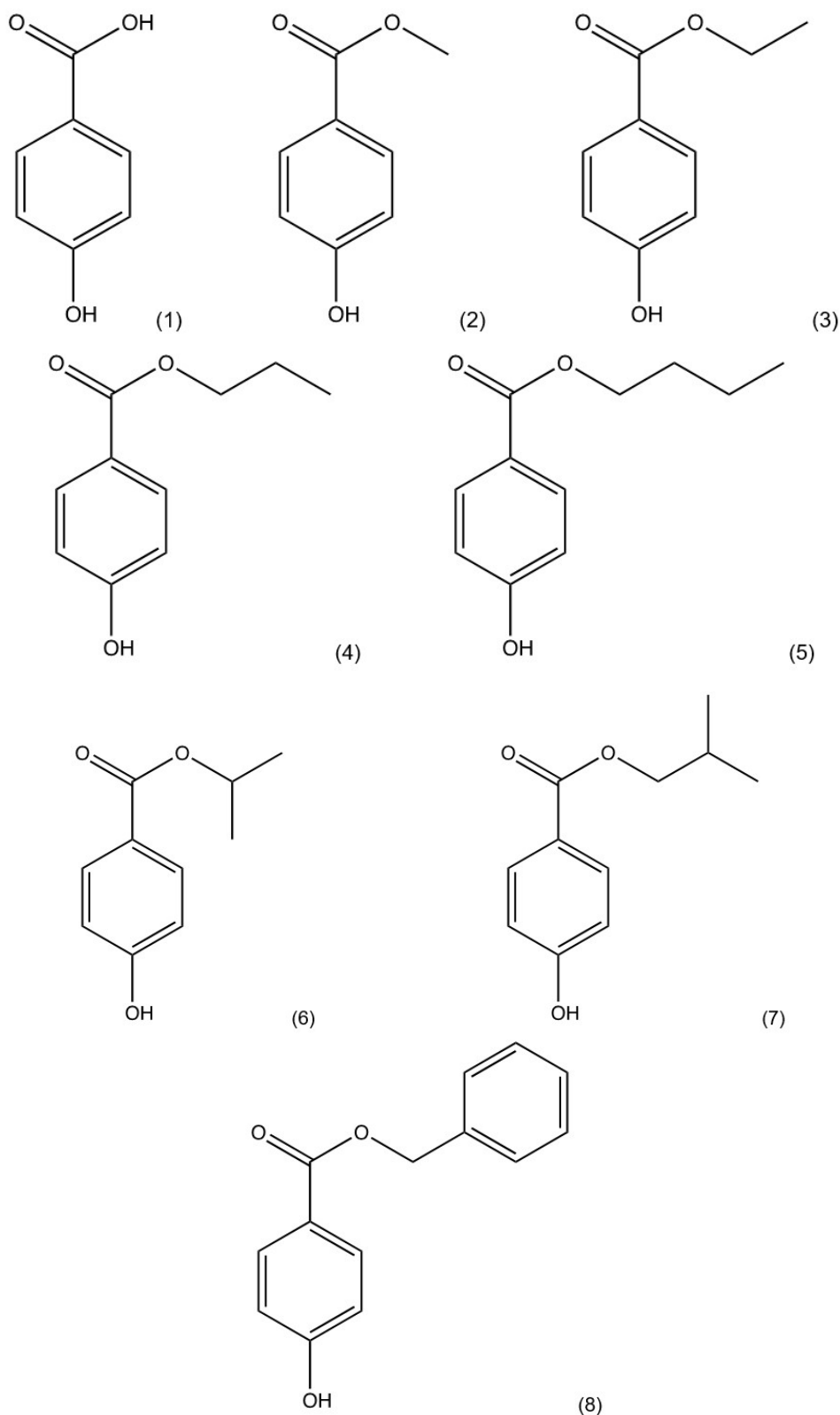
Funções dos parabenos nas formulações cosméticas

Os parabenos possuem importantes funções em formulações cosméticas, dentre elas tem-se as propriedades antibacterianas que estão relacionadas ao comprimento da sua cadeia, conforme observado em suas estruturas químicas apresentadas na Figura Portanto é necessário dizer que o aumento da cadeia do grupo éster eleva a atividade antimicrobiana dos parabenos, mas por outro lado também diminui sua solubilidade em água (TAVARES e PEDRIALI, 2011).

Assim, as propriedades antimicrobianas se dispõem diretamente proporcionais ao comprimento da cadeia do grupo éster. Quando o comprimento da cadeia dos parabenos aumenta, a resistência à hidrólise e a atividade antimicrobiana aumentam. No entanto, o metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno e butilparabenos são os mais utilizados em cosméticos. Além disso, aqueles de cadeia curta são os mais hidrofílicos e os de cadeia longa mais lipofílicos (SCCS, 2013; BLEDZKA; GROMADZINSKA; WASOWICZ, 2014).

Na Figura 1, tem-se as estruturas químicas dos principais parabenos presente em formulações cosméticas. Todos as estruturas demonstradas nas figuras abaixo possuem seus nomes populares, sendo eles respectivamente, ácido p-hidroxibenzoico (estrutura 1), metilparabeno (estrutura 2), etilparabeno (estrutura 3), propilparabeno (estrutura 4), butilparabeno (estrutura 5), i-propilparabeno (estrutura 6), i-butilparabeno (estrutura 7) e benzilparabeno (estrutura 8).

Figura 1 - Fórmulas estruturais dos principais parabenos.



Legenda: (1) ácido 4-hidróxibenzóico; (2) 4- hidroxibenzoato de metila; (3) 4-hidroxibenzoato de etila; (4) 4- hidroxibenzoato de propila; (5) 4 -hidroxibenzoato de butila; (6) 4- hidroxibenzoato de isopropila; (7) 4- hidroxibenzoato de isobutila; (8) 4-hidroxibenzoato de benzila.

Fonte: Próprio autor, 2022.

Uma vez que a replicação microbiana ocorre com maior facilidade na fase aquosa das emulsões óleo/água, a quantidade de parabenos dissolvida na fase aquosa determina a eficiência do conservante. Por este motivo, no sentido de aumentar a capacidade do sistema para suportar a contaminação microbiana, é comum encontrar combinações de dois ou mais homólogos de parabenos na fase aquosa de um único produto (SCCS, 2013).

A alta solubilidade relativa em água facilita o uso dos parabenos em cosméticos, mas por outro lado podem provocar um efeito cumulativo pela exposição contínua da derme. Diante disso, os parabenos têm sido alvo de contestações científicas, por ser classificado como “compostos seguros” pelo Food and Drug Administrations (FDA) e União Europeia (SCCS, 2013).

De acordo com PETRIC, RUZIC, ZUNTAR (2021), o metilparabeno e propilparabeno são utilizados em maior concentração em formas farmacêuticas de uso parenteral. Essas substâncias são mais utilizadas, devido seu amplo espectro de atividade, que atua em bactérias, bolores, levedura e fungos e além disso, não interagem com outras substâncias da formulação, possuem uma alta estabilidade química, são biodegradáveis de baixo custo e sua é de fácil manuseio (PETRIC; RUZIC; ZUNTAR, 2021).

Propriedade físico-químicas dos parabenos

Os parabenos são encontrados comumente em forma de cristais ou pós-cristalinos brancos, são compostos moleculares, de característica neutra, apresentando ponto de ebulição de aproximadamente 270°C. Além de serem inodoros e incolores, os parabenos conseguem atuar em diferentes faixas de pH e temperatura (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

O quadro 1, mostra algumas características físico-químicas dos parabenos. Além disso, demonstram a solubilidade dos compostos em diferentes tipos de solventes.

Quadro 1 - Características físico-químicas dos principais Parabenos para formulações cosméticas.

Nome químico	Metilparabeno	Etilparabeno	Propilparabeno	Butilparabeno
Fórmula molecular	C8H8O3	C9H10O3	C10H12O3	C11H14O3
Peso Molecular	152,15	166,17	180,20	194,23
Aparência/ Odor	Cristais incolores ou pó cristalino. Inodoro ou apresenta odor característico.	Cristal incolor ou pó branco.	Cristais brancos, inodoro ou apresenta odor fraco.	Pequenos cristais incolores, pó cristalino, sólido finamente dividido.
Ponto de Ebulição	270-280°C	297-298°C	-	-
Ponto de Fusão	131°C	116°C	96-97°C	68-69°C
Densidade	-	-	1,0630 a 102°C/ 4°C	-
Solubilidade	Metanol, etanol, propilenoglicol, óleo de amendoim, acetona, benzeno, éter, tetracloreto de carbono, glicerol quente, água.	Metanol, etanol, propilenoglicol, óleo de amendoim, acetona, benzeno, éter, tetracloreto de carbono, glicerina, água.	Metanol, etanol, propilenoglicol, óleo de amendoim, acetona, benzeno, éter, tetracloreto de carbono, ligeiramente em água fervente, água.	Metanol, etanol, propilenoglicol, óleo de amendoim, acetona, benzeno, éter, tetracloreto de carbono, muito solúvel em clorofórmio, glicerina, água.
Solubilidade em água	2,13 ± 0,12	1,16 ± 0,21	0,37 ± 0,03	0,158 ± 0,014

Fonte: TOXINET et al., 2013.

No Quadro 2, encontram-se as concentrações comumente contidas em formulações cosméticas que possuem parabenos e além disso, lista os cosméticos que contêm cada tipo de parabenos (DE POLO, 1998).

Quadro 2 – Concentrações dos principais parabenos em cosméticos.

Parabenos	Metilparabeno	Etilparabeno	Propilparabeno	Butilparabeno
Produtos não enxaguáveis e maquiagens	0,05 a 0,2%	0,02 a 0,06%	0,05 a 0,1%	0,02 a 0,06%
Produtos Rinse off	0,05 a 0,15%	0,05 a 0,15%	0,05 a 0,15%	0,01 a 0,4%

Fonte: DE POLO, 1998.

Cabe destacar que os produtos “Rinse off” são aqueles que devem ser enxaguados após poucos minutos, como por exemplo, shampoos e condicionadores (DE POLO, 1998).

Toxicidade dos parabenos em formulações cosméticas

Os parabenos por apresentarem um baixo peso molecular e sua lipossolubilidade crescente assegura sua penetração na pele, além da presença de etanol em algumas formulações facilitar a penetração dos parabenos. Já nos casos de absorção tópica, por meio de mucosas como boca e partes genitais, é importante ressaltar que cosméticos lipofílicos apresentam maior absorção percutânea de parabenos do que outros tipos de produtos. Por outro lado, parabenos absorvidos pela pele, quando associados a alguns adjuvantes de alto peso molecular e caráter hidrofóbico garantem sua segurança diminuindo a permeabilidade cutânea (JEWELL, 2007; MCGRATH, 2007).

Além disso, quando os parabenos são usados em formas farmacêuticas orais ou produtos alimentícios são hidrolisados por enzimas esterases, que podem ser saturadas quando há exposição a altas doses dessas substâncias. Tal saturação pode acarretar no aumento da absorção por via oral de parabenos e até mesmo dérmicas (DARBRE; EVERETT, 2004).

Alguns grupos de pessoas são mais susceptíveis à toxicidade dos parabenos e são considerados grupos vulneráveis como as grávidas, que após alguns estudos realizados foram detectados em amostras de sangue do cordão umbilical humano, em amostras de urina de ratos obtidas a partir de recém-nascidos e na placenta e líquido amniótico, o que demonstra que os fetos podem ser expostos aos parabenos (DARBRE; EVERETT, 2004).

A alta exposição aos parabenos pode ser detectada por doseamento de suas formas livres e conjugadas em urina humana. Portanto, acredita-se que os parabenos absorvidos por via dérmica são metabolizados e conjugados no fígado e outros órgãos do corpo, sendo excretados na urina em sua forma livre e metabólitos (SCCS, 2013).

Em crianças nos primeiros meses após seu nascimento, há uma imaturidade das enzimas metabolizantes de parabenos (carboxilesterases, UDP-glucoronosiltransferases e sulfotransferases) que pode influenciar no nível de parabenos não conjugados que circulam no corpo humano, tendo assim, uma maior biodisponibilidade e maior tempo de meia-vida dos parabenos em recém-nascidos e crianças até 6 meses de idade (SCCS, 2013).

Há diversas formas de manifestação da toxicidade relatadas na literatura, as mais citadas são alergias e dermatites de contato com eritema, edema, urticária e secreções. Além disso,

esse composto pode estar relacionado a efeitos estrogênicos ligados ao câncer de mama, colo de útero e vagina, formação de ovário policístico (COELHO, 2013; CHORILLI; LEONARDI; SALGADO, 2007; DARBRE; EVERETT, 2004; BILA; DEZOTTI, 2007).

Darbre e Harvey (2008) apontam que há hipótese de que alguns cosméticos contendo parabenos podem causar o câncer de mama, principalmente os antitranspirantes e desodorantes, pois são deixados sobre a pele por um longo período de tempo e podem ser reaplicados várias vezes ao dia, podendo gerar o acúmulo de parabenos na região axilar e tórax. Ademais, o Comitê Científico de Produtos de Consumo da Comissão Europeia (SCCP) afirma que não há evidência de um risco demonstrável para o desenvolvimento de câncer de mama após o uso de cosméticos nas axilas contendo parabenos, portanto, o conjunto de dados é muito escasso para formar conclusões (SCCP, 2005).

No Quadro 3 estão relatados dados sobre os efeitos tóxicos agudo e crônico a partir de estudos em ratos.

Quadro 3 – Toxicidade aguda e crônica dos parabenos em ratos.

Via	Substância	Dose	Efeito	Classificação da toxicidade	Referência
Oral	Metilparabeno	85% em doses de 100 a 5000 mg/kg	Mucosa gástrica avermelhada, pulmão congestionado e morte em 24 horas (maior dose)	Aguda	BIONETICS, 1974
	Butilparabeno	0, 10, 100 e 1.000 mg/kg	Diminuição no ganho de peso materno	Crônica	SCCP, 2005
	Metilparabeno+etilparabeno	Até 1.000 mg/kg/dia	Sem efeitos sobre os órgãos reprodutores	Crônica	EFSA, 2004.
Intubação gástrica	Etilparabeno	4,64 ou 2,15 g/kg	Morte com a maior dose	Aguda	CTFA, 1980
Intraperitoneal	Butilparabeno	230 mg/kg	Lacrimação dos olhos	Aguda	TOXINET et al., 2013
Dérmica	Propilparabeno	12,4 mg/kg	Irritação no local de aplicação e descoloração da pele	Crônica	ECHA, 1981

Fonte: Próprio autor, 2022

Alterações endócrinas ligadas à carcinogênese

Os componentes das formulações cosméticas têm sido estudados quanto ao risco de carcinogênese. Dentre as substâncias estudadas, estão estrogênios e parabenos que podem provocar uma desregulação endócrina levando à carcinogênese (COELHO, 2013; VALERIO *et al.*, 2008).

Os estrógenos e parabenos possuem estruturas semelhantes, pois apresentam grupos que contêm hidroxilas fenólicas. Diante disso, os parabenos são considerados estruturas semelhantes do hormônio natural 17 β -estradiol podendo entrar nas células do tecido mamário e interagir com o receptor estrogênico levando a estimulação da expressão gênica e o crescimento de células cancerígenas do tipo MCF 7 (STRANGE, 2008; COELHO, 2013; MORAES *et al.*, 2008).

A afinidade dos parabenos com os receptores depende do aumento da cadeia lateral alquila e também com as ramificações. Portanto, é necessário dizer que essa afinidade não de-

saparece com a retirada do grupo alquila, pois o ácido p-hidroxibenzoico, metabólico comum de todos os parabenos, possui atividade estrogênica (STRANGE, 2008).

Pelo fato de o estrogênio ser de fator etiológico importante para o crescimento e desenvolvimento de células cancerígenas, o uso de parabenos nos antitranspirantes e desodorantes pode trazer seu acúmulo em tecidos mamários e aumentar as ações realizadas por este hormônio feminino, o que poderá desencadear aumento de divisão celular mamária, resultando em tumores cancerígenos mamários (MORAES *et al.*, 2008).

No entanto, a interação entre os parabenos e os receptores estrogênicos são fracas pois 62% dos parabenos encontrados em tecidos mamários são constituídos por metilparabeno que se trata do éster mais hidrofílico e menos estrogênico, sendo os parabenos que possuem maior atividade estrogênica: butil, isobutil e benzilparabenos. Entretanto, cabe destacar que se combinados com outras substâncias xenoestrógenos podem estimular o crescimento celular influenciando assim ao surgimento de câncer (PARENTE, 2015).

Apesar disso um estudo feito por Darbre e colaboradores (2004) detectou parabenos em tecido de câncer de mama de vinte pacientes, sendo que o metilparabeno estava em uma concentração de 60% a mais do que o etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, isobutilparabeno e benzilparabeno. Os riscos genéticos do câncer de mama representam apenas cerca de 5 a 10% dos cânceres de mama, enquanto 90% da ocorrência de câncer de mama está relacionada ao meio ambiente. Os fatores de risco modificáveis mais comumente conhecidos para câncer de mama são obesidade, sedentarismo, ter um primeiro filho após os 30 anos, uso de hormônios e contraceptivos orais na pós-menopausa. Dessa forma, como os parabenos têm estrutura química semelhantes os contraceptivos orais, eles também estão incluídos nos 90% da ocorrência de câncer de mama (HAGER; CHEN; ZHAO, 2022).

Outros exemplos de desregulação endócrina causada pelos parabenos são: disfunção na diferenciação sexual, alteração no tecido ovariano com tendência a formação de ovário policístico, vaginal e no colo do útero. E podem danificar diretamente um órgão endócrino, alterar sua função, interagir com um receptor de hormônios ou alterar o metabolismo de um hormônio, além de aumento da incidência de câncer de mama (BILA; DEZOTTI, 2007).

Os parabenos podem provocar a estrogenicidade, quando na forma livre, podem estar presentes em concentrações cujos efeitos podem ser comparados aos níveis de estrogênio endógeno. Nos meninos, podem provocar um aumento do risco de masculinização incompleta, resultando na diminuição da qualidade do esperma e nas meninas, pode gerar o risco de puberdade precoce, desenvolvimento mamário prematuro podendo levar ao risco de câncer mamário (COELHO, 2013).

Hipersensibilidade

Os parabenos são capazes de ocasionar dermatites e alergias, sendo que cerca de 6% da população apresentam alergia a eles devido a uma resposta específica após sensibilização prévia. Essa alergia pode ocorrer por meio de uma reação imediata, chamada de reações de contato ou urticária, ou reações tardias, chamadas de reação de hipersensibilidade, que podem se manifestar através de eritemas, edemas e secreções (CHORILLI; LEONARDI; SALGADO, 2007).

A dermatite de contato causada por produtos cosméticos é uma das principais queixas relatadas pelos pacientes em consultório dermatológico, essa reação alérgica é muito comum e afeta consideravelmente a qualidade de vida do paciente. Essa condição é responsável por 2% a 4% de todas as consultas ao dermatologista e aproximadamente 60% dos casos são de origem alérgica. A maioria dos casos é causada por produtos de higiene e hidratação da pele, seguidos por produtos cosméticos para cabelos e unhas (MUÑOZ; SALAZAR; GALVÁN, 2014).

Os parabenos são parcialmente metabolizados a ácido p-hidroxibenzoico, cuja estrutura química é similar à do ácido acetilsalicílico. Embora as reações anafiláticas aos parabenos sejam incomuns, eles podem desencadear urticária e angioedema em indivíduos com intolerância aos salicilatos. Os mesmos sintomas podem ocorrer pelo uso de outros conservantes, como o ácido benzoico e seus sais (benzoatos de sódio, potássio e cálcio). Além disso, sabe-se que tais reações podem estar relacionadas às substâncias de degradação formadas após o armazenamento dos cosméticos a altas temperaturas. (SONI; BURDOCK; TAYLOR, GREENBERG, 2000).

Portanto, a hipersensibilidade causada por uso de parabenos ocorre em 0,6 a 2,9% da população, onde está associada a pessoas com hipersensibilidade aos produtos que contém substâncias semelhantes aos salicilatos (ácido acetilsalicílico) e suas principais manifestações são anafilaxia, broncoconstrição, urticária, dores abdominais, vômitos, dermatite de contato, rinite e angioedema. Dessa forma, aproximadamente 2% a 20% das pessoas que tem asma são sensíveis aos salicilatos e devido a sua similaridade com os parabenos, muitas pessoas tem também reações alérgicas quando utilizam produtos que contém parabenos em sua formulação. Porém, as incidências dessas reações são de apenas 2,4% dentre a população asmática, podendo provocar o aparecimento de púrpura não trombocitopênica, o que indica inibição da agregação plaquetária (MUÑOZ; SALAZAR; GALVÁN, 2014).

Controle de exposição aos parabenos

O aparecimento dos estudos citados sobre as reações decorrentes ao uso de produtos cosméticos que contém parabeno, levou à rejeição de muitos produtos pela população assim surgindo, o termo Paraben free, indicativo de que o produto não possui este conservante em sua formulação. Desse modo, as indústrias farmacêuticas e cosméticas se dispuseram a retirar os parabenos de suas formulações e utilizar novos conservantes para substituídos. Hoje os ícones e frases associados ao referido termo são cada vez mais destacadas nas embalagens dos produtos, para que o consumidor se sinta seguro (DEZA; GIMENEZ, 2017).

Apesar disso, os estudos já concretizados ainda não são suficientes para estabelecer uma causalidade entre a exposição de parabenos pelo meio dos cosméticos e o câncer da mama. A distribuição dos Parabenos nos tecidos é desconhecida bem como os efeitos em decorrência de uma exposição em longo prazo (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2016).

Cabe ressaltar que o uso de parabenos e a exposição a eles deve ser considerada dentro de limites de segurança. (HOPPE, 2017). Por isso, no Brasil, a ANVISA, por meio da RDC nº 29 de 2012, aprovou o Regulamento Técnico Mercosul sobre a "Lista de substâncias de ação conservante permitidas para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes" que inclui as concentrações máximas permitidas de conservantes. A concentração máxima permitida é de 0,4% (expresso como ácido) do composto individual e 0,8% (expresso como ácido) para misturas de sais ou ésteres (BRASIL, 2012).

Já na Europa, o Parlamento Europeu, por meio do Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS), estabeleceu a concentração máxima de parabenos em cosméticos: de 0,4% para um único éster e 0,8% para misturas de metil e etilparabeno e seus sais; para os ésteres de propil e butilparabeno e seus sais, o limite estabelecido para a soma das concentrações individuais foi de 0,14%. O SCCS proibiu o uso desses parabenos em produtos de cuidados pessoais destinados a crianças menores de três anos. E que comprova a similaridade entre a legislação brasileira e europeia dentre as concentrações que podem ser usadas em produtos cosméticos (EUROPEAN UNION, 2014).

Já nos Estados Unidos, o regulamento que se aplica a cosméticos é a Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos de 1938, direcionada para rotulagem e segurança dessas categorias de produto. A lei não exige que os produtos e ingredientes cosméticos sejam aprovados pelo Food and Drug Administration (FDA), exceto os aditivos de cores. A segurança dos excipientes usados em cosméticos é avaliada pelo Painel de Especialistas em Revisão de Ingredientes Cosméticos (CIR) juntamente ao apoio da Federação dos Consumidores da América (CFA) e do FDA, mas não há efeito normativo. O CIR deve emitir um relatório sobre os produtos usados, a partir dos estudos realizados pelo Developmental And Reproductive Toxicity (DART). Essas avaliações de segurança são enviadas para publicação em edições especiais do Jornal Internacional de Toxicologia. Portanto, não há registros normativos que informem as concentrações, limitações e condições de uso dos compostos parabenos em cosméticos (U.S. CONGRESS, 1934; UNITED STATES OF AMERICA, 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os parabenos são substâncias usadas para a conservação de produtos, entre elas os cosméticos. Devido ao seu baixo custo e fácil sintetização são utilizadas em várias indústrias de cosméticos. Diante das informações apresentadas ao longo deste trabalho, é possível identificar algumas toxicidades causadas devido ao uso dessas substâncias, que ocorrem em função da sua alta lipossolubilidade e baixo peso molecular, portando os parabenos penetram facilmente na pele.

A hipersensibilidade por parabenos pode ocorrer por reação imediata, chamada de reações de contato ou urticária, ou por reações tardias, chamadas de reação de hipersensibilidade, e podem se manifestar através de eritemas, edemas e secreções. As alterações endócrinas ligadas à carcinogênese estão diretamente relacionadas aos estrógenos pela sua semelhança com o hormônio natural 17β -estradiol que podem adentrar no tecido celular ligando-se ao receptor estrogênico podendo levar ao crescimento de células cancerígenas.

Além disso, os efeitos sobre o sistema endócrino podem ainda ocasionar disfunção erétil em homens e alteração no tecido ovariano com tendência a desenvolvimento de ovários policísticos.

Sendo assim, a ANVISA estipula nas legislações pertinentes ao uso de conservantes as concentrações a serem seguidas rigorosamente a fim de ter controle sobre essas substâncias que podem ser utilizadas para essa conservação e sua concentração permitida, a fim de diminuir os riscos toxicológicos ao consumidor desses produtos cosméticos.

REFERÊNCIAS

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Farmacopeia Brasileira 6ª Edição, 2019.

ARAUJO, ANA CAROLINA FERNANDES; BORIN, M. F. Influência de excipientes farmacêuticos em reações adversas a medicamentos. *Brasília Med*, v. 49, n. 4, p. 267-78, 2012.

AMBARAK, M. F. ASIAN JOURNAL OF GREEN CHEMISTRY. Determination of methylparaben in some cosmetics and pharmaceuticals using liquid-liquid extraction and spectrophotometric technique. Mariam Farag Ambarak Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Benghazi, Benghazi, Libya, 2020.

BILA, DANIELE MAIA; DEZOTTI, MÁRCIA. Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e consequências. *Química nova*, v. 30, n. 3, p. 651-666, 2007.

BŁĘDZKA, D., GROMADZIŃSKA, J., AND WAŚOWICZ, W. (2014). Parabens. From environmental studies to human health. *Environ. Int.* 67, 27–42

BRASIL. ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC Nº 4, de 30 janeiro de 2014. Requisitos técnicos para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes e dá outras providências.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução RDC Nº 29, 1º de junho de 2012. Disponível em: chrome-extension://efaidnbnmnibpcjpcglclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=http%3A%2F%2Fantigo.anvisa.gov.br%2Fdocuments%2F10181%2F3285739%2FRDC_29_2012_COMP.pdf%2F2c1f99a1-f815-4063-ba15-94908bb70145&clen=463024. Acessado em: 13/03/2022.

CABRAL, C. LUCIANO, GUIMARÃES, L. LUCIANA. Anais o Encontro Nacional de Pós-Graduação – IX ENPG, Volume 4. Universidade Santa Cecília (UNISANTA), Santos – São Paulo, 2020.

CASSAROTTI; LUBI. Malefícios decorrentes ao uso de produtos contendo parabenos. Curitiba, PR, 2017.

CHORILLI, MARLUS; LEONARDI, GISLAINE RICCI; SALGADO, HÉRIDA REGINA NUNES. Radicais livres e antioxidantes: conceitos fundamentais para aplicação em formulações farmacêuticas e cosméticas. *Rev Bras Farm*, v. 88, n. 3, p. 113-8, 2007.

COELHO, C.S. Parabens: Convergências e divergências científicas e regulatórias. Dissertação (Mestrado em Toxicologia aplicada à Vigilância Sanitária) Universidade Estadual de Londrina, 2013.

DARBRE, P.D; HARVEY, P.W. Paraben esters: review of recent studies of endocrine toxicity, absorption, esterase and human exposure and discussion of potencial human health risks. *J. Appl. Toxicol.* 28: 561-78, 2008.

DARBRE PD, EVERETT DJ. Significance of the Detection of Esters of p-Hydroxybenzoic Acid (Parabens) in Human Breast Tumours. *J. Appl. Toxicol.* 24: 1-5, 2004.

DE POLO, K. F. A short textbook of cosmetology. Verlag für chemische Industrie, H Ziolkowsky GmbH, Augsburg/Germany 1st edition, 1998.

DE SOUZA, V.M.; JUNIOR, D.A. A questão da Toxicidade nos cosméticos e o aumento no consumo de cosméticos infantis. *Ativos Dermatológicos – Dermocosméticos e Nutracêuticos*. Pharmabooks – São Paulo, 2013.

DEZA, G. E GIMENEZ-ARNAU, A. M. 2017. Allergic contact dermatitis in preservatives: current standing and future options. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 17, pp. 263-268.

EL HUSSEIN S, MURET P, BERARD M, MAKKI S, HUMBERT P. Assessment of principal parabens used in cosmetics after their passage through human epidermis –dermis layers (ex-vivo study). *Exp. Dermatol.* 16: 830 –36, 2007

FELICIO, DANIEL GUSTAVO LUIZ. Riscos da exposição de parabenos relacionado ao uso de cosméticos. 2020. 24f. Artigo (Graduação em Farmácia) – Centro Universitário Fametro, Fortaleza, 2020. Disponível em Repositório: Riscos da exposição de parabenos relacionado ao uso de cosméticos (unifametro.edu.br).

GOMES, A. B. Alergia a cosméticos. *Ativos Dermatológicos*, vol. 8. São Paulo, 2013.

GONZÁLEZ-MUÑOZ P, CONDE-SALAZAR L, VAÑÓ-GALVÁN S. Allergic contact dermatitis caused by cosmetic products. *Actas Dermosifiliogr.* 2014 Nov; 105 (9):822-32. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.ad.2013.12.018. Epub 2014 Mar 20. PMID: 24656778.

HARRIS, C. N. I. MARIA. Pele e Conservantes. Departamento de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Medicina do ABC, Santo André – SP, Brasil. 2003.

HOPPE, C. ANA, PAIS, N. C. MARIANA. Avaliação da toxicidade de parabenos em cosméticos. *Revinter*, 2017.

HAGER, EMILY; CHEN, JIANGANG; ZHAO, LING. Minireview: Parabens Exposure and Breast Cancer. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 19, n. 3, p. 1873, 2022.

JEWELL C, BENNETT P, MUTCH E, ACKERMANN C, WILLIAMS FM. Inter-individual variability in esterases in human liver. *Biochem.Pharmac.* 74 (6): 932–9, 2007.

LAKERAM M, LOCKLEY DJ, SANDERS DJ., PENDLINGTON R, FORBES B. Paraben transport and metabolism in the biomimetic artificial membrane permeability assay (BAMPA) and 3-day and 21-day Caco-2 cell systems. *J. Biomol. Screen.* 12 (1): 84–9, 2007.

MCGRATH K.G. An earlier age of breast cancer diagnosis related to more frequent use of antiperspirant / deodorants and underarm shaving. *Eur. J. Cancer Prevent.* 12: 479-85, 2007.

MORAES, NATÁLIA V. ET AL. Exposição ambiental a desreguladores endócrinos: alterações na homeostase dos hormônios esteroidais e tireoideanos. *Rev. brasileira de toxicologia*, p. 1-8, 2008.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Antiperspirants/Deodorants and Breast Cancer. Disponível em: <https://www.cancer.gov/aboutcancer/causesprevention/risk/myths/antiperspirants-fact-sheet>. Acessado em: 20/04/2022.

PETRIC, ZVONIMIR; RUŽIĆ, JULIA; ŽUNTAR, IRENA. The controversies of parabens—an overview nowadays. *Acta Pharmaceutica*, v. 71, n. 1, p. 17-32, 2021.

POLÔNIO, MARIA LÚCIA TEIXEIRA; PERES, FREDERICO. Consumo de aditivos alimentares e efeitos à saúde: desafios para a saúde pública brasileira. Cadernos de saúde pública, v. 25, p. 1653-1666, 2009.

RODRIGUEZ, D.D.P. Microbiologia em cosméticos. Natura Inovação e Tecnologia de produtos/Gerência de avaliação de produtos, 2011.

SCCP. 2005. COMITÉ CIENTÍFICO DE PRODUTOS DE CONSUMO. Opinião estendida sobre parabens, cosméticos nas axilas e câncer de mama. SCCP/0874/05. Comissão Europeia, Direção-Geral da Saúde e Defesa do Consumidor.

SCCS – SCIENTIFIC COMMITTEE ON CONSUMER SAFETY. Opinion on parabens – Update request for scientific opinion on propyl and butylparaben. SCCS/1514/13, 2013. Disponível em Acesso em 23 de agosto de 2015.

SILVA, A. V. A.; FONSECA, S. G. C.; ARRAIS, P. S. D; FRANCELINO, E. V. Presença de Excipiente com Potencial para Indução de Reações Adversas em Medicamentos Comercializados no Brasil. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, Ceará, v.44, n.3, 2008.

SONI; BURDOCK; TAYLOR, GREENBERG, 2000. Safety assessment of propyl paraben: a review of the published literature. Food and Chemical Toxicology. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278691500001629>. Acessado em 20 de março de 2022.

SPADOTO. Avaliação dos efeitos dos parabens sobre organismos aquáticos e comparação de sensibilidade de espécies. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Engenharia Ambiental, São Paulo 2017.

STRANGE, P.G. Agonist binding, agonist affinity and agonist efficacy at G proteincoupled receptors. Brit. J. Pharmac.153: 1353-63, 2008.

TAVARES, T. A.; PEDRIALI, A. C. Relação do uso de parabens em cosméticos e a sua ação estrogênica na indução do câncer no tecido mamário. Revista Multidisciplinar da Saúde – Ano III - Nº 6 – 2011.

UNIÃO EUROPEIA. REGULAMENTO (CE) N.º 1223/2009 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 30 de novembro de 2009.

WILKINSON, SPADOTO. Avaliação dos efeitos parabens sobre organismos aquáticos e comparação de sensibilidade de espécies. São Paulo, 2017.

ZVONIMIR PETRIC, JULIA RUŽIĆ, IRENA ŽUNTAR, The controversies of parabens – an overview nowadays (April 2, 2020) Unit of Pharmacokinetics and Drug Metabolism, Department of Pharmacology at the Institute of Neuroscience and Physiology Sahlgrenska Academy at the University of Gothenburg, 40 530 Göteborg, Sweden Independent Unit of Toxicology University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry 10 000 Zagreb, Croatia.

EUROPEAN UNION. Commission Regulation (EU) N° 1004/2014 of 18 September 2014. Amending Annex V to Regulation (EC) N° 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products. Official Journal of the European Union, L282, p. 5-14.

U.S. CONGRESS. United States Code: Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, 21 U.S.C. §§ 301-392 Suppl. 4 1934. Periodical. Disponível em: <https://loc.gov/item/uscode1934-005021009/>.

UNITED STATES OF AMERICA - Amended safety Assessment of Parabens as Used in Cosmetics. Aug, 2018. Disponível em: <https://www.cir-safety.org/sites/default/files/Parabens.pdf>.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Antiperspirants/Deodorants and Breast Cancer. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/myths/antiperspirants-fact-sheet> >.

AGRADECIMENTO

Agradecemos a Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA pelo ensino valoroso e o corpo docente ímpar, pelos anos de formação que não nos ensinaram apenas a profissão de farmacêutico, mas também nos ensinaram os valores e princípios que nos fizeram cidadãos melhores e conseqüentemente profissionais melhores e mais capacitados.

A elaboração deste trabalho de conclusão de curso não seria possível sem o apoio, colaboração, orientação, esforço, troca de ideias, empenho, auxílio incansável e disposição das professoras Mestre Flávia Gonçalves Vasconcelos, orientadora, e Mestre Mirella Andrade Silva Mendes, co-orientadora.