



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

CHRISTIANE DA SILVA COELHO

PARABENOS:
CONVERGÊNCIAS E DIVERGÊNCIAS CIENTÍFICAS E
REGULATÓRIAS

Brasília
2013

CHRISTIANE DA SILVA COELHO

PARABENOS:
CONVERGÊNCIAS E DIVERGÊNCIAS CIENTÍFICAS E
REGULATÓRIAS

Dissertação apresentada à Universidade Estadual de Londrina como requisito parcial para obtenção do grau de mestre em Toxicologia aplicada à Vigilância Sanitária.

Orientador: Prof. Dr. Dermeval de Carvalho

Brasília
2013

**Catálogo elaborado pela Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central da
Universidade Estadual de Londrina.**

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)

C672p	<p>Coelho, Christiane da Silva. Parabenos : convergências e divergências científicas e regulatórias / Christiane da Silva Coelho. – Londrina, 2013. 82 f. : il.</p> <p>Orientador: Dermeval de Carvalho. Dissertação (Mestrado Profissional em Toxicologia Aplicada à Vigilância Sanitária) – Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Toxicologia Aplicada à Vigilância Sanitária, 2013. Inclui bibliografia.</p> <p>1. Parabenos – Avaliação de riscos de saúde – Teses. 2. Cosméticos – Conservação química – Teses. 3. Conservantes químicos – Regulamentação – Teses. 4. Toxicidade – Teses. I. Carvalho, Dermeval de. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Toxicologia Aplicada à Vigilância Sanitária. III. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDU 615.9:547</p>
-------	--

CHRISTIANE DA SILVA COELHO

PARABENOS:
CONVERGÊNCIAS E DIVERGÊNCIAS CIENTÍFICAS E
REGULATÓRIAS

Dissertação apresentada à Universidade Estadual de Londrina como requisito parcial para obtenção do grau de mestre em Toxicologia aplicada à Vigilância Sanitária.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Orientador: Dr. Dermeval de Carvalho
USP – Butantã – SP

Dr.^a Maria de Fatima Menezes Pedrozo
UPM – Consolação – SP

Dr.^a Andréa Diniz
UEM – Maringá – PR

Brasília, 26 de abril de 2013.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida e saúde para encarar com serenidade as dificuldades do cotidiano e me proporcionar a concretização desse trabalho.

Ao professor Dr. Dermeval de Carvalho, que de modo tão espontâneo mostrou satisfação ao aceitar-me como orientada, pelo incentivo e atenção dispensados e pelo conhecimento compartilhado durante a realização deste trabalho.

Ao meu esposo, Osiel Cruz, pelo amor, apoio e compreensão em todos os momentos.

Aos meus pais, Ada e Florinaldo, que mesmo longe tiveram papel importante para execução desta etapa, pois proporcionaram a base para que eu chegasse até aqui.

À Agência Nacional de Vigilância Sanitária e a Gerência Geral de Cosméticos pela oportunidade de realizar este trabalho.

COELHO, Christiane da Silva. **Parabenos**: convergências e divergências científicas e regulatórias. 2012. 82 f. Dissertação (Mestrado em Toxicologia aplicada à Vigilância Sanitária) – Universidade Estadual de Londrina, Brasília. 2012.

RESUMO

A segurança de produtos cosméticos tem despertado crescente atenção nas últimas décadas e o estudo da toxicidade de seus ingredientes evoluiu consideravelmente. Dentre os conservantes permitidos em cosméticos, destacam-se os parabenos, série homóloga do ácido 4-hidroxibenzóico e incluem os derivados metil, etil, propil e butil parabenos. Desde 1920 e até hoje, os parabenos vêm sendo utilizados para a conservação de cosméticos, alimentos e medicamentos. A larga utilização desses compostos vem ocorrendo principalmente, em razão de seu amplo espectro de atividade, solubilidade, baixo custo e estabilidade química, utilizados separadamente ou em associação, em várias categorias de cosméticos. Após a publicação de estudo onde foram detectados parabenos em tumores de mamas humanas, o uso desses conservantes em cosméticos tem sido muito discutido ao redor do mundo. O objetivo desse trabalho foi avaliar as evidências científicas e regulatórias quanto à segurança dos parabenos como conservantes em cosméticos e elaborar revisão bibliográfica sobre o tema, que pudesse contribuir com a comunidade científica, órgãos regulatórios e setor produtivo para o melhor conhecimento do uso seguro desses conservantes. Ensaio *in vitro* e *in vivo* têm demonstrado que os parabenos possuem atividade estrogênica, porém tem-se afirmado que essa atividade é muito fraca quando comparada ao estradiol. Essa atividade está diretamente relacionada à estrutura do derivado parabeno; sendo mais acentuada, quanto maior o tamanho da cadeia do grupo alquil e maior a ramificação. O trabalho que provavelmente motivou a discussão em torno da segurança dos parabenos, em razão da possível associação entre câncer de mama e o uso de parabenos, teve algumas limitações metodológicas apontadas por outros pesquisadores, o que tem gerado muitas divergências. A avaliação do risco do uso de parabenos em cosméticos deve ser realizada de modo amplo uma vez que há muitos outros ingredientes empregados nesses produtos, também apontados como possíveis desreguladores endócrinos. O uso de misturas, bem como os efeitos originados de exposição repetida e combinada, cenário habitual no uso de cosméticos devem também ser considerados. No Brasil, o uso de conservantes em cosméticos está regulamentado pela Anvisa por meio da RDC 29/2012. Alinhado à regulamentação internacional, o limite máximo permitido na legislação brasileira para uso de parabenos em cosméticos é de 0,4% para o ingrediente isolado ou 0,8% para misturas. Apesar das várias discussões sobre o assunto na comunidade científica e de decisões contrárias ocorridas em alguns países, as autoridades sanitárias, de modo geral, continuam considerando seguro o uso dos parabenos em cosméticos. A revisão da literatura relativa à segurança dos parabenos realizada neste trabalho mostrou a necessidade de estudos epidemiológicos para aumentar a significância das evidências científicas e subsidiar as autoridades na tomada de medidas sanitárias, assegurando a saúde dos usuários de cosméticos contendo parabenos. A análise dos resultados obtidos nessa revisão permitiram concluir que deve ser recomendada às autoridades regulatórias: redução para 0,19% das concentrações de propil e butilparabeno em cosméticos; proibição de todos parabenos em produtos não enxaguáveis para

crianças de até 03 anos de idade e manutenção da legislação em vigor para os derivados metil e etilparabeno.

Palavras-chave: Parabenos. Cosméticos. Conservantes. Disruptores endócrinos. Avaliação de risco. Regulatório. Toxicidade.

COELHO, Christiane da Silva. **Parabens: scientific and regulatory convergences and divergences**. 2012. 82 p. Dissertation (Master's Degree Toxicology applied to Health Surveillance) – Londrina State University, Brasília. 2012.

ABSTRACT

The safety of cosmetic products has attracted increasing attention in recent decades and the study of the toxicity of their ingredients was greatly improved. Among allowed preservatives in cosmetics stand out parabens, homologous series of 4-hydroxybenzoic acid and include methyl, ethyl, propyl and butyl parabens. Since 1920 and until today, parabens have been used for the preservation of cosmetics, food and medicines. The widespread use of these compounds has occurred mainly because of its wide spectrum of activity, solubility, low cost, chemical stability and are present in several categories of cosmetics, either separately or in combination. After the publication of paper which were detected parabens in human breast tumors the use of these preservatives in cosmetics has been much discussed around the world. The aim of this study was to evaluate the scientific and regulatory evidences about the safety of parabens as preservatives in cosmetics and formulate literature review on the topic, to collaborate with the scientific community, regulatory agencies and the productive sector to better understand the safe use of these preservatives. In vitro and in vivo assays have shown that parabens have estrogenic activity, but it has been claimed that this activity is very weak when compared to estradiol. This activity is related to the structure of the paraben; being more pronounced the higher the chain length of the alkyl group and the higher branch. The paper that probably led to discussion about the safety of parabens, because of possible association between breast cancer and use of parabens, had some methodological limitations pointed out by other researchers, which has generated a lot of disagreement. Risk assessment of the use of parabens in cosmetics should be carried out broadly since there are many other ingredients used in such products, also mentioned as possible endocrine disruptors. The use of mixtures as well the effects promoted from repeated and combined exposure, as usual scenario in the use of cosmetics, should also be considered. In Brazil, the use of preservatives in cosmetics is regulated by ANVISA through RDC 29/2012. Following international regulations, the maximum concentration allowed by brazilian law for use of parabens in cosmetics is 0.4% for the ingredient isolated or 0.8% for mixtures. Despite many discussions on the subject in the scientific community and contrary decisions occurred in some countries, in general, health authorities still consider safe use of parabens in cosmetics. The literature review on the safety of parabens performed in this work showed the need for epidemiological studies to increase the significance of scientific evidence and support the authorities in sanitary measures, ensuring the health of the users of cosmetics containing parabens. The analysis of the results of this review showed that should be recommended to regulatory authorities: reduction to 0,19% in the concentrations of propyl and butyl paraben in cosmetics; ban all parabens in leave on products for children under 03 years of age and maintenance of current legislation for methyl and ethyl paraben.

Key words: Parabens. Cosmetics. Preservatives. Endocrine disruptors. Risk assessment. Regulatory. Toxicity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Estrutura química dos principais parabenos empregados	18
Figura 2 – Representação esquemática da estrutura da pele	22
Figura 3 – Representação de rotas metabólicas para os parabenos no homem	26
Figura 4 – Potenciais substâncias causadoras de desregulação endócrina	36
Figura 5 – Interação tóxica dos estrógenos com as funções reguladas pelo sistema endócrino	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Descrição geral de propriedades físico-químicas dos parabenos	20
Tabela 2 – Métodos analíticos de identificação/quantificação de parabenos	29
Tabela 3 – Cálculo da exposição agregada a conservantes pelo uso de cosméticos	46
Tabela 4 – Comparação entre a afinidade de ligação entre 17 β -estradiol, dietilestilbestrol, fitoestrógenos e parabenos.....	48
Tabela 5 – Frequência de uso de conservantes - Estados Unidos e Dinamarca	57

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	16
2.1	GERAL	16
2.2	ESPECÍFICOS	16
3	METODOLOGIA	17
4	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
4.1	PARABENOS	18
4.1.1	Características Gerais	18
4.1.2	Usos	20
4.1.3	Absorção, Distribuição, Metabolização e Excreção	21
4.1.4	Métodos Analíticos	27
4.1.5	Reações Alérgicas.....	30
4.1.6	Avaliação de Toxicidade.....	32
4.2	DESREGULAÇÃO ENDÓCRINA	33
4.2.1	Aspectos Gerais	33
4.2.2	Parabenos e Desreguladores Endócrinos	38
4.3	MARGEM DE SEGURANÇA E AVALIAÇÃO DE RISCO	42
4.3.1	Uso de Parabenos no Público Infantil.....	49
4.4	ASPECTOS REGULATÓRIOS.....	51
4.4.1	Generalidades	51
4.4.2	No Brasil	52
4.4.3	Na Comunidade Européia	52
4.4.4	Nos Estados Unidos	53
4.4.5	No Japão	55
4.4.6	Na Austrália	55
4.4.7	Regulamentação do uso de Parabenos em Produtos Cosméticos.....	56
5	DISCUSSÃO	63

6	CONCLUSÃO	69
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70

1 INTRODUÇÃO

Segundo Palácios (2004), etimologicamente, a palavra cosmético provém do grego *kosmetikós*, cuja raiz é *kosmein* – adornar - e mais remotamente *kósmos* - ordem. Os povos hebreus, sumérios, babilônios e egípcios costumavam usar cosméticos para fins rituais, medicinais e ornamentais desde os anos 4000 a.C (RODFORD, 1997). Em julho de 2003, em Londres, arqueólogos britânicos que escavavam o sítio de um templo romano encontraram uma marca inusitada dos cuidados de beleza da civilização que dominou a Europa na Antiguidade: um pote lacrado e muito bem conservado com uma substância cremosa, de tonalidade pastel. Segundo o curador do Museu Britânico, provavelmente, esse creme é o mais antigo cosmético preservado intacto até nossos dias (PALACIOS, 2004).

O uso de cosméticos ao longo da História foi comentado por Rios (2010) que destacou as egípcias de Tebas, que além do pó colorido nas pálpebras, ainda faziam uso de um delineador criado com a mistura de carvão e óleo vegetal ou gordura animal, chamado *khol*. Na Bíblia, encontram-se indícios do uso de maquiagem pelos judeus, provavelmente influenciados pelos egípcios. Já os romanos, em meados do século I a.C., também usavam cosméticos e o pumice, espécie de rocha porosa formada a partir das erupções vulcânicas, na limpeza dos dentes. Os participantes das cruzadas, durante a Idade Média, também puderam observar o uso de cosméticos daquela época, no oriente, difundindo assim esse hábito por toda a Europa.

De simples compostos para pintar, higienizar e nutrir a pele, os preparados modificaram-se, expandiram-se e ganharam cada vez mais adeptos. O aumento no uso de cosméticos também teve relação com o surgimento das cidades, a urbanização, o saneamento básico e a introdução de noções de saúde, limpeza e higiene nas sociedades (RIOS, 2010).

A abertura ao mercado mundial, iniciada na década de 90, aliada ao advento de novas tecnologias, inovação, mercados emergentes, mudanças nas exigências e nos hábitos de compra do consumidor transformaram a indústria de cosméticos no Brasil nos últimos 15 anos (ABIHPEC, 2011).

A importância do consumo de cosméticos pode ser percebida pelo crescimento da indústria cosmética, especialmente a brasileira. De acordo com dados do Euromonitor, em 2011, o setor de cosméticos no Brasil registrou um

faturamento de US\$ 43 bilhões, o que assegurou ao Brasil a terceira posição no *ranking* mundial do mercado de cosméticos, liderado pelos Estados Unidos e seguido pelo Japão (ABIHPEC, 2012).

Segundo dados de Hamilton e Gannes (2011) as mulheres e os homens têm usado diariamente, em média, 12 produtos (até 168 ingredientes) e seis produtos cosméticos (85 ingredientes), respectivamente.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) mediante Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 211, de 14 de julho de 2005, definiu os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes como *“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”* (BRASIL, 2005a).

Para facilitar a leitura deste trabalho, doravante a expressão “produtos cosméticos, de higiene e perfumes” será substituída pela expressão “produtos cosméticos”.

Os produtos cosméticos produzidos a partir de uma variedade de ingredientes derivados de plantas, animais e fontes minerais têm sido utilizados há milhares de anos. A moderna tecnologia tem adicionado um número importante de ingredientes de origem sintética ou semissintética. Embora raramente associados a sérios riscos à saúde, não significa que os produtos cosméticos sejam seguros em uso *per se*. Uma atenção especial deve ser objeto de avaliação de possíveis danos, uma vez que os produtos cosméticos podem ser usados extensivamente durante grande parte do tempo de vida.

Ainda que se reconheçam os benefícios conferidos pelos produtos cosméticos para a qualidade de vida dos consumidores, em termos de higiene corporal, cuidado oral, prevenção de odores, proteção contra os raios ultravioleta, dentre outros, Nohynek et al. (2010) consideram que esses benefícios são de difícil quantificação e têm sido frequentemente negligenciados. Sem levar em consideração a atribuição dos benefícios calculáveis, uma avaliação do risco-benefício poder-se-ia concluir que os cosméticos não devem oferecer risco, mesmo quando se sabe, na prática, que toda exposição a uma substância química sempre envolve algum grau de risco.

A exposição a um ingrediente cosmético não isenta possibilidades de efeitos ou danos sistêmicos, conforme pode ser avaliado através da literatura científica. Por essa razão, os cosméticos devem ser avaliados extensamente antes de sua colocação no mercado, tendo em vista que os usuários estão sujeitos a uma exposição importante e até de certo modo não controlada. É importante destacar que, no Brasil, a avaliação de segurança de um produto cosmético é de inteira responsabilidade da empresa detentora, responsável pela regularização do produto junto à autoridade regulatória (ANVISA, 2003).

A segurança de produtos cosméticos tem despertado crescente atenção nas últimas décadas, sendo que o estudo da avaliação da toxicidade de seus ingredientes evoluiu consideravelmente na segunda metade do século passado. Nesse cenário, destaca-se a importância do avanço das pesquisas sobre a segurança de ingredientes cosméticos.

Além das informações acima, as formulações cosméticas são tidas como extremamente complexas, as quais vêm utilizando ingredientes diferentes, pertencentes a funções químicas diversas e utilizados como essências, solventes, corantes, emulsificantes, corretores de pH, espessantes, emolientes, dentre outras.

Nesse complexo conjunto de ingredientes, destacam-se os conservantes.

Segundo Sasseville (2004), os conservantes são ingredientes que podem ser adicionados aos produtos cosméticos com o objetivo de prevenir ou inibir o crescimento microbiano. Embora até o presente momento não haja exigência regulatória de que os produtos cosméticos sejam estéreis, os mesmos devem ser preservados adequadamente, de modo a resistirem ao processo de fabricação, estocagem e uso do consumidor. O autor esclareceu ainda que o conservante ideal deve ser estável, com amplo espectro de ação antimicrobiana em baixas concentrações, compatível com outros ingredientes da formulação e seguro nas condições de uso.

A presença do conservante na formulação cosmética tem sido de extrema relevância, pois a contaminação microbiológica pode deteriorar o produto, alterando sua composição, cor ou odor. Além das alterações organolépticas, a presença de micro-organismos está sujeita à legislação sanitária vigente (BRASIL, 1999; LUNDOV et al., 2009).

Rodford (1997) alertou que eventuais contaminações durante os processos de fabricação do produto, em geral, podem ser evitadas utilizando-se as boas práticas de fabricação e de laboratório, no entanto, o uso do produto pelo consumidor escapa desse controle por várias razões. Durante sua utilização, o produto está repetidamente exposto a possíveis micro-organismos presentes nas mãos, ar, saliva ou água, aliado ao fato de que o local mais comum para o armazenamento desses produtos tem sido o banheiro, *habitat* que dispõe de condições favoráveis, temperatura e umidade, para o crescimento de micro-organismos.

Pereira et al. (2011) além de reforçarem as assertivas acima, relataram que os micro-organismos encontrados nesses produtos, geralmente, têm-se originado no próprio ambiente industrial, provenientes do ar, da água, das matérias-primas ou mesmo do pessoal envolvido no processo produtivo. Além disso, durante o manuseio por parte do consumidor, os produtos estão sujeitos a exposições frequentes, pois, quase sempre, a cada vez que são utilizados, obrigatoriamente entram em contato com a pele.

Uma prática costumeira no setor produtivo tem sido a utilização de associações de conservantes, visando obter possíveis benefícios, na busca de sinergismos ou uso de menores concentrações (ROUTLEDGE et al., 1998; STEVANATO, 2005).

Dentre as classes de conservantes permitidas para uso em produtos cosméticos, destacam-se: ácidos orgânicos e seus derivados (ácido benzóico, ácido 4-hidroxibenzóico, ácido salicílico), aldeídos (formaldeído, glutaraldeído), fenóis e derivados (triclosan, fenol), alcoóis e derivados (fenoxietanol, álcool benzílico), derivados imidazólicos (imidazolidinil ureia, diazolidinil ureia) e outros compostos como isotiazolinonas, metildibromoglutaronitrilo, para citar os mais frequentemente empregados na indústria cosmética (BERGFELD et al., 2005; BRASIL, 2001; BRASIL, 2012; PARLAMENTO EUROPEU, 2009; POLATI; GOSETTI; GENNARO, 2007).

Os conservantes podem pertencer a diferentes funções químicas e, às vezes, são estruturalmente diferentes. Entre eles estão os derivados do ácido p-hidroxibenzóico, genericamente, os parabenos, os quais vêm sendo utilizados na preservação de cosméticos e objeto deste trabalho de conclusão de curso (SONI; CARABIN; BURDOCK, 2005).

De modo geral, ao longo dos anos, os parabenos vêm sendo considerados seguros, mas, a evolução da ciência, especialmente o melhor conhecimento do mecanismo de ação de substâncias químicas nos sistemas biológicos e estudos de baixas doses (RIETJENS; ALINK, 2006), motivou a comunidade científica a buscar novos experimentos capazes de esclarecer as prováveis interrogações quanto à segurança destes ingredientes (TAVARES et al., 2009).

Desde a publicação do estudo de Darbre et al., em 2004, no qual foi relatada a presença de parabenos em tumores de mamas humanos, o uso desses conservantes em cosméticos tem sido muito discutido ao redor do mundo. Além disso, estudos publicados pela comunidade científica e veiculados nos meios de comunicação têm propagado que o uso de parabenos deve ser evitado e apresentam as vantagens do uso de produtos que não os contêm (GODFREY, 2011).

A controversa discussão em torno da segurança dos parabenos no meio científico e mesmo fora dele tem inclusive motivado algumas indústrias a bani-los de seus produtos (PARABEN, 2012). Cada vez mais, tem se observado na rotulagem de produtos cosméticos disponíveis no mercado as frases “sem parabenos”, “livre de parabenos” ou “*parabens free*”.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Avaliar as evidências científicas e regulatórias quanto à segurança de uso de parabenos como conservantes em produtos cosméticos.

2.2 ESPECÍFICOS

- ❑ Revisar os dados da literatura científica em bancos de dados, periódicos nacionais e internacionais, informações divulgadas por órgãos regulatórios e outras fontes de informações referentes à avaliação de toxicidade e o uso de parabenos em produtos de higiene pessoal, perfumes e cosméticos;
- ❑ Avaliar os resultados encontrados, confrontando os pontos convergentes e divergentes;
- ❑ Compartilhar os resultados obtidos com a comunidade científica, órgãos regulatórios e setor produtivo, visando contribuir nas discussões a respeito do uso seguro de parabenos em produtos cosméticos.

3 METODOLOGIA

A metodologia empregada no desenvolvimento desse trabalho consistiu em uma revisão bibliográfica a qual foi realizada em livros, periódicos e bases de dados (PUBMED e Scielo), objetivando obter publicações existentes sobre o tema de interesse deste trabalho, para melhor conhecer as opiniões convergentes e divergentes a respeito do objeto da pesquisa.

Os seguintes descritores foram utilizados: *parabenos, cosméticos, conservantes, desreguladores endócrinos, avaliação de risco, regulatório, toxicidade*, na língua portuguesa e seus correspondentes vernáculos na língua inglesa: *parabens, cosmetics, preservatives, endocrine disruptors, risk assesment, regulatory e toxicity*. Os artigos foram selecionados utilizando-se os critérios: publicações em periódicos científicos, em inglês, português ou espanhol, sem restrição de período de publicação. Publicações adicionais foram incluídas na pesquisa, a partir de referências consultadas nos artigos recuperados.

A pesquisa foi também realizada em sites de órgãos regulatórios para busca documental da legislação, pareceres, portarias e demais documentos relativos ao tema.

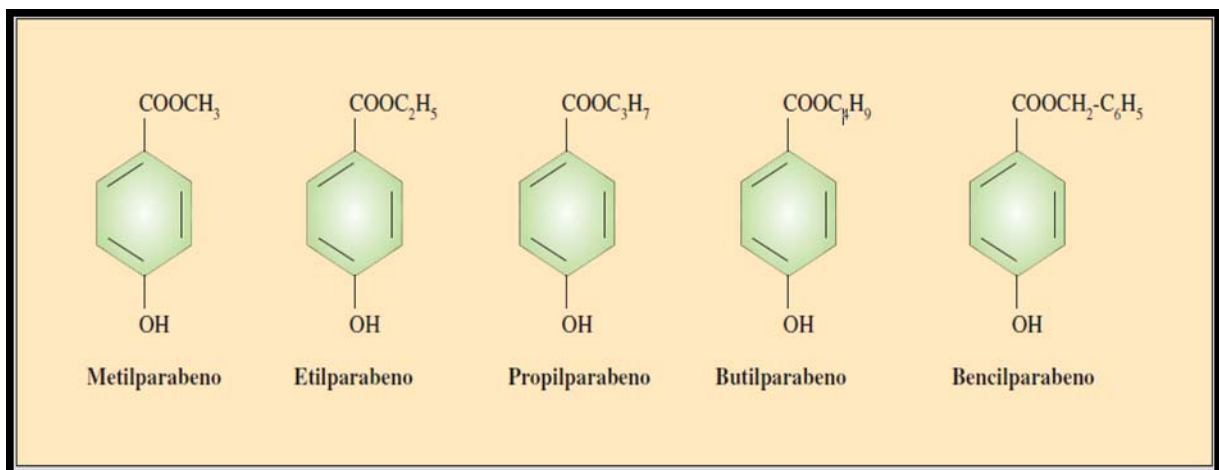
4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 PARABENOS

4.1.1 Características Gerais

Os parabenos constituem série homóloga do ácido 4-hidroxibenzoico, esterificado no C₄ e incluem os derivados metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, heptil e benzilparabenos (CIR, 2008). A Figura 1 mostra a estrutura química dos principais parabenos utilizados.

Figura 1 – Estrutura química dos principais parabenos empregados.



Fonte: Ley, Mendaza e Gómez (2006).

Os parabenos vêm sendo muito utilizados para a conservação de cosméticos, alimentos e medicamentos. Os primeiros relatos de uso de parabenos ocorreram na indústria farmacêutica e remontam à década de 20. Na indústria cosmética, seu uso foi introduzido nos anos 30 e tem se mantido até os dias de hoje. A larga utilização desses compostos vem ocorrendo principalmente pelo seu amplo espectro de atividade, solubilidade, baixo custo, biodegradabilidade, aceitação regulatória, estabilidade química e por serem relativamente seguros à saúde dos usuários, motivos estes ainda considerados suficientes para estarem presentes na grande maioria das categorias de cosméticos, tais como xampus, desodorantes, hidratantes corporais, produtos de higiene oral, protetores solares, quer

separadamente ou em associação (SASSEVILLE, 2004; SONI; CARABIN; BURDOCK, 2005; TAVARES et al. 2009).

Segundo a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010a), os parabenos na forma pura apresentam-se em forma de cristais pequenos e incolores ou pós cristalinos, pouco solúveis na água e facilmente solúveis em solventes orgânicos como acetona, etanol, metanol, éter etílico e clorofórmio, também solúveis em glicerina e propilenoglicol. À medida que aumenta a cadeia alquil do composto, o coeficiente de partição octanol/água aumenta e a sua solubilidade em água diminui (TAVARES et al., 2009).

Os parabenos são inativados, parcial ou totalmente, por pontes de hidrogênio, a exemplo do que acontece com os compostos altamente etoxilados (polissorbatos, derivados de celulose, proteínas e lecitina). Eles também podem ser absorvidos por diferentes argilas ou compostos semelhantes. Os parabenos podem ser absorvidos em recipientes de polietileno e não mostram atividade na fase oleosa dos produtos. A atividade dos parabenos são pH-dependentes. O método utilizado para adicionar o parabeno na formulação, bem como a sua ordem de adição, pode provocar ou não a sua inativação. Ainda, segundo Steinberg (2006), os parabenos, estão sujeitos a reações de saponificação, as quais são dependentes do pH do meio, temperatura e tempo de contato. Os melhores métodos para incorporar parabenos em formulações incluem: a) pré-dissolução em solvente apropriado, a exemplo do propilenoglicol; b) adição em temperatura ambiente e ajuste do pH; c) adição, na fase aquosa, na temperatura de emulsificação (75-80°C). A adição de parabenos à água antes de prévio aquecimento demanda um tempo significativamente maior para dissolução (STEINBERG, 2006).

A tabela 1 elenca características gerais e algumas propriedades físico-químicas dos principais parabenos.

Tabela 1 – Descrição geral e propriedades físico-químicas dos parabenos.

	Metil	Etil	Propil	Butil	Benzil
Denominação INCI	Methylparaben	Ethylparaben	Propylparaben	Buthylparaben	Benzylparaben
N° CAS	99-76-3	120-47-8	94-13-3	94-26-8	94-18-8
Fórmula Molecular	C ₈ H ₈ O ₃	C ₉ H ₁₀ O ₃	C ₁₀ H ₁₂ O ₃	C ₁₁ H ₁₄ O ₃	C ₁₄ H ₁₂ O ₃
Outras denominações	Metilparabeno Methyl -4 hydroxybenzoate	Etilparabeno Ethyl -4 hydroxybenzoate	Propilparabeno Propyl -4 hydroxybenzoate	Butilparabeno Butyl -4 hydroxybenzoate	Benzilparabeno Benzyl -4 hydroxybenzoate
	Methyl p-hydroxybenzoate	Ethyl p-hydroxybenzoate	Propyl p-hydroxybenzoate	Butyl p-hydroxybenzoate	Benzyl p-hydroxybenzoate
Peso molecular	152.16	166.18	180.21	194.23	229.15
Ponto de fusão (°C)	131	116–118	96–98	68–69	112
Ponto de ebulição (°C)	270–280	297–298	-	-	-
pKa	8.17	8.22	8.35	8.37	
Log n- coeficiente de partição octanol/ água (log Kow)	1.66	2.19	2.71	3.24	3.56

Fonte: Golden, Gandy e Vollmer (2005); Soni, Carabin e Burdock (2005); Tavares et al. (2009).

4.1.2 Usos

Além dos produtos cosméticos, os parabenos têm sido amplamente utilizados como conservantes de medicamentos e alimentos, conforme documentado na literatura científica (SHIRAI et al., 2012)

Os derivados metil e propilparabeno vêm sendo os mais utilizados na indústria cosmética, em contrapartida isobutil, isopropil e benzilparabeno têm tido aplicação muito limitada (DARBRE et al., 2004; GOLDEN; GANDY; VOLLMER, 2005; SONI et al., 2002). Porém, os parabenos quando avaliados, genericamente, foram encontrados em 77% e 99%, respectivamente, nos produtos enxaguáveis e não enxaguáveis (RASTOGI et al., 1995). Os dados apresentados guardam certa distância dos tempos atuais, porém ainda próximos aos apresentados por excelente trabalho de revisão publicado pelo Cosmetic Ingredient Review - CIR (CIR, 2008).

Outros autores mencionaram que a média das concentrações de uso dos derivados metil, propil e etil parabenos em formulações cosméticas tem comumente ficado em uma faixa de 0,04% - 0,35%, enquanto o derivado butilparabeno tem-se apresentado em concentrações bem menores. Vários levantamentos têm demonstrado que metil e propil parabenos são encontrados em cerca de 42% e 35% das formulações, respectivamente (COWAN-ELLSBERRY; ROBISON, 2009).

A importância dos parabenos foi destacada por Cashman e Warshaw (2005) em cujos relatos afirmaram que, excetuando a água, metil e etil parabenos são os ingredientes que mais têm sido utilizados em produtos cosméticos.

Os produtos cosméticos têm sido aplicados na pele (maior área de exposição do corpo humano - cerca de 2m^2), lábios, cabelos, unhas, mucosa oral e vaginal e seu uso pode ser continuado por um período de longos anos. Desse modo, a frequência e a duração de aplicação dos parabenos, tanto por via tópica, como por via oral, pode conduzir as pessoas a uma longa exposição (GOLDEN; GANDY; VOLLMER, 2005).

Algumas combinações de parabenos podem ser antagônicas, enquanto outras podem ser sinérgicas, por isso estas combinações devem ser adaptadas de acordo com a relação estrutura-atividade dos referidos ingredientes para cada formulação (CAON et al., 2010).

Além dos parâmetros já discutidos anteriormente, os parabenos, quando utilizados em baixas concentrações, contra fungos e bactérias, têm demonstrado atividade antibacteriana mais efetiva frente às bactérias gram-positivas, quando comparado às gram-negativas. Uma atividade antimicrobiana efetiva foi observada em soluções com $\text{pH} < 8$, caso contrário, poderão ocorrer reações de hidrólise e, com isso, alterar sua eficácia (SONI et al., 2002).

A atividade antimicrobiana dos parabenos, segundo Routledge et al. (1998), tem sido referida como diretamente proporcional ao tamanho da cadeia do grupo alquil e inversamente relacionada a sua solubilidade em água. Destaca-se ainda que, com o aumento da referida cadeia, pode ocorrer melhoria da atividade inibitória frente aos micro-organismos nas fases vegetativa e germinativa. Considerando que o crescimento microbiano ocorre geralmente na fase aquosa das formulações, a quantidade de parabeno dissolvido nessa fase, geralmente, determina a eficácia do sistema conservante.

4.1.3 Absorção, Distribuição, Metabolização e Excreção

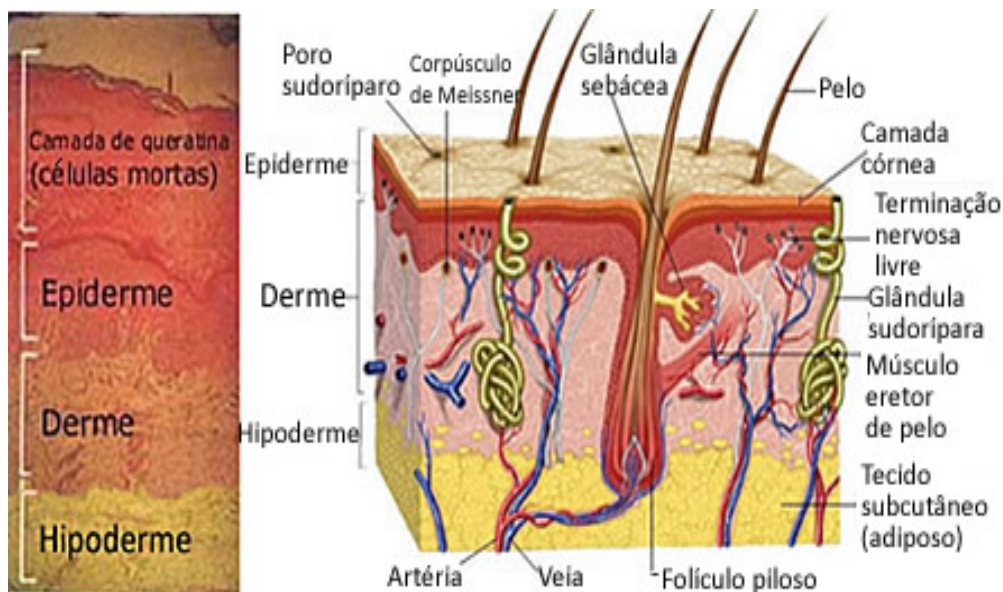
Monteiro-Riviere (2008) afirmou que a pele é o maior órgão do corpo humano, complexo e dinâmico, com várias funções, dentre elas: função de barreira, homeostase, regulação de temperatura corporal, recepção neurosensorial e

metabolismo. Anatomicamente está dividida em várias camadas organizadas e heterogêneas: estrato córneo basal, epiderme, derme e hipoderme.

Baron e Skazik (2010) afirmaram que a função mais importante da pele é constituir uma barreira eficaz entre o ambiente externo e o interior do corpo. Além deste papel, outra tarefa de grande importância é a regulação da perda de água do organismo para a atmosfera, processo designado como perda transepidérmica de água.

A absorção percutânea tem sido entendida como um fator muito importante para o estudo da toxicidade sistêmica. Estudos de absorção dérmica *in vivo* envolvem a aplicação da substância em estudo em um local específico por um determinado período de tempo e têm sido realizados em várias espécies como: ratos, camundongos, coelhos, porcos e macacos. Determinar a correlação entre a absorção dérmica em animais de experimentação e em seres humanos tem se revelado uma tarefa bastante complexa, sobretudo em virtude das diferenças de metabolismo e fisiologia entre as espécies. Vários pesquisadores têm se debruçado sobre esse tema e, nesse sentido, pesquisas têm evidenciado que a absorção na pele de porco pode ser a mais adequada para prever a absorção na pele humana (POET; MCDUGAL, 2002).

Figura 2 – Representação esquemática da estrutura da pele



Fonte: Envelhecimento (2012)

A absorção dérmica é muito importante para estimar doses e efeitos potenciais de produtos de uso tópico, entre eles os que contenham parabenos, uma vez que em sua maioria vêm sendo aplicados na pele. A pele não é uma barreira impenetrável, logo, alguma fração da quantidade aplicada pode ser absorvida e eventualmente entrar na circulação sistêmica (GOLDEN; GANDY; VOLLMER, 2005).

A maioria dos efeitos indesejáveis ocasionados pelos parabenos pode ocorrer após absorção sistêmica, devido à sua elevada lipofilicidade e baixo peso molecular, corroborando a importância de estudos que avaliam o risco de produtos que contenham parabenos em termos de absorção dérmica (EL HUSSEIN et al., 2007; PEDERSEN et al., 2007).

O potencial de absorção cutânea dos parabenos também pode estar influenciado pelo tipo de formulação, as quais podem ser modificadas pela adição de agentes tensoativos ou por serem incorporadas em micelas e lipossomas, o que torna o perfil de absorção dos parabenos mais complexo em produtos de uso tópico. Alguns ingredientes solubilizantes podem reduzir a absorção de parabenos através da pele, no entanto, mesmo pequenas quantidades podem penetrar, resultando em níveis importantes destes ingredientes na corrente circulatória, especialmente quando são aplicados em grande área superficial da pele. Desse modo, a exposição tópica de seres humanos a esses conservantes dependerá em grande parte da formulação do produto em que estão contidos e o padrão de utilização do produto (ROUTLEDGE et al., 1998).

Na pesquisa de Cross e Roberts (2000), na qual foram utilizadas membranas epidérmicas humanas, foi verificada a capacidade que têm diferentes veículos (acetona, etanol ou pomada) em alterar a permeabilidade de derivados parabenos (metil, etil, propil e butil), com ou sem oclusão. Os resultados demonstraram que diferentes veículos, particularmente em conjunto com a oclusão, aumentaram a permeabilidade cutânea.

Os parabenos podem ser absorvidos rapidamente através da pele intacta, mas por outro lado tem-se observado que a presença de promotores de penetração, a exemplo do etanol ou mentol, às vezes presentes em formulações cosméticas, pode influenciar essa absorção. Observou-se ainda que a oclusão pode elevar ou diminuir a permeação cutânea de acordo com o veículo empregado. Para a caracterização do perfil de permeação do composto, o tipo de formulação, emulsão ou solução, tem tido papel mais preponderante do que o teor de parabenos na

formulação. Além disso, foi observado que todos os parabenos acumularam-se em maior extensão na epiderme do que na derme. Isso pode ser explicado, pois a epiderme contém o estrato córneo, camada rica em lipídios, pelos quais os parabenos têm elevada afinidade; já a derme, de natureza mais hidrofílica, diminuiu a retenção dos referidos conservantes (PEDERSEN et al., 2007).

Caon et al. (2010) em estudo realizado com pele de orelha de porco, observaram que, quando comparados os perfis de permeação de parabenos isolados, o valor correspondente à quantidade de parabeno que permeia versus tempo é menor naqueles com maior tamanho da cadeia alquil. Assim, o metil apresentou maior permeação, em relação ao etil e propilparabeno, ao passo que o butilparabeno foi o que menos permeou.

Recente publicação do CIR (2008) corroborou essa informação, reportando que o coeficiente de permeabilidade varia em função da cadeia alquil. Logo, as diferenças nos perfis de permeação cutânea têm sido atribuídas à solubilidade diversificada e às propriedades lipofílicas das moléculas. Desse modo, pode-se afirmar que os parabenos mais lipofílicos levam maior tempo para atravessar a barreira da pele. Nesse sentido, também foram concordantes as observações apontadas por El Hussein et al. (2007): quanto mais lipofílico o parabeno, menor é sua passagem através da pele; o butil mostrou a menor permeação, enquanto que o metilparabeno, a maior.

A avaliação das interações entre os parabenos, relativa a sua permeação transdérmica, tem sido muito oportuna, uma vez que os parabenos são usados em associação para melhorar os seus efeitos antimicrobianos, especialmente o metil e o propil (CAON et al., 2010).

No estudo de Esposito et al. (2003) ficou demonstrado que o coeficiente de permeabilidade cutânea do metil, etil e propil parabenos através de membranas sintéticas foi influenciado pela solubilidade do composto parabeno e pela característica da formulação, se era emulsão ou gel hidrofílico. Inclusive, nesse sentido, Pedersen et al. (2007) sugeriram que, para a permeação cutânea do parabeno, o tipo de formulação seria mais relevante do que a sua própria composição.

Segundo relato apresentado pelo CIR (2008), a presença de alguns solubilizantes na formulação, como propilenoglicol ou polisorbato 80, pode reduzir a

permeação cutânea dos parabenos e ao mesmo tempo melhorar a atividade antimicrobiana.

Pedersen et al. (2007) observaram que todos os parabenos apresentaram uma permeação muito rápida através da pele. Nas formulações testadas, o metilparabeno apresentou maior permeação, seguido pelo etil e propilparabeno. Estas diferenças de penetração foram devidas à solubilidade e lipofilicidade diferente de cada um deles. O nível de permeação mostrou-se inversamente proporcional à lipofilicidade do composto. Mais tarde, Caon et al. (2010), na mesma linha de investigação encontraram resultados semelhantes.

Na ausência de promotores de permeação, ficou demonstrada uma relação direta entre o coeficiente de permeação e o coeficiente de partição octanol/água para cada parabeno. Na presença de promotores, o perfil de permeação dos parabenos foi alterado, alteração esta diferente para cada um dos atores envolvidos, promotores e parabenos (CIR, 2008).

Os parabenos são hidrolisados pelas esterases presentes nos tecidos e dentro do organismo seus metabólitos são conjugados e excretados principalmente na urina. Adicionalmente, uma fração pode ser excretada também na bile e nas fezes. O principal metabólito desses compostos é o ácido p-hidroxibenzóico. Dados da literatura indicam que devido a sua rápida metabolização, verificada em estudos *in vitro* e em animais de experimentação, os parabenos não se acumulam no organismo e as concentrações no sangue, após uma administração intravenosa, diminuem rapidamente, permanecendo baixas (BOBERG et al., 2010; JEWELL et al., 2007).

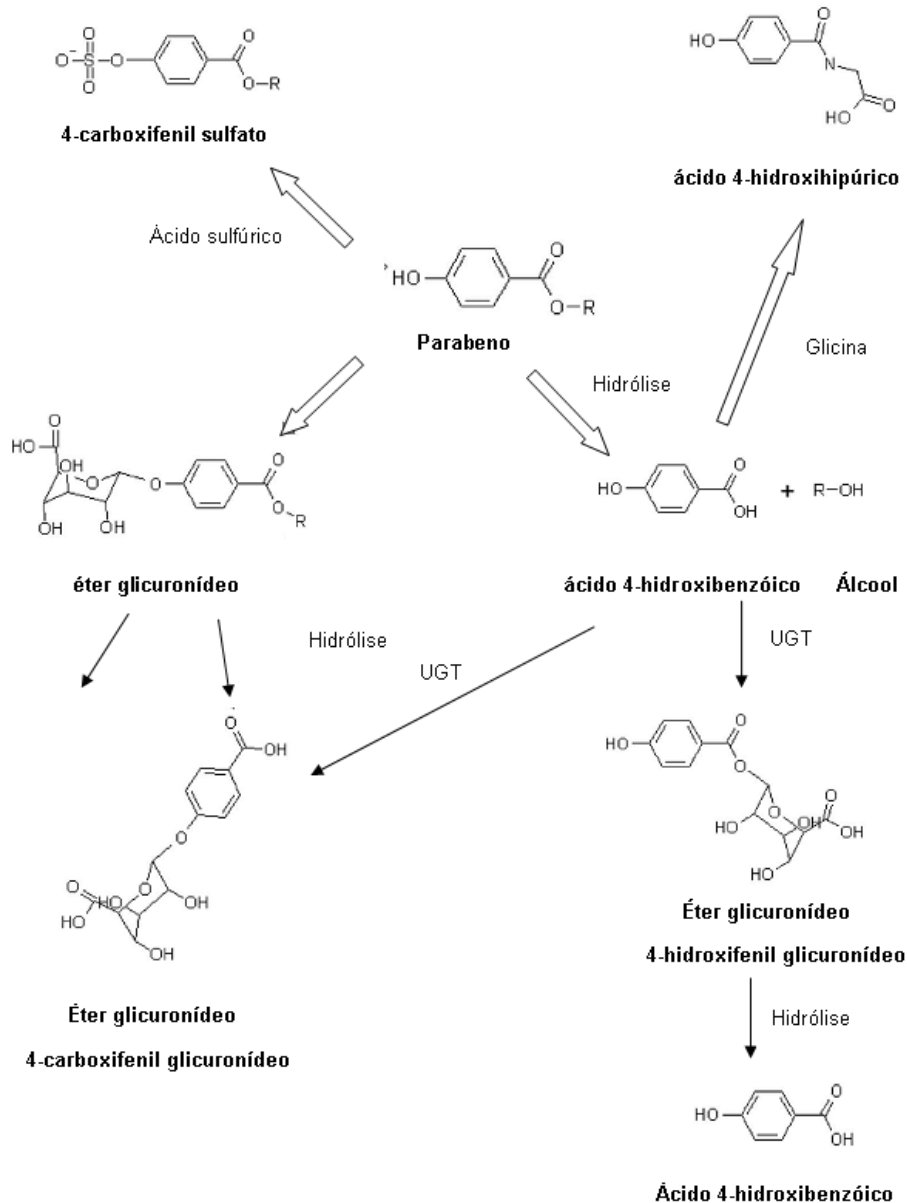
No homem, além do metabólito ácido 4-hidroxibenzóico, os parabenos podem também ser excretados como conjugados de glucuronídeos e sulfato. O perfil metabólico é fortemente dependente da rota de exposição. Como o 4-ácido hidroxibenzóico constitui um marcador inespecífico, os parabenos conjugados têm sido utilizados como biomarcadores urinários de exposição no homem (ABBAS et al., 2010; YE et al., 2006).

As reações de hidrólise e glucoronidação foram investigadas utilizando-se seis derivados parabenos em microssomas do fígado e plasma humano e as principais isoformas humanas de UDP-glucuronosiltransferase (UGT) envolvidas na reação foram identificadas. Metil e etilparabeno foram estáveis no plasma humano, permanecendo após 24 h com a concentração inicial de 95%, por

outro lado, nas mesmas condições, concentrações de propil, butil e benzilparabeno, diminuiriam 50%. Contrastando a estes resultados, a hidrólise rápida foi medida em microsomas de fígado humano, com meia vida variando em função do comprimento da cadeia alquil, de 22 minutos para metilparabeno a 87 minutos para butilparabeno. Todos os parabenos sofreram glucoronidação por microsomas de fígado, em comparação com ácido 4-hidroxibenzóico. Os resultados dessa pesquisa sugeriram que estes parabenos não se acumulam no tecido humano (ABBAS et al., 2010).

A figura 3 expõe as principais rotas metabólicas seguidas pelos parabenos no corpo humano.

Figura 3 – Representação de rotas metabólicas para os parabenos no homem



Fonte: Abbas et al. (2010)

4.1.4 Métodos Analíticos

Diversos métodos analíticos têm sido relatados para a determinação de parabenos em uma grande variedade de matrizes.

Wang e Chang (1998) afirmaram que a cromatografia gasosa também tem sido utilizada, inclusive para matrizes complexas, porém necessitam de derivatização e também é uma técnica mais demorada que a cromatografia líquida.

Dentre os métodos mais empregados, a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) tem tido destaque nos últimos 40 anos como a técnica analítica mais desenvolvida e empregada em laboratórios de indústrias químicas e farmacêuticas, em áreas médicas e em outros campos da ciência, bem como em órgãos governamentais (MALDANER; JARDIM, 2009).

Além das técnicas cromatográficas que se constituem como extremamente vantajosas, Wang e Chang (1998) desenvolveram método alternativo que se utiliza da técnica de eletroforese capilar e extração do analito por fluido supercrítico para determinação de parabenos em cosméticos. Segundo os autores, a técnica mostrou-se eficiente, rápida, com menor consumo de solventes, contribuindo com a preservação do meio ambiente, e que pode ser empregada na análise de amostras comerciais.

Ye et al. (2006) empreenderam estudo, utilizando HPLC/MS, onde foram determinadas as concentrações urinárias de metil, etil, propil, butil e benzil parabenos em 100 indivíduos adultos, de ambos os sexos, sem exposição conhecida a parabenos e detectaram os derivados metil e propil, respectivamente, em cerca de 99% e 96% das amostras analisadas. Na urina, os parabenos foram encontrados majoritariamente sob suas formas conjugadas, inclusive sugeriram a validade do trabalho como biomarcadores de exposição humana aos parabenos. Mais tarde, Ye et al. (2008) utilizaram HPLC/ espectrômetro de massa (MS), com extração em fase sólida para análise dos derivados metil, etil, propil, butil e benzil parabenos, triclosan e fenóis ambientais. A técnica desenvolvida utilizou-se de pequenas amostras, foi considerada sensível, seletiva, precisa, com boa relação custo/ benefício e ainda apontada como útil para fins de estudos epidemiológicos.

Msagati et al. (2008) desenvolveram um método utilizando HPLC e microextração em fase líquida com fibras ocas para quantificação de metil, etil, propil, isobutil e butil parabenos. Essa técnica é aplicada na quantificação de

parabenos para fins de controle de qualidade do ingrediente ou do produto acabado, em virtude de sua simplicidade e minimização do uso de solventes orgânicos.

Experimentos realizados por Janjua et al. (2007; 2008) evidenciaram que após aplicação tópica de creme contendo 2% de butilparabeno, o mesmo foi detectado no soro e na urina, respectivamente, uma hora e oito horas depois, mediante o uso da técnica de cromatografia líquida com espectroscopia de massa.

Shanmugam et al. (2010) informaram que os parabenos têm sido identificados em alimentos, cosméticos, medicamentos, águas, efluentes, poeiras, tecido mamário humano, leite materno, soro e urina, utilizando os métodos de HPLC, HPLC/MS, cromatografia gasosa (CG)/MS e cromatografia eletrocínética micelar (MEKC). Os autores desenvolveram um método analítico, sensível e reprodutível para quantificar parabenos em amostras de tecido humano utilizando CG/MS, metodologia passível de ser utilizada para *screening* de tecidos mamários cancerosos e não cancerosos com a finalidade de detectar parabenos, ou ainda para fins de monitorização ambiental.

Por sua vez, Zotou, Sakla e Tzanavaras (2010) desenvolveram um método simples e eficiente utilizando HPLC/UV para separação e determinação de cinco parabenos (metil, etil, propil, butil e iso-butilparabeno) em amostras de salivas.

Melo e Queiroz (2010) desenvolveram método cromatográfico acoplado a extração sortiva em barra de agitação para determinação de metil, etil, propil e butil parabenos em produtos cosméticos. O método desenvolvido foi considerado uma ferramenta sensível, simples e seletiva para análise desses compostos, sendo indicado como uma boa técnica para controle de qualidade de parabenos em cosméticos. Ferreira, Möder e Laespada (2011) publicaram trabalho utilizando GC/MS para análise de parabenos, com processo de extração em barra sortiva. O método foi considerado sensível, rápido e confiável para determinação em amostras de água de diferentes procedências.

Sandanger et al. (2011) avaliaram os níveis de metil, etil e propil parabenos na sua forma livre, em amostras de plasma obtidas de 332 mulheres norueguesas participantes de um estudo de coorte sobre câncer. Por meio de HPLC/MS, foi investigada a correlação entre níveis de parabenos e o uso auto-reportado de produtos cosméticos. Os resultados mostraram correlação entre a frequência de uso de produtos versus concentração de parabenos encontradas nas amostras. Consequentemente, significativa associação referente à utilização de

cosméticos e seu uso contínuo aumentou a exposição aos parabenos e, em razão dos resultados alcançados, os autores concluíram que os níveis desses conservantes no plasma constituem razão de preocupação.

Outra boa e recente publicação foi desenvolvida utilizando-se da técnica cromatográfica com detecção electroquímica (HPLC/ED), utilizando eletrodo de diamante que se mostrou específica para determinação de metil, etil, propil, e benzil parabenos em xampus (MARTINS et al., 2011).

Pesquisadores na Espanha utilizaram as técnicas de GC/MS, combinando extração com água quente pressurizada, extração sortiva em barra e desorção térmica para determinar parabenos em poeira doméstica. O método desenvolvido foi considerado sustentável, pois utiliza água como solvente (RAMÍREZ; MARCÉ; BORRULL, 2011).

A seguir, a tabela 2 sumariza os métodos analíticos mencionados nessa seção:

Tabela 2 – Métodos analíticos de identificação/quantificação de parabenos

MÉTODO	ANALITOS PESQUISADOS	AMOSTRA	SENSIBILIDADE DO MÉTODO	REFERÊNCIA
Eletroforese capilar com extração por fluido supercrítico	metil, etil, propil e butil parabenos	produtos cosméticos comerciais	0,97ng	WANG; CHANG, 1998
HPLC/MS	metil, etil, propil, butil e benzil parabenos	urina	0,1ng/mL	YE et al., 2006
HPLC/ microextração em fase líquida com fibras ocas	metil, etil, propil, butil e iso-butylparabeno	produtos cosméticos comerciais	-	MSAGATI et al., 2008
LC com espectroscopia de massa	butylparabeno	soro	0,3 ng/mL	JANJUA et al., 2007
LC com espectroscopia de massa	butylparabeno	urina	0,3 ng/mL	JANJUA et al., 2008
HPLC/MS	metil-, etil-, propil, butil e benzil parabenos	urina	0,1ng/mL	YE et al., 2006
HPLC/MS	metil-, etil-, propil, butil e benzil parabenos	leite humano	0,1ng/mL	YE et al., 2008
GC-MS	metil, etil, propil e butil parabenos	tecidos de mama humano	1.05 ng/g	SHANMUGAM et al., 2010
HPLC/ extração sortiva em barra de agitação	metil, etil, propil e butil parabenos	produtos cosméticos comerciais	-	MELO; QUEIROZ, 2010
HPLC/UV	metil, etil, propil, n-butyl e iso-butylparabeno	saliva	0,1mg/L	ZOTOU; SAKLA; TZANAVARAS, 2010
HPLC/MS	metil, etil e propil parabenos	plasma	2 ng/mL	SANDANGER et al., 2011
GC/MS	metil, isopropil, propil, butil e benzil parabenos	água	0.54 ng/L	FERREIRA; MÓDER; LAESPADA, 2011
HPLC/ detecção electroquímica	metil, etil e propil parabenos	produtos cosméticos comerciais (xampus)	-	MARTINS et al., 2011
GC-MS/ extração sortiva em barra, extração com água quente pressurizada e dessorção térmica	metil, etil, propil, isopropil e butil parabenos	poeira doméstica	1 ng/g	RAMÍREZ; MARCÉ; BORRULL, 2011

4.1.5 Reações Alérgicas

A alergia de contato provocada por ingredientes contidos em cosméticos é um problema muito bem conhecido. Cerca de 6% da população tem sido afetada por alergias relacionadas a cosméticos. A alergia tem sido conceituada como uma hipersensibilidade a uma substância específica e sempre envolve o sistema imunológico. A resposta imune é específica a um agente, em particular, a qual o indivíduo já tenha sido exposto (NIGO; MAIBACH, 2010).

A alergia é caracterizada por reação de efeito imediato (de contato ou urticária) ou tardio (hipersensibilidade) e pode se manifestar por eritema, edema e secreção com formação de crostas. O risco de alergia pode decorrer tanto em função dos ingredientes quanto do produto acabado (CHORILLI et al., 2007). Ainda, segundo Darbre e Harvey (2008), estimativas de relatos de reações adversas a produtos cosméticos foram encontradas na frequência de 26,5% e 17,4%, em mulheres e homens, respectivamente.

Segundo Mowad (2000) o primeiro caso de alergia aos parabenos foi reportado na literatura no ano de 1940, causado pelo derivado etilparabeno, presente em uma preparação antifúngica.

Os conservantes, de forma geral, foram mencionados pelo *Food Drug Administration* (FDA) como um dos sensibilizantes que mais frequentemente têm causado alergia e dermatite de contato, ficando abaixo apenas das fragrâncias. Ainda, segundo trabalho realizado nos Estados Unidos, ficou assentado que os conservantes, como grupo de ingrediente, têm sido responsabilizados pela segunda maior causa de incidência de reações adversas a produtos cosméticos (RODFORD, 1997).

Em estudo recentemente publicado, foi avaliado que a prevalência de alergia provocada por cosméticos na população foi menor que 1%. Como é plenamente sabido que a maioria das pessoas não procura auxílio médico para reações adversas leves, o percentual acima pode ser provavelmente maior. Dados resultantes de sete estudos envolvendo 30.207 pacientes com suspeita de dermatite de contato revelaram que 9,8% de reações positivas foram causadas por alérgenos cosméticos (HAMILTON; GANNES, 2011).

A situação acima observada poderia ser melhor avaliada pela presença de estudos de cosmetovigilância, ainda praticamente inexistentes no Brasil e outros países.

Um estudo multicêntrico conduzido na Europa, por um período de 10 anos, utilizando-se *patch tests*, demonstrou que entre sete conservantes comumente utilizados, os parabenos tiveram uma frequência de sensibilização de 0,5-1%, a mais baixa identificada nesse estudo. Enquanto que, nos Estados Unidos, a prevalência de reações positivas diminuiu de 1,7% em 1998 para 0,7% em 2002. Na Bélgica e na Grã Bretanha, em diferentes épocas, estudos realizados evidenciaram uma taxa de sensibilização de 0,8%. Assim, considerando o seu amplo uso, esses dados demonstram que a alergia aos parabenos pode ser considerada baixa (FLYVHOLM, 2005; DASTYCHOVÁ; NECAS; VASKÙ, 2008; LUNDOV et al., 2009; SASSEVILLE, 2004).

CIR (2008) relatou estudo realizado com 8020 pacientes que foram testados para ésteres de parabenos e cujo resultado apontou uma taxa de sensibilização próxima de 1%.

Outros estudos têm corroborado no sentido de esclarecer que a taxa de sensibilização dos parabenos na população tem sido referida como baixa, girando em torno de 1% (LEY; MENDEZA; GÓMEZ, 2006). Dentre esses estudos, destaca-se o trabalho de Krob et al. (2004), os quais desenvolveram interessante estudo de metanálise, na qual foram incluídos voluntários de vários países da Europa, no período de 1986-2000, demonstrando que a mistura de parabenos apresentou uma taxa de somente 0,5% de reações positivas. Outro estudo empreendido durante a década de noventa encontrou resultado similar, comprovando que os parabenos apresentavam a taxa mais baixa de sensibilização entre os principais conservantes empregados (WILKINSON et al., 2002).

Ozkaya e Polat (2011) realizaram estudo na Turquia durante os anos de 1996-2006 e obtiveram um taxa de sensibilização atribuída aos parabenos ainda mais baixa, cerca de 0,1%, idêntica à taxa obtida por Aguilar-Bernier et al. (2012) que pesquisaram alergenicidade a vários conservantes, além dos parabenos.

Schnuch et al. (2011) esclareceram que o risco de sensibilização não é necessariamente determinado pelo número absoluto ou relativo de casos de sensibilização. No entanto, isto pode ser - pelo menos grosseiramente - estimado por relacionar as frequências relativas de sensibilização com as frequências relativas

de utilização em produtos, servindo como um marcador de exposição. Altas prevalências de sensibilização podem ser colocadas em perspectiva por uma exposição muito elevada. Portanto, os parabenos, com uma frequência maior que 1%, parecem estar associados ao risco reduzido de sensibilização.

4.1.6 Avaliação de Toxicidade

A avaliação de toxicidade tem sido um dos principais parâmetros quando se tem pela frente um programa destinado a avaliar a segurança de uma substância, independentemente das finalidades propostas: medicamentos, cosméticos, saneantes, agrotóxicos, entre outros tantos presentes no meio ambiente, cujos números, às vezes, assombram a memória.

No caso presente dos parabenos, os ensaios para avaliação de toxicidade foram cautelosamente discutidos por Soni, Carabin e Burdock, (2005) e pelo CIR (2008). Em ambas publicações, os autores apresentaram rica documentação relativa a ensaios *in vivo*, em animais de experimentação para avaliação de toxicidade dos parabenos. Além da análise apresentada, de forma generalizada, os autores tiveram o devido cuidado de incluir avaliações específicas para alguns derivados parabenos.

Os seguintes ensaios foram apresentados:

- toxicidade oral aguda;
- toxicidade dérmica aguda;
- toxicidade aguda intravenosa;
- toxicidade aguda intraperitoneal;
- toxicidade inalatória aguda;
- toxicidade oral subcrônica;
- toxicidade dérmica subcrônica;
- toxicidade crônica oral;
- toxicidade subcutânea crônica;
- sensibilização;
- irritação ocular;
- genotoxicidade;
- carcinogenicidade;
- toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento;

□ ensaios uterótróficos.

Os ensaios mencionados nas publicações acima referidas, certamente embasados em boas práticas laboratoriais, continuam sendo estudados, tanto por parte da comunidade científica como regulatória, conforme pode ser visto em recentes publicações (ADLER et al., 2011; SCCS, 2011b; WAGNER; FACH; KOLAR, 2012).

4.2 DESREGULAÇÃO ENDÓCRINA

4.2.1 Aspectos Gerais

Em 1962, a obra *Silent Spring*, de autoria de Rachel Carson, advertiu pela primeira vez, conforme consta em várias publicações, que certos produtos químicos haviam se difundido pelo planeta, contaminando os seres vivos. A obra tornou-se um marco histórico catalisando o início dos estudos envolvendo o impacto das substâncias sintéticas no equilíbrio entre as espécies, alertando que seus efeitos, muitas vezes, somente seriam observados tardiamente, inclusive em gerações posteriores. O seu trabalho motivou a opinião pública e sensibilizou políticos e membros da comunidade científica que reforçaram a necessidade de investigação sobre possíveis danos à saúde humana e animal, ocasionados por contaminantes químicos e seu impacto no meio ambiente (RIVAS et al., 2004; SANTAMARTA, 2001).

Bila e Dezotti (2007) informaram que a tradução do termo “*endocrine disrupting chemicals*” não foi tão simples quanto se pensou, pois cinco possíveis traduções podem ser utilizadas: perturbadores endócrinos, interferentes endócrinos, desreguladores endócrinos, disruptores endócrinos e interferentes hormonais. Os termos mais usados têm sido disruptores endócrinos e desreguladores endócrinos. Mesmos os termos em inglês geram dúvidas em relação aos seus efeitos e a existência de vários deles confirma isso, pois na literatura podem ser encontrados “*endocrine disrupting*”, “*endocrine modulator*”, “*environmental estrogen*”, sendo o primeiro termo o que mais vem sendo usado.

Reis Filho, Araujo e Vieira (2006) afirmaram que a primeira hipótese sobre os efeitos dos desreguladores endócrinos foi levantada na década de 1980, pela *Society Environmental Toxicology Chemistry*, a partir da observação da

presença de características femininas em machos de aves da região dos Grandes Lagos, nos Estados Unidos e Canadá, expostos a agrotóxicos, sendo o mesmo fenômeno observado e relatado em jacarés habitantes dos lagos da Flórida. Desde então, os assuntos relacionados aos desreguladores endócrinos assumiram grande importância, especialmente para fins de pesquisa em toxicologia ambiental, o que pode ser observado no crescente número de publicações e, constituindo, segundo o autor, assunto bastante promissor, devido à abrangência dos tópicos e desafios relacionados ao tema.

Bianco et al. (2010) também mencionaram a origem da hipótese da ação dos desreguladores endócrinos e afirmaram que esta se deu também a partir da observação do aparecimento de câncer no sistema reprodutivo de filhas de mulheres que foram expostas ao dietilestilbestrol durante a gravidez, entre as décadas de 40 a 70.

A Agência de Proteção Ambiental Americana (*United States Environmental Protection Agency* - USEPA) definiu os desreguladores endócrinos como “*agentes que interferem na síntese, secreção, transporte, ligação, ação, eliminação de hormônios naturais no organismo, responsáveis pela manutenção da homeostase, reprodução, desenvolvimento e comportamento*” (EPA, 1997).

Por outro lado, o *International Programme on Chemical Safety*, conduzido pela *World Health Organization* (WHO), em conjunto com organismos do Japão, EUA, Canadá, *Organisation for Economic Co-operation and Development* (OECD) e União Europeia, adotou a seguinte definição: “*Um desregulador endócrino é uma substância ou um composto exógeno que altera uma ou várias funções do sistema endócrino e tem, conseqüentemente, efeitos adversos sobre a saúde em um organismo intacto, sua descendência, ou (sub) populações*” (WHO, 2002). De modo mais sintético, por sua vez, Waissmann (2002) definiu desreguladores endócrinos como “*agentes e substâncias químicas que promovem alterações no sistema endócrino humano e nos hormônios*”.

Em 1996, após solicitação do Congresso Americano, a USEPA iniciou uma investigação sobre a questão da desregulação endócrina. Essa agência implementou um programa de triagem, denominado *Endocrine Disruptor Screening Program*, para determinar se substâncias químicas poderiam ser classificadas como desreguladores endócrinos e estabelecer métodos de teste para esta finalidade. Assim, foram selecionados mais de 87.000 produtos químicos, dentre eles

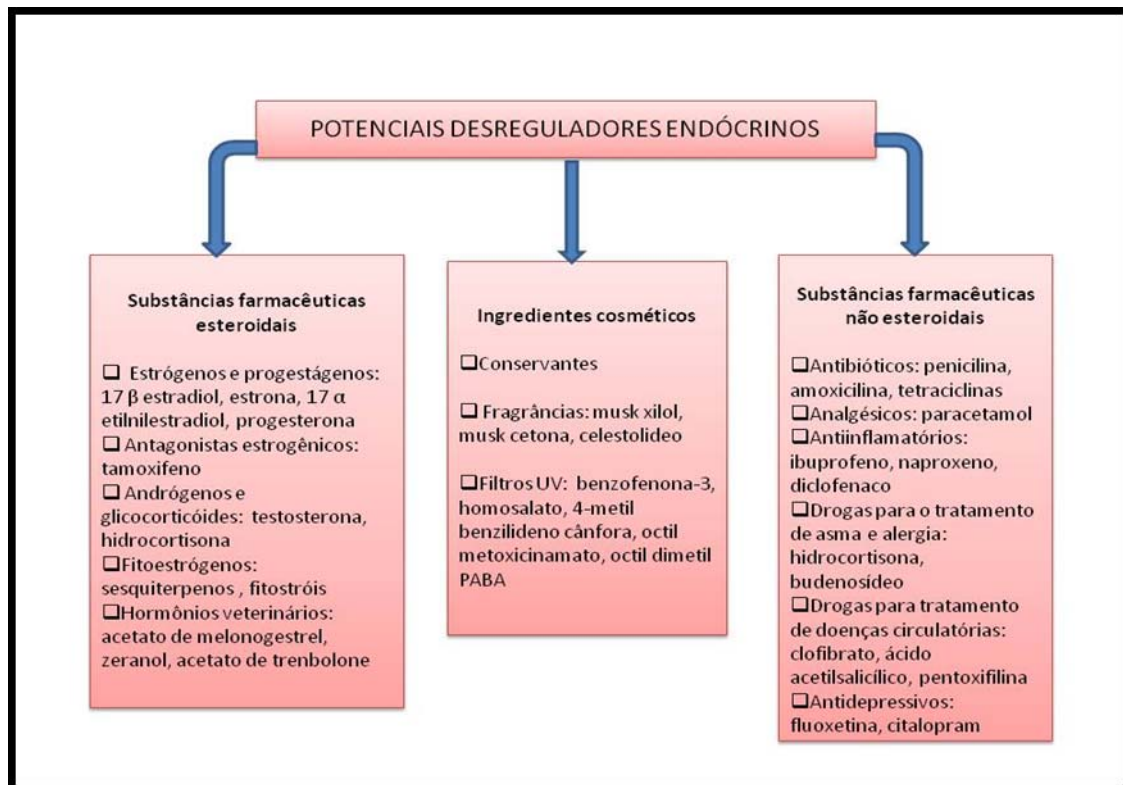
pesticidas, produtos químicos industriais, aditivos alimentares, ingredientes cosméticos e substâncias de ocorrência natural. Essas pesquisas tinham como foco o desenvolvimento de um programa de rastreio, utilizando-se um sistema de teste apropriado e validado, além de outras informações científicas relevantes para determinar se essas substâncias teriam efeitos endócrinos (CALIMAN; GAVRILESCU, 2009; WITORSCH; THOMAS, 2010).

Por sua vez, o Parlamento e Conselho Europeu, em 1997, encarregou a Comissão Europeia de desenvolver testes de triagem para desreguladores endócrinos. A Comissão delegou essa responsabilidade ao *International Committee of Experts in Endocrine Disruption*, da OECD. Os membros desse comitê discutiram com especialistas dos Estados Unidos, Japão e outras nações quais os tipos de testes e bioensaios que deveriam ser executados e como esse programa de triagem deveria ser criado (OLEA, 2002).

Caliman e Gavrilesu (2009) esclareceram que os desreguladores endócrinos têm representado uma classe de substâncias que não foram definidas por sua estrutura química, pois não possuem necessariamente semelhanças estruturais ou características químicas comuns, mas definidas por seus efeitos biológicos. Esses compostos, segundo os autores, atuam por mecanismos fisiológicos pelos quais simulam ou antagonizam os efeitos dos hormônios, alteram o seu padrão de síntese e metabolismo ou modificam os níveis de receptores hormonais. Essa interferência no sistema endócrino pode resultar em aumento ou supressão de hormônios e podem provocar, dentre outros efeitos, o surgimento de infertilidade, alteração do comportamento sexual, déficit de atenção, hiperatividade, alteração da função tireoidiana ou adrenal. Atualmente, cerca de 38.000 substâncias químicas têm sido relatadas como suspeitas de exercerem uma ação desreguladora endócrina.

A figura 4 ilustra vários exemplos de substâncias que têm sido relatados como desreguladores endócrinos em potencial.

Figura 4 – Potenciais substâncias causadoras de desregulação endócrina



Fonte: Caliman e Gavrilesco (2009).

De acordo com a sua origem, ainda segundo Caliman e Gavrilesco (2009), os desreguladores endócrinos podem ser classificados nos seguintes grupos: hormônios naturais e artificiais, medicamentos com efeitos colaterais hormonais e produtos químicos domésticos e industriais, bem como seus subprodutos.

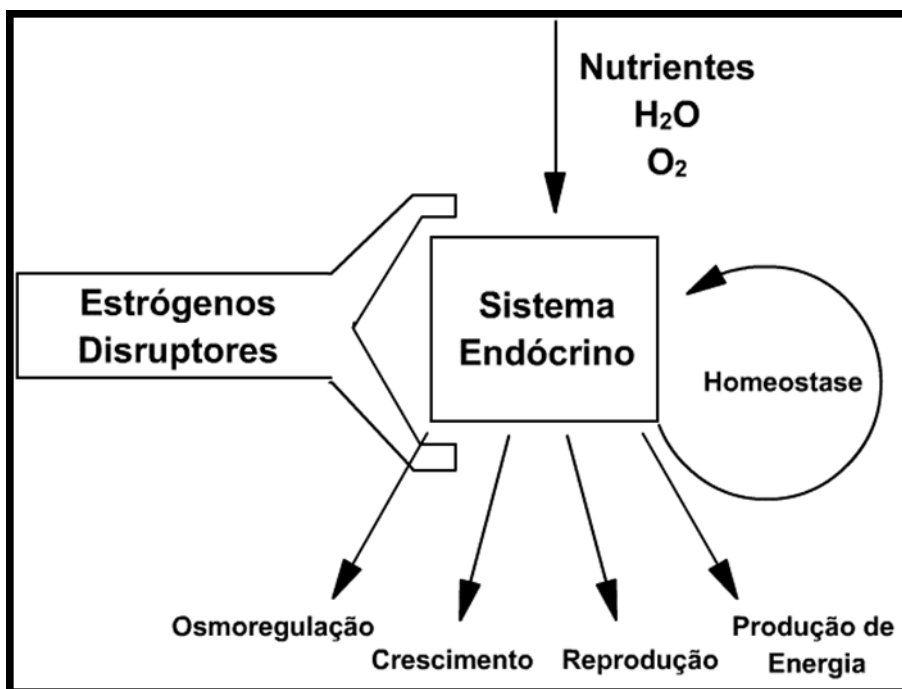
Moraes et al. (2008) citaram os seguintes mecanismos de ação para os desreguladores endócrinos:

- ☐ Inibição de enzimas relacionadas com a síntese de hormônios;
- ☐ Alteração da concentração livre de hormônios por interação com globulinas plasmáticas;
- ☐ Alteração da expressão de enzimas relacionadas ao metabolismo hormonal;
- ☐ Interação com receptores hormonais, agindo como agonistas ou antagonistas;
- ☐ Alteração da transdução de sinais resultante da ação hormonal.

A sinalização endócrina está envolvida na reprodução, desenvolvimento embrionário, crescimento, maturação, produção, uso e estoque de energia e balanço eletrolítico. Os hormônios executam tais funções pela interação com seus receptores em vários órgãos e tecidos, como parte de um sistema biológico complexo de retroalimentação. Qualquer alteração nesse equilíbrio pode causar prejuízo fisiológico ao organismo, sobretudo durante os estágios iniciais do desenvolvimento, prejudicando a função e/ou desenvolvimento dos sistemas reprodutivo, nervoso e imune (BIANCO et al., 2010).

A figura 5 ilustra a ação dos estrógenos sobre os mecanismos de controle do sistema endócrino, desencadeando alterações em aspectos controlados pelo sistema, incluindo a homeostase, fundamental para o equilíbrio metabólico dos organismos (REIS FILHO; ARAUJO; VIEIRA, 2006).

Figura 5 – Interação tóxica dos estrógenos com as funções reguladas pelo sistema endócrino



Fonte: Reis Filho, Araujo e Vieira (2006).

Segundo KIM et al. (2010), o ensaio de ligação ao receptor tem se revelado como um teste importante para avaliar o potencial de atividade endócrina de substâncias, conforme indicado tanto pela EPA como pela OECD.

Oishi (2002b) afirmou que a exposição a substâncias estrogênicas de origem natural ou sintética pode ocasionar efeitos adversos à saúde humana, sobretudo efeitos relacionados à função reprodutiva. Os compostos bisfenol A, alquilfenol, bifenilas policloradas (PCBs) e ftalatos, considerados poluentes ambientais, têm demonstrado atividade semelhante às atividades exercidas pelo 17 β -estradiol ou outras substâncias antiandrogênicas.

A preocupação pública em relação aos riscos ambientais possivelmente tem sido maior quando se trata de exposições potenciais relacionadas a abortos, desenvolvimento fetal e/ou saúde reprodutiva. Um número crescente de evidências tem revelado que exposições a compostos terapêuticos e/ou ambientais, que podem atuar como desreguladores endócrinos, podem promover alterações ou distúrbios hormonais. A exposição a estas substâncias pode resultar em redução da fertilidade, desenvolvimento anormal do feto, atraso da puberdade, interrupção da função ovariana, início anormal da lactação, precocidade da senescência reprodutiva e câncer. Estes efeitos adversos parecem ser mediados em grande parte por meio de interferência na ação dos hormônios esteróides sexuais (CHEN et al., 2007). Bianco et al. (2010) esclareceram ainda que a exposição aos desreguladores endócrinos pode ocorrer sob diferentes maneiras, como ocupacional e/ou domiciliar, ingestão de água ou alimentos contaminados e contato com o solo.

Também vale a pena ressaltar que o perfil de exposição humana a produtos químicos mudou consideravelmente nos últimos 70 anos. Este período foi marcado por grandes mudanças na dieta e hábitos de vida, alguns dos quais podem afetar a saúde humana. Os efeitos causados pela dieta e mudanças no estilo de vida podem ter grande influência na capacidade de provocar efeitos adversos à saúde, tanto quanto os causados por produtos químicos; esses fatores podem interagir entre si (SHARPE; IRVINE, 2004).

4.2.2 Parabenos e Desreguladores Endócrinos

Em relação aos produtos cosméticos, alguns estudos vêm sendo desenvolvidos para avaliar se alguns dos ingredientes adicionados a estas formulações podem ser portadores da atividade de desregulação endócrina e, conseqüentemente, se existem evidências de que representam risco à saúde

humana. Dentre os ingredientes que mais têm suscitado discussões estão relacionados os ftalatos, alguns filtros ultravioletas e fragrâncias e os parabenos, estes últimos constituem o objeto desse trabalho de conclusão de curso (WITORSCH; THOMAS, 2010).

Darbre et al. (2004) relataram a presença de parabenos em tumores de mamas. Neste trabalho foi determinada a concentração de parabenos (metil, etil, propil, butil, isobutil e benzil) em 20 amostras de tumores de mama utilizando técnicas de HPLC-MS, cujos valores se situaram entre 0 a 54,4 ng/g de tecido mamário. O metilparabeno foi o que mostrou maiores concentrações, média de 12,8 ng/g, ao passo que o benzilparabeno não chegou a ser detectado.

Embora alguns ensaios *in vitro* e *in vivo* tenham demonstrado que os parabenos possuem atividade estrogênica, alguns autores têm afirmado que essa atividade é muito fraca quando comparada ao estradiol (GOLDEN; GANDY; VOLLMER, 2005; TAVARES et al., 2009).

Segundo Guadarrama et al. (2008), estrógenos e parabenos são estruturalmente semelhantes pois ambos possuem grupos OH fenólicos e fragmentos hidrofóbicos. No caso de parabenos, a associação entre a atividade de ligação ao receptor de estrógeno (ER) e a hidrofobicidade está diretamente correlacionada. Assim, os parabenos são considerados como substitutos potenciais de 17 β -estradiol na interação com o receptor estrogênico. Os autores destacaram que após realização de estudos de estrutura-atividade, tem prevalecido o consenso do potencial de atividade estrogênica dos parabenos.

Por terem a capacidade de se ligar a receptores de estrogênio, os parabenos podem causar efeitos sobre a saúde humana em concentrações menores, em razão de maior especificidade quando comparados a mecanismos não mediados por receptores (SANDANGER et al., 2011).

Experimentos realizados por Byford et al. (2002) e Okubo et al. (2001) demonstraram que esses compostos podem se ligar aos receptores de estrogênio (ER), estimular a resposta ER-dependente, e/ou influenciar a expressão de genes responsivos ao estrogênio, incluindo ER e o receptor de progesterona (PR), o que mais tarde foi mencionado na publicação de Vo et al. (2010).

Quanto maior o tamanho da cadeia do grupo alquil e quanto mais ramificada o for (metil < etil < propil < butil < isobutil), mais acentuada tem sido sua atividade estrogênica; no entanto essa potência foi estipulada como sendo de 1.000

a 1.000.000 de vezes menor do que a potência do estrógeno 17 α -estradiol (DARBRE et al., 2004; GOLDEN; GANDY; VOLLMER, 2005; ROUTLEDGE et al., 1998).

Também foi demonstrada que a magnitude da resposta estrogênica dos compostos metil, etil, propil e butil parabeno foram, respectivamente, cerca de 2.500.000, 150.000, 30.000 e 10.000 vezes menos potente do que a do 17 β -estradiol (ROUTLEDGE et al., 1998).

Oishi (2001, 2002a, 2002b, 2004) desenvolveu uma série de experimentos e para isso, roedores foram expostos, via oral, aos parabenos incluídos na dieta, cuja finalidade foi a de avaliar seus possíveis efeitos ocasionados por estes conservantes no sistema reprodutivo masculino de ratos da linhagem Wistar selecionados para estudo. Para isso os autores se preocuparam na avaliação dos seguintes parâmetros: produção de esperma, peso dos órgãos, reserva espermática na cauda do epidídimo e níveis de testosterona sérica. De acordo com os resultados encontrados, não ficaram demonstrados possíveis efeitos provocados pelos derivados metil e etilparabeno, ao passo que alguns efeitos tóxicos foram associados ao uso de propil e butilparabeno na dieta dos animais. O autor destacou que foram observadas alterações na espermatogênese e redução dos níveis de testosterona sérica, dose/dependente e associados à atividade estrogênica dos parabenos de maior peso molecular.

No entanto, na mesma linha de pensamento, Hoberman et al. (2008) realizaram estudo semelhante, onde administraram metil e butilparabeno na dieta de ratos, porém os resultados obtidos não evidenciaram as alterações, tanto na espermatogênese quanto nos níveis de testosterona.

Como o estrogênio promove o crescimento de células cancerosas da mama, alguns cientistas têm sugerido que a utilização de desodorantes e antitranspirantes poderia promover o acúmulo de parabenos em tecidos mamários, fato que pode contribuir para o desenvolvimento de câncer de mama, já mencionado por Darbre et al. (2004). Uma vez que o estrógeno tem sido, na maioria dos casos, o fator etiológico mais importante no crescimento e desenvolvimento do câncer de mama, tem sido proposto que o uso de parabenos em cosméticos, particularmente em desodorantes e antitranspirantes, pode contribuir com o aumento da incidência de câncer de mama.

Barr et al. (2012), relataram a presença de parabenos em amostras de tecido mamário coletado de 40 mulheres as quais foram submetidas à mastectomia. Para cada uma delas foram extraídas quatro amostras de diferentes regiões da mama (axilar, lateral, média e medial). As 160 amostras foram analisadas através da técnica de HPLC-MS. Os resultados obtidos identificaram os derivados metil, propil, etil, butil e isobutilparabeno em 158 das 160 amostras cuja concentração média de parabenos foi de 85.5 ng/g de tecido e, respectivamente, 16,6 e 16,8 ng/g para os derivados metil e propilparabeno. Diferentes concentrações de parabenos foram determinadas nas quatro regiões da mama: o propilparabeno presente em maior concentração no nível da axila do que nas regiões média ou medial. Nesse trabalho, assim como no realizado por Darbre et al. (2004), a fonte de parabeno não pode ser identificada. Outro achado importante foi que 07 das 40 voluntárias do estudo relataram nunca ter feito uso de cosméticos na região das axilas.

Além disso, outros resultados têm suscitado calorosas discussões sobre o uso seguro de parabenos em produtos cosméticos, especialmente aqueles que têm sugerido o melhor conhecimento do perigo, relação doses/resposta e avaliação da exposição. Na avaliação da exposição, a Toxicologia analítica e recursos instrumentais têm sido excelentes ferramentas de trabalho na quantificação de concentrações de parabenos em células tumorais coletadas de portadoras de câncer de mama ou mesmo a existência de atividade estrogênica *in vitro* e *in vivo* (DARBRE et al., 2004; WITORSCH; THOMAS, 2010).

Se não bastasse o que já foi discutido a respeito dos parabenos, em razão do desenvolvimento científico que o assunto - parabenos - vem alcançando, quando se pensa em meio ambiente, julgamos oportuno trazer à discussão algumas informações científicas a respeito do tema.

Tavares et al. (2009) manifestaram preocupação quanto a ampla utilização dos parabenos, os quais podem ser continuamente liberados nos meios aquáticos por meio de águas domésticas residuais em galerias pluviais, e, portanto, objeto de crescente preocupação, em relação aos seus potenciais efeitos sobre a vida selvagem em longo prazo.

A estrogenicidade dos parabenos tem sido claramente demonstrada em ensaios com peixes. Os peixes são muito sensíveis a esses compostos devido à falta de atividade da enzima esterase não específica. Um estudo realizado em

Portugal tem mostrado que as estações de tratamento de águas residuais não estão preparadas para eliminar de modo eficiente parabeno e outros desreguladores endócrinos, pois foi possível detectar metil, etil, propil e benzilparabeno em lamas e esgotos coletados após o tratamento. Isto poderia representar um problema ambiental, uma vez que os resíduos de lama, após terem o tratamento adequado, são frequentemente usados na agricultura para fertilizar os campos. Foi demonstrado também que os parabeno reagem com o cloro livre produzindo subprodutos halogenados (TAVARES et al., 2009).

Segundo Reis Filho, Araújo e Vieira (2006), a principal preocupação ecotoxicológica com estas substâncias implica em sua capacidade evidente de afetar a reprodução das espécies e interferir no desenvolvimento saudável da prole. Assim, o estágio do desenvolvimento em que a exposição ocorre é particularmente importante, pois em espécies aquáticas onde a fase embrio-larval é crítica, danos permanentes podem ser provocados em vários órgãos e sistemas.

A falta de tratamento da água proveniente por parte do setor industrial, contendo resíduos químicos, entre eles os ingredientes cosméticos, podem trazer danos à saúde e ao meio ambiente, cujas consequências são imprevisíveis. No entanto, ao contrário do que vem ocorrendo com medicamentos, até o momento, ainda não foi aprovada legislação específica para o descarte de ingredientes de produtos cosméticos, embora de modo geral possa se aplicar a legislação já existente, como a lei que instituiu a Política Nacional de Resíduos Sólidos - Lei nº 12.305, de 2 de agosto de 2010 e a RDC nº 306, de 7 de dezembro de 2004 que dispõe sobre o Regulamento Técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde (BRASIL, 2004; BRASIL, 2010b).

4.3 MARGEM DE SEGURANÇA E AVALIAÇÃO DE RISCO

A palavra risco tem sido usada geralmente com diferentes significados que podem conduzir a equívocos, particularmente, em indivíduos com diferentes culturas, conhecimento educacional e percepção. A palavra risco origina-se do grego, *rhizikon*, significando raiz, pedra, terra e foi ultimamente usada em latim para designar rochedo. O risco ainda tem sido definido como a probabilidade de ocorrer um efeito adverso em um organismo, sistema ou população causada, sob circunstâncias específicas, pela exposição de um agente (WHO, 2004). Além disso,

segurança absoluta ou “risco zero” não pode ser garantido, a não ser que seja possível garantir exposição zero.

O perigo pode ser entendido como uma propriedade inerente de um agente ou situação com potencial para causar efeitos adversos quando um organismo, sistema ou população está exposta àquele agente. Uma substância química pode causar diferentes graus de perigos os quais podem ser determinados por via, frequência e duração da exposição. Ainda ao longo do seu trabalho, o autor informou com muita propriedade as variáveis relacionadas ao perigo, causalidade, exposição e probabilidade (BENFORD, 2008).

O fato de existirem diferentes vias e fontes de exposição pode dificultar a avaliação do risco de uma substância química, pois as variáveis envolvidas requerem estudos minuciosos. Esta premissa é de extrema importância, pois poderá conduzir a resultados conflitantes. Portanto, para estimar com precisão a exposição, torna-se necessário entender e estimar a exposição agregada, isto é, a exposição a um único ingrediente proveniente de todas as fontes e todas as vias. Os parabens estão presentes em vários alimentos, logo quando se calcula a estimativa de exposição a estes ingredientes, oriundo de produtos cosméticos, é necessário incorporar a exposição proveniente da alimentação (COWAN-ELLSBERRY; ROBISON, 2009).

A avaliação de segurança de um produto cosmético pressupõe uma abordagem caso a caso, observando-se, preliminarmente, todas as informações disponíveis que contribuam para o conhecimento do risco potencial, em condições normais ou razoavelmente previsíveis de uso (ANVISA, 2012).

Segundo o Guia de Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos da Anvisa (ANVISA, 2012), os produtos cosméticos quando aplicados topicamente, um ou mais de seus ingredientes podem permear a barreira cutânea, enquanto que outros, devido à sua forma de apresentação e modo de uso, podem ser ingeridos ou inalados, como por exemplo, aqueles contidos em dentifrícios, enxaguatórios bucais e spray para cabelos. Portanto, devem-se considerar, em todos os casos, os seguintes parâmetros:

- Grupo de produto e finalidade de uso;
- Quantidade de produto por aplicação;
- Modo de aplicação;
- Tempo de contato;

- ❑ Consumidor alvo;
- ❑ Advertências e restrições de uso;
- ❑ Condições previsíveis de uso e uso inadequado;
- ❑ Frequência de uso;
- ❑ Área e superfície de aplicação.

O produto cosmético deve ser seguro para o usuário nas condições normais ou razoavelmente previsíveis de uso. Deste modo, os ingredientes devem ser adicionados em um nível de concentração que apresente uma margem de segurança adequada.

Na caracterização do risco, a última fase da avaliação da segurança de um ingrediente cosmético, vem sendo aplicado um fator de incerteza para ingredientes e cosméticos, representados pela margem de segurança, calculada mediante a razão entre NOAEL (maior dose onde não se observam efeitos adversos) do ingrediente em estudo pela estimativa de sua dose de exposição sistêmica (SED - *Systemic Exposure Dose*). Geralmente, a biodisponibilidade sistêmica de um ingrediente cosmético é estimada considerando a quantidade diária de produto aplicado, a concentração do ingrediente em estudo, a absorção dérmica do ingrediente em particular e um valor médio de peso corporal. Desse modo, a SED representa a dose diária absorvida, que para a área cosmética e dermatológica, refere-se à estimativa de absorção pela pele, quando do contato com a substância (ANVISA, 2012; SCCS, 2011b).

$$\text{MoS} = \frac{\text{NOAEL}}{\text{SED}}$$

A dose diária absorvida pode ser calculada de duas maneiras, de acordo com os dados disponíveis (ANVISA, 2012; SCCS, 2011b):

a)
$$\text{SED (mg/kg)} = \frac{\text{PA } (\mu\text{g/cm}^2) \times \text{S (cm}^2) \times \text{F}}{60 \text{ kg} \times 1000}$$

Onde:

PA (Absorção Percutânea): informação obtida de acordo com dados toxicológicos fornecidos por estudos de permeação da matéria-prima. No caso de

ausência desta informação, deve considerar-se como a absorção total da substância pela pele.

S (Superfície): estimativa da superfície total da pele (em área) na qual haverá contato com o ingrediente.

60 kg: peso médio de um adulto normal.

1000: fator de correção mg para µg

F (Frequência): número de aplicações diárias.

b)

$$\text{SED (mg/kg)} = \frac{\text{A (\%)} \times \text{I (mg)} \times 1000}{60 \text{ kg}}$$

Onde:

A (Absorção): informação em porcentagem obtida de acordo com dados toxicológicos fornecidos por estudos de permeação para a matéria-prima. No caso de ausência desta informação deve considerar-se a permeação total da substância, ou seja, 100%.

I (Ingrediente): quantidade estimada do ingrediente que entrará em contato com a pele. Este cálculo, por sua vez, considera:

- a concentração do ingrediente no produto final;
- a quantidade estimada de uso do produto final em cada aplicação pelo consumidor, de acordo com modo de uso e área total;
- o número total de aplicações diárias preconizadas para o produto final.

A margem de segurança tem sido utilizada mediante a aplicação de resultados obtidos em ensaios pré-clínicos e extrapolados para humanos. A Organização Mundial de Saúde (OMS) propõe um fator de correção, mínimo, igual a 100, para que uma substância seja declarada segura. Assim, o valor de 100 é constituído por um fator de 10 para a extrapolação a partir de animais para o homem e outro fator 10 em virtude das variações interindividuais dentro da população humana. Estes fatores podem ser ainda subdivididos (SCCS, 2011b).

Segundo a Anvisa (2012), na avaliação da margem de segurança de ingredientes cosméticos a serem aplicados em pele íntegra e também para os destinados ao público infantil, o valor obtido não deve ser menor que 100.

No caso específico de conservantes, foi proposto calcular um valor global diário da exposição a todos os produtos cosméticos que uma pessoa pode aplicar diariamente sobre a pele. Desse modo, considerando o pior cenário em que o consumidor utilize um conjunto de produtos cosméticos que contenham o mesmo conservante, um valor agregado de 17,4 g/dia ou 269 mg/kg de peso corporal/dia deverá ser usado no cálculo da MoS - ver tabela 3 (SCCS, 2011b).

Tabela 3 – Cálculo da exposição agregada a conservantes pelo uso de cosméticos.

	Produto	g/dia	mg/kg peso corporal/dia
Produtos enxaguáveis para limpeza da pele e dos cabelos	shower gel	0,19	2,79
	sabonete	0,20	3,33
	xampu	0,11	1,51
	condicionador	0,04	0,67
Produtos não enxaguáveis para pele e cabelos	loção corporal	7,82	123,20
	creme facial	1,54	24,14
	creme para as mãos	2,16	32,70
	Desodorante	1,50	22,08
	fixador de cabelos	0,40	5,74
Produtos de maquiagem	base facial	0,51	7,90
	demaquilante	0,50	8,33
	sombra	0,02	0,33
	máscara de cílios	0,03	0,42
	batom	0,06	0,90
	delineador	0,01	0,08
Produtos para higiene oral	dentífrício	0,14	2,16
	enxaguatório bucal	2,16	32,54
		17,4	268,8

Fonte: (SCCS, 2011b)

O efeito adverso pode ser entendido como alterações na morfologia, fisiologia, crescimento, desenvolvimento, na reprodução ou duração da vida de um organismo, sistema ou população, que resulta na diminuição de capacidade funcional e na capacidade de compensar stress ou aumentar a susceptibilidade de outra (WHO, 2004).

Dada a exposição tópica, tem sido bastante importante entender o potencial de penetração dérmica e metabolismo. No caso dos parabenos, há

evidências de que a penetração dérmica pode ser considerada baixa frente ao seu extenso processo metabólico, que pode ser observado na pele durante a penetração e logo após, na corrente circulatória (COWAN-ELLSBERRY; ROBISON, 2009).

El Hussein (2007) alertou que alguns produtos cosméticos contendo parabenos vêm sendo aplicados na superfície da pele, em concentrações e áreas de aplicação diversas. A longo prazo, esses conservantes podem ser retidos em tecidos corporais e seu potencial de causar dano aos usuários pode aumentar quando usados com muita frequência.

Segundo Hirabayashi e Inoue (2011), esta preocupação tem-se acentuado dia a dia, especialmente quando se sabe da grande preocupação toxicológica com o uso de baixas doses, especialmente no caso dos parabenos.

Além disso, El Hussein (2007) simulou o uso de cosméticos contendo parabenos, de forma rotineira, em diferentes faixas etárias. Desse modo, como muitos desses produtos contêm um ou mais parabenos, esses poderiam se acumular na pele, ser absorvidos e distribuídos aos tecidos e órgãos corporais.

Golden, Gandy e Vollmer (2005) relataram cálculo da estimativa da exposição ao derivado butilparabeno em uma mulher de 60 kg, utilizando múltiplas categorias de produtos de higiene e cosméticos (produtos de banho, colônias, sprays de cabelo, xampus, tônicos, produtos de maquiagem, desodorantes, hidratantes, entre outros). O cálculo foi obtido multiplicando-se a quantidade do produto utilizada em mg/kg/dia pela concentração máxima de butilparabeno presente nos produtos cosméticos. Os derivados metil, etil, propil não foram incluídos nessa avaliação, pois segundo os autores, as suas respectivas atividades estrogênicas têm sido consideradas muito baixas, razão pela qual os mesmos não foram considerados nessa avaliação. Por outro lado, os derivados isobutil, isopropil e benzil têm tido pouco uso na indústria cosmética, razão pela qual estes também não foram considerados. O cálculo resultou numa concentração de butilparabeno que variou de 0,307-1,02 mg/kg/dia. Estas concentrações, se corrigidas levando-se em consideração o trabalho publicado por Cross e Roberts (2000), que afirmaram que somente 40% das concentrações de butilparabeno aplicado na pele poderia ser absorvido, assumiriam os valores de 0,12-0,41 mg/kg/dia. É importante observar que esta estimativa considerou o pior cenário: uso diário de todos os produtos cosméticos e assumiu ainda que as esterases dérmicas não foram capazes de metabolizar os parabenos totalmente.

Na discussão relativa à exposição a parabenos, Golden, Gandy e Vollmer (2005) afirmaram ser útil comparar as afinidades de ligação dos parabenos ao receptor de estrógeno com a afinidade de fitoestrógenos provenientes da dieta, pois mais de 300 alimentos os contêm. Os fitoestrógenos podem ser dotados de atividades biológicas importantes, principalmente por sua capacidade de atuarem como estrógenos fracos mediante ligação ao receptor estrogênico (ER). A comparação entre a afinidade dos parabenos com os receptores estrogênicos e a afinidade dos fitoestrógenos pode ser vista na tabela 4. Esse comparativo ilustra que *in vitro*, muitos fitoestrógenos consumidos têm tido maior afinidade de ligação aos receptores de estrogênio do que os parabenos, ou seja, são mais potentes na capacidade de se ligar ao receptor. A presença de fitoestrógenos nos alimentos de modo tão difundido e crescente e sua provável ingestão diária sugerem uma exposição generalizada (GOLDEN; GANDY; VOLLMER, 2005).

O trabalho publicado por Cowan-Ellsberry e Robison (2009) demonstrou que a via primária de exposição dos parabenos é a dérmica, por meio do consumo de produtos cosméticos e que somente 4% do total da exposição total agregada seria correspondente a parabenos oriundos dos alimentos.

Tabela 4 – Comparação entre a afinidade de ligação entre 17 β -estradiol, dietilestilbestrol, fitoestrógenos e parabenos.

Composto	Afinidade de ligação ao receptor ER α	Afinidade de ligação ao receptor ER β
17 β -estradiol	100	100
Dietilestilbestrol	236	221
Coumestrol	20	140
Zearalenona	7	5
Genisteína	4	87
Daidzeína	0,1	0,5
Metilparabeno	-	-
Etilparabeno	0,011	0,011
Propilparabeno	0,033	0,044
Butilparabeno	0,053	0,123
Isopropilparabeno	0,040	0,054
Isobutilparabeno	0,110	0,093

Fonte: Golden, Gandy e Vollmer (2005).

4.3.1 Uso de Parabenos no Público Infantil

Segundo Le Cann et al. (2011), as crianças são particularmente suscetíveis à exposição a produtos químicos durante os períodos de desenvolvimento embrionário, fetal, infantil e crescimento, particularmente dos sistemas endócrino e neurológico, durante o período pré-natal, e também após o nascimento. Exposição a substâncias químicas durante estes períodos de maior vulnerabilidade pode ter um efeito permanente; até mesmo mudanças sutis durante a infância pode levar mais tarde a um déficit funcional importante.

A pele infantil caracteriza-se por ser sensível e frágil, devido a diferentes fatores. A sua superfície possui pH neutro, que contribui para enfraquecimento dos mecanismos de defesa, entre eles o desenvolvimento de micro-organismos. Em virtude da reduzida atividade das glândulas sebáceas, a pele possui conteúdo lipídico menor, e por isso a manutenção da barreira epidérmica fica prejudicada. Além disso, a camada córnea tem uma menor espessura, a perda transepidérmica é maior e a epiderme e derme são mais finas do que a dos adultos (MEIRELES et al., 2007).

A pele da criança, especialmente dos lactentes, é bastante delicada devido à grande imaturidade das estruturas que a compõem, o que facilita a penetração de bactérias, ácaros, resíduos de fezes e urina, mais facilmente agredida mecanicamente, por exemplo, na zona de contato com as fraldas ou pela utilização de lenços de limpeza, que causa remoção repetida e localizada de células do estrato córneo e aumenta, por sua vez, a permeabilidade cutânea. A permeabilidade cutânea é muito elevada, sobretudo durante a primeira quinzena de vida. À medida que o tempo passa, a pele da criança vai se tornando menos permeável, porém se mantém sempre inferior à pele do adulto. (FERNANDES; MACHADO; OLIVEIRA; 2011).

O recém-nascido apresenta uma área de superfície corporal três vezes menor em relação ao adulto, o que provavelmente favorece um aumento da absorção e faz com que a concentração de uma dada substância em um tecido seja mais elevada para a mesma superfície de aplicação (MEIRELES et al., 2007).

As crianças podem ser consideradas mais sensíveis aos poluentes ambientais, pois sua estrutura pulmonar e seu sistema imunológico não estão totalmente desenvolvidos e assim a exposição a agentes nocivos na infância pode

ser muito prejudicial. Devido a seu comportamento exploratório, como por exemplo, o hábito constante de levar objetos à boca, as crianças são muitas vezes mais suscetíveis à exposição a fatores ambientais (BEVACQUA, 2011; LE CANN et al., 2011; FERREIRA; FIGUEIRA, 2012).

Segundo Boberg et al. (2010), a estrogenicidade dos parabenos tem mostrado que os mesmos, quando na forma livre, podem estar presentes em concentrações cujos efeitos podem ser comparáveis aos níveis de estrogênio endógeno. Isto se constituiu motivo de preocupação, especialmente quando se leva em consideração a eventual contribuição dos metabólitos para o aumento desta carga estrogênica. O potencial estrogênico na infância pode ser influenciado pela alta exposição aos parabenos. A partir desta perspectiva, não só os parabenos de cadeia longa podem ser de interesse, mas também os ésteres de cadeia curta.

Parabenos afetam parâmetros reprodutivos ou endócrinos, tanto em ratos como em camundongos imaturos, macho e fêmea. Os efeitos estrogênicos em meninos podem aumentar o risco de masculinização incompleta resultando na diminuição da qualidade do esperma. Nas meninas, um aumento da carga de estrógeno pode aumentar o risco de puberdade precoce, desenvolvimento mamário prematuro e do risco de cancro mamário. No entanto, embora seja um caso isolado, a estrogenicidade de parabenos e seus metabólitos precisa ser comparada aos possíveis riscos de exposição a outras fontes de estrógenos, como por exemplo, fitoestrógenos (BOBERG et al., 2010).

James-Todd et al., (2011) demonstraram a associação entre menarca precoce e o uso de produtos capilares antes de 13 anos de idade. Esse estudo sugeriu que o uso de algumas classes de produtos capilares pode contribuir para a precocidade da chegada da puberdade, porém o estudo foi retrospectivo e não identificou quais ingredientes estavam contidos nos produtos utilizados. O estudo, aparentemente importante, segundo nosso entendimento não se sustenta cientificamente por falta de um melhor delineamento metodológico.

4.4 ASPECTOS REGULATÓRIOS

4.4.1 Generalidades

Para avaliar os delineamentos regulatórios e de investigação científica, relativos à regulamentação dos parabenos, utilizados para diversas finalidades, que englobam interesses comerciais e de saúde pública, julgamos oportuno restringir-se, à sua utilização em produtos cosméticos.

Pellegrini et al. (2011) afirmaram que foram atribuídos aos produtos cosméticos dois conceitos:

- ❑ *Amplo*: baseada na segurança dos ingredientes presentes em listas positivas, restritivas e proibidas e parâmetros específicos relacionados a testes de segurança e informações constantes em bancos de dados. Este conceito está mais próximo do modelo regulatório europeu;
- ❑ *Simplificado*: poucas restrições quanto ao uso de ingredientes e os tipos de testes de segurança que devem ser realizados. Produtos que não se enquadram na definição de cosméticos, têm sido classificados como fármacos, na maioria das vezes em virtude dos atributos reivindicados e não necessariamente dos ingredientes de sua composição. Este conceito está mais próximo do que vem sendo adotado pelos Estados Unidos.

As regulamentações do Japão e do Canadá têm utilizado um modelo intermediário, com características dos dois modelos anteriormente citados, sendo que a canadense aproxima-se mais do padrão americano, porém com mais restrições de ingredientes, ao passo que no Japão a regulamentação tem maior semelhança com a europeia, porém com uma categoria de produtos classificados como *quasi drugs* (PELLEGRINI et al., 2011).

Outros países têm utilizado o padrão europeu ou americano para criar seus próprios regulamentos. Dentre os países que adotaram uma versão parecida ao modelo europeu, estão os países que compõem o bloco econômico do Mercado Comum do Sul - MERCOSUL, do qual o Brasil é parte integrante.

4.4.2 No Brasil

No Brasil, a regulação sanitária de produtos cosméticos compreende a sua fiscalização desde a fabricação e distribuição até o seu consumo pela população. Como país membro do MERCOSUL, o Brasil adota uma legislação sanitária harmonizada com os países Argentina, Paraguai e Uruguai.

Conforme a Lei 6.360/1976, os produtos cosméticos estão sujeitos à legislação sanitária e as empresas somente podem fabricar, importar ou exportá-los se autorizadas pela Anvisa e licenciadas pelo órgão sanitário das unidades federativas em que estiverem localizadas (BRASIL, 1976).

No Brasil, conforme a legislação vigente, RDC 211/05, os produtos cosméticos foram classificados de acordo com o grau de risco em produtos de grau de risco 1 e 2. Os critérios adotados para essa classificação foram definidos em função da finalidade de uso do produto, público alvo, áreas do corpo abrangidas, modo de usar e cuidados a serem observados, quando de sua utilização. Esses princípios vão ao encontro de pesquisas que vêm sendo desenvolvidas onde se tem avaliado a identificação do perigo, dose-resposta, avaliação da exposição e a partir deles, a avaliação do risco (caracterização-controle-comunicação). A regularização desses produtos ocorre por meio de notificação para os produtos de grau 1 e registro para os produtos de grau de risco 2. Os produtos de grau de risco 1 não necessitam de aprovação prévia a sua colocação no mercado, porém é obrigatória a comunicação ao órgão sanitário, realizado por procedimento totalmente eletrônico. Já os produtos de grau 2, sujeitos à análise prévia, exigem aprovação da Anvisa, publicada em Diário Oficial (BRASIL, 2005a; BRASIL, 2005b; ROGIERS; PAUWELS, 2008).

4.4.3 Na Comunidade Europeia

Na Comunidade Europeia, a regulamentação de cosméticos vem sendo feita por meio da *Council Directive 76/768/EEC*, instrumento legal para todos os estados membros da comunidade, publicado em 1976 e atualizado mediante emendas e anexos. A Directiva Cosmética conta com anexos, que disciplinam o uso de ingredientes permitidos, restritos ou proibidos em produtos cosméticos (Anexos, II, III, IV, V, VI, VII) (PARLAMENTO EUROPEU, 2009; PAUWELS; ROGIERS, 2004).

Em dezembro de 1977, foi criado o *Scientific Committee on Cosmetology* (SCC) com o objetivo de auxiliar a Comissão Europeia na aplicação do regulamento e na avaliação das questões técnicas e científicas em torno da elaboração e alteração das normas relativas à composição, fabricação, embalagem, rotulagem e produtos cosméticos comercializados nos países da União Europeia. Em 1982, o SCC emitiu diretrizes para avaliação de ingredientes cosméticos a fim de garantir a segurança dos consumidores (SCCS, 2011b).

Em 1997, por meio da decisão 97/579/CE da Comissão Europeia, esse comitê foi reestruturado e passou a ser denominado SCCNFP - *Scientific Committee on Cosmetic products and Non-Food Products intended for consumers*, constituído por cientistas independentes, de caráter multiprofissional e disciplinar, que aprovaram uma série de pareceres, entre 1997 e 2004. Em 2004, o comitê anteriormente referido passou a ser designado *Scientific Committee on Consumer Products* (SCCP) e quatro anos depois foi designado *Scientific Committee on Consumer Safety* - SCCS (SCCS, 2011b).

De acordo com o artigo 1º da Diretiva Cosmética 76/768/CEE e suas atualizações, um produto cosmético é definido como “*qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contato com várias partes do corpo humano (epiderme, sistemas de cabelo, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou com os dentes e as membranas mucosas da cavidade oral, com objetivo exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência e/ou corrigir os odores corporais e/ou protegê-las ou mantê-los em bom estado*” (SCCS, 2011b).

Duas premissas básicas têm se destacado na regulamentação da Europa: que os cosméticos devem ser seguros em condições normais ou razoáveis de uso e que a sua segurança é de inteira responsabilidade do fabricante ou de quem o disponibilizou no mercado (PAUWELS; ROGIERS, 2007; PELLEGRINI et al., 2011).

4.4.4 Nos Estados Unidos

O *U.S. Food, Drug and Cosmetic Act* (FD & C Act), no ano de 1938, designou o *Food and Drug Administration* (FDA) como órgão responsável pela segurança de produtos cosméticos e de higiene pessoal. Como complemento,

regulatório, foi publicado *Fair Packaging and Labeling Act* (FPLA), de 03 de novembro de 1966 (FDA, 2005).

Violações da lei que envolvam a composição do produto, como por exemplo, resultantes do uso de contaminantes, relativas ao processamento, transporte, embalagem e manipulação, estão sujeitas à ação regulatória. O *FD & C Act* estabelece proibições para produtos cosméticos considerados adulterados ou com dizeres de rotulagem incompatíveis no comércio interestadual (FDA, 2005).

Na legislação americana, tem se considerado que o cosmético é um produto destinado à aplicação no corpo humano, para limpeza, embelezamento, promoção de atração ou alteração da aparência (FDA, 1991). Entretanto, se esses produtos alterarem a estrutura ou função da pele humana, ou ainda eventualmente forem destinados a prevenir doenças, são considerados drogas de venda livre, denominadas *over the counter* (OTC) e devem obedecer à legislação de medicamentos, sendo comercializados sem prescrição médica. Enquadram-se nessa última categoria, por exemplo, produtos como protetores solares, produtos para acne, desodorantes antitranspirantes e produtos anticaspa, classificados no Brasil e na Europa como cosméticos (RIBEIRO, 2010).

Além disso, o FDA requer que os ingredientes sejam declarados na rotulagem, de modo a permitir que os consumidores, de posse da informação, tomem decisões de compra (FDA, 2005).

Nos Estados Unidos, produtos e ingredientes cosméticos não estão sujeitos à avaliação prévia a sua colocação no mercado, ao contrário do que ocorre com medicamentos e produtos médicos. A responsabilidade pela comprovação de segurança dos produtos e ingredientes antes da comercialização tem sido das empresas cosméticas (FDA, 2005).

Exceto para os aditivos corantes e para os ingredientes proibidos ou de uso restrito em cosméticos, os fabricantes podem utilizar quaisquer ingredientes na formulação, desde que os mesmos sejam seguros e que os produtos contenham dizeres adequados de rotulagem, bem como não são obrigados a registro de seus estabelecimentos e/ou produtos ou ainda a reportarem ao FDA ocorrências de reações adversas. No entanto, as empresas têm sido incentivadas a fazer esse registro, participando de um programa voluntário criado pelo FDA, denominado *Voluntary Cosmetic Registration Program* (FDA, 2005).

Em 1976, a *Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association* (CTFA, atualmente *Personal Care Products Council* - PCPC) implantou o *Cosmetic Ingredient Review* - CIR, órgão revisor independente, de apoio ao setor industrial. O CIR tem organizado reuniões de trabalho, as quais contam com especialistas de natureza multiprofissional e disciplinar, para avaliação e revisão relativas à segurança de ingredientes cosméticos. Além desses especialistas, participam também representantes da indústria, FDA e *Consumer Federation of America* (CFA), porém sem possuírem direito a voto no painel (CIR, 2012a).

O programa desenvolvido pelo CIR tem se mantido independente na sua tomada de decisão, embora apoiado pela indústria de cosméticos, graças ao seu processo aberto ao público, à integridade dos membros do painel de peritos e à participação do FDA e CFA. Os trabalhos por ele desenvolvidos são publicados periodicamente no *International Journal of Toxicology*, bem como veiculados na internet (BERGFELD et al., 2004; NOHYNEK et al., 2010).

4.4.5 No Japão

Os cosméticos no Japão têm sido regulamentados pelo Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar, de acordo com a *Pharmaceutical Affairs Law* (Lei n^o 145, 1960). O Japão adotou listas de ingredientes proibidos, restritos, e positivas de filtros UV e conservantes (COSMETIC, 2011).

Nohynek et al. (2010) afirmaram que a legislação praticada no Japão tem sido considerada como uma das mais rigorosas entre as nações industrializadas. O Japão possui uma categoria adicional, denominada *quasi-drugs*, a qual engloba, dentre outros, produtos como tinturas, clareadores da pele e produtos anti-idade. Esses produtos necessitam de aprovação prévia, embora com uma legislação menos rigorosa que as drogas propriamente ditas. Nos últimos anos, outros países asiáticos como a China e a Coreia do Sul têm introduzido regulamentos semelhantes ao japonês.

4.4.6 Na Austrália

O governo da Austrália, por meio do órgão *National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme* – NICNAS - regulamentou todos os

produtos químicos industriais. Esse órgão está subordinado ao Departamento de Saúde do governo australiano, denominado *Department of Health and Ageing* (AUSTRALIAN GOVERNMENT, 2012a).

Além do órgão NICNAS, outros dois órgãos do governo australiano administram a legislação que regula os produtos cosméticos: *Therapeutic Goods Administration* (TGA) e *Australian Competition and Consumer Commission* (ACCC). Reclamações ou propaganda relacionadas a atributos terapêuticos em produtos cosméticos devem obedecer aos requisitos do *Therapeutic Goods Act*, de 1989. O órgão ACCC trata das reclamações relacionadas aos dizeres de rotulagem que não atendam aos requisitos obrigatórios ou descumpram os critérios estabelecidos no *Competition and Consumer Act*, de 2010 (AUSTRALIAN GOVERNMENT, 2011).

Na Austrália, ingredientes cosméticos vêm sendo classificados como produtos químicos industriais, mesmo os descritos como de ocorrência natural. O governo australiano tem avaliado os ingredientes utilizados na fabricação e importação de cosméticos, de modo a garantir que esses produtos sejam seguros do ponto de vista ocupacional, ambiental e para os usuários. As empresas e/ou indivíduos que importam ou fabricam ingredientes ou produtos cosméticos devem ser registrados no NICNAS (AUSTRALIAN GOVERNMENT, 2012b).

4.4.7 Regulamentação do Uso de Parabenos em Produtos Cosméticos

Para garantir a segurança dos consumidores, níveis de tolerância têm sido estabelecidos pelas agências reguladoras quanto à presença de conservantes em diversas matrizes, tais como cosméticos, alimentos, medicamentos, entre outros.

No Brasil, o uso de conservantes em produtos cosméticos está regulamentado pela Anvisa por meio da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC 29/2012 e também pela RDC 162/01 até 01/06/2014, data em que esta última será revogada. Este regulamento dispõe sobre os ingredientes que podem estar contidos naqueles produtos com a finalidade de preservação, suas respectivas concentrações máximas, bem como restrições específicas e advertências obrigatórias de rotulagem. Alinhado com a regulamentação internacional, o limite máximo permitido na

legislação brasileira para os parabenos é de 0,4% para o ingrediente isolado ou 0,8% para misturas (BRASIL, 2001; BRASIL, 2012).

O regulamento CE nº 1223 /2009 do Parlamento Europeu e do Conselho traz uma lista dos conservantes permitidos, seu respectivo limite máximo e algumas restrições de uso, onde consta a concentração máxima dos parabenos (PARLAMENTO EUROPEU, 2009).

Nos Estados Unidos, não tem sido exigido que o setor produtivo informe ao FDA os conservantes utilizados, porém o contrário é de livre iniciativa. Dentre os cosméticos registrados, mais de 35% contêm um ou mais parabenos. As concentrações máximas para uso dos parabenos recomendadas pelo CIR são as mesmas estabelecidas pela Diretiva Europeia (LUNDOV et al., 2009). Segundo Steinberg (2006), no Japão a concentração máxima total permitida para os parabenos em cosméticos é 1%.

Em razão das controvérsias divulgadas na literatura científica e órgãos regulatórios, os parabenos têm merecido especial atenção, pois ainda perduram dúvidas quanto a sua segurança. Face ao exposto, o tema tem gerado diferentes pareceres, ainda não conclusivos.

A título de ilustração, na tabela 5 consta a frequência com que os parabenos são utilizados em dois países distintos.

Tabela 5 – Frequência de uso de conservantes - Estados Unidos e Dinamarca.

Conservante	Nº de produtos nos EUA (total = 22.228)	Nº de produtos na Dinamarca (total = 1.170)
Metilparabeno	35%	29%
Propilparabeno	28%	25%
Butilparabeno	13%	7%
Etilparabeno	10%	5%
Mistura de isotiazolinonas	4%	19%
Formaldeído	1%	1%
Imidazolidinil ureia	9%	16%
Diazolidinil ureia	3%	1%
Quatenium-15	2%	1%

Fonte: Lundov et al. (2009)

Assim, o *Scientific Committee on Consumer Products* (SCCP) publicou o parecer SCCP 0874/05, relativo aos Parabenos, desodorantes axilares e câncer de mama e concluiu que até aquela data, mediante o conhecimento científico

disponível, não havia evidência de risco para o desenvolvimento de câncer de mama cuja etiologia pudesse ser atribuída aos desodorantes contendo parabenos (SCCP, 2005a).

Na mesma ocasião, o referido comitê publicou também o parecer SCCP/0873/05, sobre avaliação de segurança dos parabenos, onde reiterou a segurança de uso de metil e etil parabeno em cosméticos a uma concentração máxima de 0,4%. Quanto aos demais derivados (propil, butil e isobutil), o comitê decidiu que os dados disponíveis não permitiam decisão definitiva e, em razão disso, solicitou à indústria dossiê completo quanto à avaliação de toxicidade, bem como dados *in vivo* gerados na indústria, mas ainda não encaminhados comitê (SCCP, 2005b).

Em 2010, o Comitê Científico, agora *Scientific Committee on Consumer Safety* (SCCS), emitiu o parecer nº 1348/2010, também pertinente aos parabenos. Para os derivados metil e etil parabeno, não houve alterações em relação ao parecer 873/2005. Por outro lado, o uso de butilparabeno e propilparabeno, foi considerado seguro para o consumidor, desde que as suas concentrações não excedam 0,19% em produtos cosméticos. Para os derivados isopropil, isobutil, e fenilparabeno não foram apresentados novos dados e por isso, não foi realizada nenhuma avaliação de segurança sobre o assunto, permanecendo o *status quo* (SCCS, 2010).

Para se chegar à conclusão da necessidade de redução da concentração máxima permitida para os derivados butilparabeno e propilparabeno, o SCCS (2010) por meio de seu corpo técnico e científico, calculou a margem de segurança (MoS), utilizando os seguintes dados:

- ❑ Absorção dérmica: 3,7% - calculada a partir de estudo (FASANO, 2004) que concluiu que a absorção dérmica média de 37%, utilizando-se pele de espessura parcial e fator de correção 10, levando-se em consideração o metabolismo de pele, de espessura completa;
- ❑ Concentração do parabenos no produto final: 0,4%, ou seja, a permitida na legislação vigente na Comunidade Europeia naquele momento;
- ❑ Peso médio: 60 kg;

- ❑ Exposição cumulativa a conservantes: 17,4g/dia - cálculo demonstrado no capítulo 4.3 do presente trabalho extraído do Guia do SCCS (2011b);
- ❑ NOEL: 2mg/kg/dia - considerando os dados científicos de melhor qualidade científica, extraído de um estudo realizado em ratos por via subcutânea (FISHER et al., 1999).

Assim:

$$\text{SED} = \frac{17400 \text{ mg/dia} \times 0.4/100 \times 3.7/100}{60 \text{ kg}} = 0.0429 \text{ mg/kg/dia}$$

$$\text{MoS} = \text{NOEL} / \text{SED} = 46.6$$

Desse modo, com uma concentração permitida de 0,4%, a margem de segurança encontrada foi menor que 100. Considerando que para produtos cosméticos a margem de segurança deve ser no mínimo 100, recomendou-se a redução da concentração máxima de butilparabeno e propilparabeno para 0,19%.

Em 2009, a *Danish Environmental Protection Agency*, Agência de Proteção Ambiental da Dinamarca, publicou estudo abrangente relativo à exposição de crianças de dois anos de idade a substâncias químicas em produtos de consumo. Após análise dos resultados, a Agência concluiu que os conservantes propil e butilparabeno podem representar um risco em razão dos seus potenciais efeitos tóxicos ao sistema endócrino (DANISH MINISTRY OF THE ENVIRONMENT, 2009).

Considerando que esta faixa etária tem se mostrado muito vulnerável, do ponto de vista fisiológico e a inexistência de dados científicos a respeito dos efeitos a longo prazo causados pelos derivados propil e butilparabeno, a Agência decidiu proibir a utilização dos parabenos acima referidos em produtos cosméticos para crianças menores de 3 anos de idade. Esta tomada de posição baseou-se na cláusula de segurança, referida no artigo 12 da Diretiva Cosmética 76/768/CEE, onde consta que cada Estado-Membro pode proibir a comercialização de determinados produtos cosméticos, se o mesmo considerar que esses representam um perigo à saúde, vigente a partir de 15 de março de 2011 (COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION, 2011; DANISH MINISTRY OF THE ENVIRONMENT, 2011).

Essa decisão da Dinamarca levou a questionamentos se a mesma medida deveria ser adotada em toda a União Europeia. Nesse sentido, em 2011, o SCCS emitiu o parecer nº 1446/11 (SCCS, 2011a), direcionado especificamente a produtos destinados ao público infantil, complementar ao parecer 1348/10.

O SCCS concluiu que não havia preocupação com a segurança de uso de produtos contendo parabenos em crianças, exceto para os produtos não enxaguáveis (*leave-on*) aplicados na área de proteção da fralda, em crianças com menos de seis meses. Nesse contexto, o SCCS reconheceu que o risco não poderia ser excluído, em virtude do metabolismo imaturo desses usuários e da eventual existência de uma pele danificada nesta área. Assim, considerando o pior cenário de exposição, as preocupações de segurança foram pertinentes, porém com os dados disponíveis até aquele momento, o SCCS não conseguiu estimar a avaliação do risco real para crianças nessa faixa etária, uma vez que não havia informações disponíveis sobre a exposição (SCCS, 2011a).

Na França, em 03 de maio de 2011, a *Assemblée Nationale* aprovou o projeto de Lei nº 2.738 que proíbe a fabricação, importação e venda de produtos que contenham parabenos, alquilfenóis e ftalatos. Segundo o projeto, a motivação para banir os parabenos justifica-se porque os mesmos são suspeitos de causar câncer de mama, afetarem a fertilidade masculina, e, de modo geral, perturbarem o sistema endócrino. O projeto de lei precisa ainda ser aprovado pelo senado francês para se tornar uma lei. Após aprovado pelos deputados, o projeto foi enviado ao senado, porém ainda não foi votado. (ASSEMBLÉE NATIONALE, 2011a; ASSEMBLÉE NATIONALE 2011b; SÉNAT, 2012).

Em 2007, o FDA emitiu uma nota informando que o CIR avaliou a segurança do metilparabeno, propilparabeno e butilparabeno em 1984 e concluiu que eram seguros para uso em produtos cosméticos em níveis de até 25%. Mais tarde, em novembro de 2003, o CIR reabriu o processo para as avaliações de segurança dos parabenos e solicitou estimativas de exposição e uma avaliação do risco para uso cosmético. Em dezembro de 2005, dadas as margens de segurança para a exposição de mulheres e crianças, o Painel determinou que não havia necessidade de mudar a sua conclusão original de que os parabenos são seguros (PARABENS, 2007).

Ainda de acordo com a informação acima prestada, o FDA mencionou as publicações de Routledge et al. (1998), Darbre et al. (2004), Golden,

Gandy e Vollmer (2005), já citadas nesse presente trabalho, e concluiu que não havia razão para preocupação dos usuários quanto à presença dos parabenos em produtos cosméticos. Enfatizou ainda que a agência continuaria a avaliar novos dados e caso fosse constatado danos à saúde, a mesma tomaria as devidas providências.

O CIR (2008) realizou intenso trabalho de revisão sobre os parabenos envolvendo todos os tópicos pertinentes sobre avaliação de segurança dos mesmos em produtos cosméticos e considerou esses conservantes (metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil e benzil parabenos) seguros. Essa revisão incluiu os tópicos: química, usos, biologia geral, toxicologia animal, genotoxicidade, carcinogênese, toxicologia reprodutiva e do desenvolvimento e avaliação clínica de segurança.

Em março de 2012, o CIR reavaliou o assunto, considerando os dados constantes dos pareceres emitidos pelo SCCS nº 1348/2010 e nº 1446/11. O painel de especialistas do CIR reafirmou a segurança de uso dos parabenos como conservantes em cosméticos, nas concentrações de uso atualmente estabelecidas. Quanto ao parecer SCCS/1446/11, o CIR afirmou que dados complementares sobre o metabolismo e a penetração cutânea através da pele infantil, já disponibilizados, devem ser utilizados na discussão desse assunto em questão. O Painel informou ainda que deverá ser elaborado relatório geral que deve fornecer de modo mais completo as informações para o público (CIR, 2012b).

O Health Canada, órgão federal responsável pela regulamentação de produtos cosméticos naquele país, tem divulgado em seu sítio eletrônico informações de que, embora tenha sido relatado na literatura, em estudos com animais de experimentação, que os parabenos podem ter ação estrogênica, não havia evidências científicas suficientes que sustentassemnexo de causalidade entre parabenos e câncer de mama. No entanto, o assunto continuaria na pauta do órgão (HEALTH CANADA, 2011).

A título de informação, quanto ao uso de parabenos em alimentos, deve ser ressaltado que recentes revisões para fins regulatórios sugeriram a retirada das IDAs (Ingestão Diária Aceitável) para diversos parabenos em razão da toxicidade reprodutiva e endócrina, já documentadas. Nesse sentido, *The Joint Food and Agriculture Organization and World Health Organization Expert Committee on Food Additives* – JECFA - recomendou que, tendo em vista os efeitos adversos

observados em ratos machos, o propilparabeno deve ser excluído para uso em alimentos. Da mesma forma, a avaliação foi feita para o butilparabeno (JECFA, 2007).

De modo semelhante, o *EC Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food of the European Food Safety Authority* (EFSA) não foi capaz de estabelecer um NOAEL para toxicidade endócrina e reprodutiva e portanto, não estabeleceu uma IDA, sendo então recomendada sua exclusão do uso alimentar (EFSA, 2004).

Apesar das últimas recomendações do SCCS, emitidas no parecer nº 1348/2010, sobre o uso de parabenos em cosméticos, ainda não foi processada nenhuma alteração quanto ao uso desses conservantes junto à Comunidade Europeia. Porém, em outubro de 2012, foi divulgada consulta pública (*Public consultation on Parabens in the framework of Regulation (EC) nº 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on Cosmetic products*) sobre a atualização da regulamentação dos parabenos junto à Comunidade Europeia, cujo prazo para contribuições expirou em 30 de novembro de 2012. A referida proposta estabeleceu: a) inclusão dos seguintes derivados: isopropil, isobutil, fenil, benzil e pentilparabeno na lista de substâncias proibidas em cosméticos; b) reavaliação da segurança pelo SCCS dos derivados propil e butilparabeno. Após regulamentação da matéria em apreço, deverá ser concedido um prazo de nove meses para adequação no que couber (EUROPEAN COMMISSION, 2012).

5 DISCUSSÃO

Desde a publicação do estudo de Darbre et al. (2004), em que foi relatada a presença de parabenos em tumores de mamas, o uso desses conservantes em cosméticos tem sido muito discutido pela comunidade científica. Os autores concluíram que os parabenos podem ser absorvidos e depositados nos tecidos corporais. Uma dúvida, no entanto ainda persiste, pois os autores desconheciam as fontes de exposição a esses parabenos, como também a maneira pela qual foram absorvidos.

Na prática, poucas vezes o uso de produtos cosméticos tem sido associado a riscos à saúde, especialmente os clássicos processos de intoxicação, porém isso não significa que cosméticos sejam necessariamente seguros a ponto de se admitir risco ZERO. De modo especial, é preciso atentar para a segurança do uso de produtos por um longo prazo, uma vez que os mesmos podem ser usados extensivamente por um período da vida (SCCS, 2011b). Entretanto, tem sido constante preocupação da toxicologia, especialmente os estudos de baixas doses repetidas de exposição, onde estão situados os produtos cosméticos (RIETJENS; ALINK, 2006).

Conforme pode ser observado em publicações, empresas já vêm retirando os parabenos das formulações de seus produtos, mesmo que ainda permitidos pelas autoridades regulatórias. Isso pode ser motivo de preocupação empresarial quanto à segurança desses conservantes, ou ainda movida por entidades de consumidores e defesa do meio ambiente, sobretudo em países desenvolvidos e socialmente organizados; em países em desenvolvimento, recentemente, essa preocupação vem sendo abordada com mais frequência (ALLIANCE, 2012; GODFREY, 2011; ORGANIC MONITOR, 2012; PARABENS, 2012).

Uma vez que o tema parabenos, conforme literatura consultada, selecionada e abordada ao longo desse trabalho, traz discussões convergentes e divergentes, a discussão foi apresentada de forma a contemplar a abordagem científica e regulatória, separadamente, conforme se segue.

O trabalho de Darbre et al. (2004) provavelmente motivou a discussão em torno da segurança dos parabenos em razão da possível associação

entre câncer de mama e uso de parabenos. Segundo alguns autores, esse trabalho apresentou algumas limitações metodológicas.

A fonte de onde provêm os parabenos encontrados no tecido mamário precisa ser esclarecida, pois se trata da via de penetração dos parabenos; além de produtos cosméticos, os parabenos também são utilizados em medicamentos e alimentos e dessa forma torna-se impossível afirmar que são oriundos necessariamente de produtos aplicados na região da axila. Nesse sentido, Shanmugam et al. (2010) alertaram que todos os cosméticos aplicados no corpo e não somente nas axilas estão sujeitos a ocasionarem penetração/absorção, conseqüentemente podendo chegar ao tecido mamário e, portanto devem ser considerados na avaliação de risco.

Outra inconsistência apontada por Witorsch e Thomas (2010) foi baseada na característica lipofílica dos parabenos, pois se esperava que o metilparabeno fosse aquele com menor capacidade de acumular-se nos tecidos, porém o improvável ficou demonstrado.

Uma das limitações de grande relevância observada no delineamento do trabalho de Darbre et al. (2004) foi a inexistência de análises realizadas em amostras de tecidos mamários de doadoras não portadoras de câncer de mama.

No entanto, apesar das limitações já apontadas naquele estudo, alguns autores afirmaram que a presença de uma substância química na mama pode não determinar a causalidade da doença por si só, mas, sem dúvida, pode ser pré-condição que deve ser avaliada no seu desenvolvimento (BARR et al., 2012).

Além disso, Godfrey (2011) questionou a atividade estrogênica atribuída aos parabenos, uma vez que essa atividade relatada foi muito mais fraca que a do estradiol.

Enquanto que a segurança referente ao uso desses conservantes tem sido muito debatida, menor preocupação tem sido atribuída ao possível efeito estrogênico dos fitoestrógenos ingeridos diariamente, inclusive já demonstrado como sendo de maior efeito estrogênico comparativamente aos parabenos. Isso provavelmente se deve a maior preocupação com os produtos de síntese do que àqueles provenientes da natureza.

Os experimentos realizados por Janjua et al. (2007; 2008) também reforçaram as preocupações relativas ao uso de parabenos, pois estes foram

detectados, na sua forma livre, em soro e urina. Entretanto, vale destacar que nesse trabalho a concentração de butilparabeno no composto utilizado foi de 2%, ou seja, cinco vezes superior à concentração máxima de 0,4% permitida pelas autoridades regulatórias no produto acabado, cenário muito diferente da exposição real. No entanto, Darbre e Harvey (2008) acreditaram que mesmo assim os resultados foram válidos, pois em um cenário real, a concentração do parabeno poderia ser bem menor, porém seria uma exposição repetida e cumulativa a vários produtos utilizados.

Como já citado anteriormente, estudos de monitorização em humanos mostraram a presença de parabenos nas suas formas livre e conjugada em urina, soro e plasma seminal. Embora estes estudos não tenham conseguido diferenciar a via de exposição dos parabenos, se via oral ou cutânea, e tampouco a origem dos mesmos (medicamentos, cosméticos, alimentos), a presença de parabenos nessas matrizes indica claramente que, em contraste com o observado em animais de experimentação, os compostos não são completamente hidrolisados ao metabolito ácido p-hidroxibenzóico (SCCS, 2010).

Os trabalhos de Oishi (2001; 2002a; 2002b; 2004) já citados anteriormente, revelaram os prováveis efeitos dos parabenos no sistema reprodutivo de animais de experimentação machos. No entanto, não se pode perder de vista que esses experimentos foram realizados empregando-se a via oral, fato que pode suscitar questionamentos quando relacionados à exposição, desses animais por via tópica (DARBRE; HARVEY, 2008).

É importante destacar que, segundo dados da literatura, os derivados butil e benzilparabeno têm sido apontados como os de maior atividade estrogênica (GOLDEN; GANDY; VOLLMER, 2005; ROUTLEDGE et al., 1998) e, em contrapartida, felizmente, os de menor uso em cosméticos (CIR, 2008; SONI et al., 2001).

Routledge et al. (1998), portanto há 14 anos, afirmaram que para avaliação dos prováveis efeitos decorrentes da exposição a substâncias químicas estrogênicas será necessária a realização de estudos de longo prazo *in vivo* por múltiplas vias de exposição.

A esta informação deve ser acrescida que nos últimos três anos a comunidade científica já conta com métodos para a avaliação de desreguladores endócrinos validados pela OECD. Os testes validados pela OECD, segundo

Wagner, Fach e Kolar (2012), para avaliar a toxicidade endócrino-mediada são designados como:

- *Estrogen receptor (ER)- α transcriptional activation assay for estrogen agonists (STTA)* - OECD TG 455 (2009);
- *H295R steroidogenesis assay* - OECD TG 456 (2011).

A literatura pesquisada demonstrou que muitos ensaios têm sido feitos *in vitro* e *in vivo* (com animais de experimentação), porém, em contrapartida, poucos estudos epidemiológicos têm sido realizados para avaliar a associação entre efeitos tóxicos e o uso de cosméticos contendo parabenos.

A revisão da literatura relativa à segurança dos parabenos mostrou que a comunidade científica deve se preocupar com a realização de estudos epidemiológicos, de coorte ou caso-controle, corretamente delineados, de modo a aumentar o peso das evidências científicas a cerca desse tema, fortalecendo o conhecimento e, acima de tudo, capazes de subsidiarem as autoridades regulatórias na tomada de medidas sanitárias, assegurando a saúde dos usuários de produtos cosméticos contendo parabenos em sua composição.

Como existem outros ingredientes usados em cosméticos, também apontados como possíveis desreguladores endócrinos, a exemplo de algumas fragrâncias e filtros solares, a avaliação do risco deve ser necessariamente realizada de modo amplo, levando-se em consideração o uso de misturas, bem como os efeitos originados de exposição repetida e combinada.

Nesse sentido, Darbre e Harvey (2008) defenderam que na avaliação de risco dos parabenos, deve ser levada em consideração a sua completa distribuição, inclusive seus potenciais de acumulação em regiões profundas da pele. Os autores também justificaram a necessidade da realização de estudos de permeação e farmacocinéticos (absorção, distribuição, metabolização e excreção) em pele de humanos e de animais, de modo a compreender os parâmetros envolvidos.

Neste trabalho, destacou-se a preocupação do uso de parabenos em crianças, principalmente devido à vulnerabilidade desse público, tendo em vista o seu comportamento, as características diferenciadas de sua pele e seu sistema imunológico ainda não totalmente consolidado, informações já enfatizadas anteriormente. Esta preocupação inclusive levou a discussões no âmbito regulatório que culminaram na proibição do uso de alguns derivados parabenos em produtos

para crianças na Dinamarca (COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION, 2011; DANISH MINISTRY OF THE ENVIRONMENT, 2011).

Na avaliação de risco de um produto cosmético, dentre outros parâmetros envolvidos, tem se levado em consideração o modo de aplicação do mesmo, bem como o tempo de contato. Desse modo, entende-se que nas condições de uso de um ingrediente contido em um produto enxaguável, a exemplo de um xampu, a quantidade do mesmo que pode permanecer na pele, ser eventualmente absorvida e conseqüentemente ocasionar reações adversas, deveria ser menor do que numa ocasião em que o mesmo ingrediente estivesse presente em um produto não enxaguável, como um creme preventivo de assaduras. Isso demonstra que a preocupação com a segurança de uso das categorias de produtos que permanecem na pele deve ser maior.

Algumas das informações já apresentadas foram reiteradas, dada a importância que tiveram quando se tratou da avaliação de segurança dos parabenos, especialmente como desreguladores endócrinos.

As informações a seguir, na forma de pareceres ou afins, explicitados de forma ampla ao longo da revisão, foram emanadas de comissões e grupos de trabalho pertencentes a órgãos regulatórios ou órgãos de classe que têm como finalidade precípua a determinação da segurança de ingredientes de produtos cosméticos, entre eles os derivados dos parabenos.

No âmbito regulatório, tem-se observado que as autoridades sanitárias, de modo geral, continuam permitindo o uso dos parabenos, considerando-os seguros para uso em cosméticos, nas condições previsíveis de uso, porém ressalvadas algumas condições. França e Dinamarca têm tomado decisões contrárias à legislação praticada na Comunidade Europeia. Na França tramita no Senado projeto de lei para proibição dos parabenos e na Dinamarca os derivados propil e butilparabeno já se encontram proibidos em produtos para crianças menores de três anos de idade (ASSEMBLÉE NATIONALE, 2011b; DANISH MINISTRY OF THE ENVIRONMENT, 2011; SCCS, 2011b; SÉNAT, 2012).

Na Comunidade Europeia, o parecer SCCS/1348/10 (SCCS, 2010) manteve as concentrações de metil e etilparabeno e recomendou redução dos derivados propil e butilparabeno, de 0,4% para 0,19%, estas, porém ainda não regulamentadas. Ainda na Comunidade Europeia, a consulta pública - *Public consultation on Parabens in the framework of Regulation* - propõe banir os derivados

isopropil, isobutil, fenil, benzil e pentilparabeno e reavaliar a segurança dos derivados propil e butilparabeno (EUROPEAN COMMISSION, 2012).

Tanto nos Estados Unidos como no Brasil a legislação sobre o uso de parabenos em cosméticos permanece inalterada e os mesmos ainda são considerados seguros. No Brasil, inclusive, a legislação pertinente ao uso de conservantes foi recentemente atualizada por meio da RDC 29/2012, porém foi mantida a mesma relação constante da RDC 162/01 (BRASIL, 2001; BRASIL, 2012).

No entanto, diante dos resultados encontrados, ainda persistem dúvidas que têm inviabilizado conclusões definitivas a respeito da toxicidade desses compostos e suas implicações com o câncer de mama.

6 CONCLUSÃO

Face às informações apresentadas ao longo deste trabalho, sustentadas segundo cautelosa revisão bibliográfica e levando em consideração o princípio da precaução, concluímos que deve ser sugerido às autoridades regulatórias:

1. Redução para 0,19% das concentrações dos derivados propil e butil parabeno permitidas em produtos cosméticos;
2. Proibição do uso de todos os derivados parabenos em produtos não enxaguáveis para crianças de até 03 anos de idade;
3. Manutenção da legislação em vigor para os derivados metil e etilparabeno, porém mantendo-se a preocupação com a segurança frente ao desenvolvimento da ciência.

Em razão das divergências e convergências tanto no âmbito científico como regulatório, observadas neste trabalho, entende-se que os segmentos envolvidos, setor regulatório, comunidade científica e setor produtivo, resguardadas as suas competências, devem fomentar e promover a realização de mais estudos sobre o tema, seja por meio de incentivo ou parcerias com centros de pesquisa e universidades para realização de ensaios, seja ainda por meio de formação de grupo de trabalho para aprofundamento da discussão, na busca de soluções que possam esclarecer, em menor tempo possível, a segurança do uso dos parabenos em produtos cosméticos, resguardando os usuários de possíveis efeitos adversos.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, S. et al. Metabolism of Parabens (4-Hydroxybenzoic Acid Esters) by Hepatic Esterases and UDP-Glucuronosyltransferases in Man. **Drug Metabolism Pharmacokinetics**, v. 25, n.6, p. 568–577, 2010.
- ABIHPEC - Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos. **Anuário ABIHPEC 2009/2010**. 2011. Disponível em: <Erro! A referência de hiperlink não é válida.>. Acesso em: 02 nov. 2011.
- ABIHPEC (Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos). **Panorama do Setor 2011**. 2012. Disponível em: <Erro! A referência de hiperlink não é válida.>. Acesso em: 25 set. 2012.
- ADLER, S. et al. Alternative (non animal) methods for cosmetics testing: current status and future prospects. **Archives of Toxicology**, v. 85, p. 367-485. 2011,
- AGUILAR-BERNIER, M. et al. Sensibilización de contacto a alérgenos de la serie estándar en el Hospital Costa del Sol: Estudio retrospectivo (2005-2010). **Actas Dermosifiliográficas**, v.103, n.3, p. 223-228, 2012.
- ALLIANCE for a HEALTHY TOMORROW. **Hazardous Chemicals in Cosmetics**. Disponível em: <http://www.healthytomorrow.org/attachments/Cosmetics_FactSheet.PDF>. Acesso em: 06 dez. 2012.
- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos**. 2003. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/guia/guia_cosmeticos_final_2.pdf>. Acesso em: 28 out. 2012.
- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos**. 2. ed. 2012. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Cosmeticos>>. Acesso em: 26 jan. 2013.
- ASSEMBLÉE NATIONALE. **Proposition de Loi visant à interdire l'utilisation des phtalates, des parabènes et des alkylphénols**. 2011a. Disponível em: <<http://www.assemblee-nationale.fr/13/pdf/propositions/pion2738.pdf>>. Acesso em: 26 set. 2012.
- ASSEMBLÉE NATIONALE. **Proposition de Loi visant à interdire l'utilisation des phtalates, des parabènes et des alkylphénols**. 2011b. Disponível em: <<http://www.assemblee-nationale.fr/13/ta/ta0654.asp>>. Acesso em: 26 set. 2012.
- AUSTRALIAN GOVERNMENT. **Complaints Management and Compliance Responsibilities Cosmetic Products**. 2011. Disponível em: <http://www.nicnas.gov.au/current_issues/Cosmetics/Complaints%20Management%20and%20Compliance%20Responsibilities%20Cosmetic_Products_June_2011_PDF.pdf><http://www.fda.gov/Cosmetics/ProductandIngredientSafety/SelectedCosmeticIngredients/ucm128042.htm><Erro! A referência de hiperlink não é válida.>. Acesso em: 22 abr. 2012.

AUSTRALIAN GOVERNMENT. **About NCINAS**. Disponível em: <Erro! A referência de hiperlink não é válida.<http://www.fda.gov/Cosmetics/ProductandIngredientSafety/SelectedCosmeticIngredients/ucm128042.htm>Erro! A referência de hiperlink não é válida.>. Acesso em: 22 abr. 2012a.

AUSTRALIAN GOVERNMENT. **Cosmetics**. Disponível em: <Erro! A referência de hiperlink não é válida.<http://www.fda.gov/Cosmetics/ProductandIngredientSafety/SelectedCosmeticIngredients/ucm128042.htm>Erro! A referência de hiperlink não é válida.>. Acesso em: 22 abr. 2012b.

BARON, J.; SKAZIK, C. **Journal of the German Society of Dermatology**. Research in practice: the second barrier of the human skin, v. 8, n.3, p-155-158, 2010.

BARR, L. et al. Measurement of paraben concentrations in human breast tissue at serial locations across the breast from axilla to sternum. **Journal of Applied Toxicology**, v. 32, p. 219–232, 2012.

BENFORD, D. Risk- What is it? **Toxicology Letters**, v. 180, p. 68-71, 2008.

BERGFELD, W. F. et al. Safety of ingredients used in cosmetics. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 52, n. 1, p. 125–132, 2005.

BEVACQUA, J. Manufactured environmental toxicants and children's health: a evidence based review and anticipatory guidance. **Journal of pediatric health care**. 2011.

BIANCO, B. et al. O papel dos desreguladores endócrinos na fisiopatologia da endometriose: revisão da literatura. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, v. 35, n. 2, p.103-110, 2010.

BILA, D.; DEZOTTI, M. Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e consequências. **Química Nova**, v. 30, n. 3, p. 651-666, 2007.

BOBERG, J. et al. Possible endocrine disrupting effects of parabens and their metabolites. **Reproductive Toxicology**, v. 30, p. 301–312, 2010.

BRASIL. 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. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, p. 12647, 24 set. 1976.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 481, de 23 de setembro de 1999. Estabelece parâmetros para controle microbiológico de produtos cosméticos. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, seção 1, p. 29, 27 set. 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 162, de 11 de setembro de 2001. Estabelece a Lista de Substâncias de Ação Conservantes para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, seção 1, p. 36, 12 set. 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 306, de 07 de dezembro de 2004. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, seção 1, n. 237, p. 49, 10 dez. 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 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. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, seção 1, p. 58, 18 jul. 2005a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 343, de 13 de dezembro de 2005. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, seção 1, p. 53, 14 dez. 2005b.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. 5ª ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010a. 546 p.

BRASIL. Lei nº 12.305, de 02 de agosto de 2010. Institui a Política Nacional de Resíduos Sólidos; altera a Lei nº 9.605, de 12 de fevereiro de 1998; e dá outras providências. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**, Brasília, n. 147, seção 1, p. 3, 03 ago. 2010b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 29, de 01 de junho de 2012. Aprova o Regulamento Técnico Mercosul sobre Lista de Substâncias de Ação Conservante permitidas para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes e dá outras providências. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília**, seção 1, p. 81, 04 jun. 2012.

BYFORD, J. et al. Oestrogenic activity of parabens in MCF7 human breast cancer cells. **Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology**, v. 80, p. 49–60, 2002.

CALIMAN F. A.; GAVRILESCU, M. Pharmaceuticals, Personal Care Products and Endocrine Disrupting Agents in the Environment – A Review. **Clean**, v. 37, (4 – 5), p. 277 – 303, 2009.

CAON, T. et al. Evaluation of the transdermal permeation of different paraben combinations through a pig ear skin model. **International Journal of Pharmaceutics**, p. 391, p. 1–6, 2010.

CASHMAN, A. L.; WARSHAW E. M. Parabens: A Review of Epidemiology, Structure, Allergenicity, and Hormonal Properties. **Dermatitis**, v.16, n. 2, p. 57-66, 2005.

CHEN, J. et al. Antiandrogenic properties of parabens and other phenolic containing small molecules in personal care products. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 221, p. 278–284, 2007.

CHORILLI, M. et al. Toxicologia dos Cosméticos. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, n. 1, p. 144-154, 2007.

CIR - Cosmetic Ingredient Review. Final amended report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben, isopropylparaben, butylparaben, isobutylparaben, and benzylparaben as used in cosmetic products. **International Journal of Toxicology**, v. 27, n.4, p. 1–82, 2008.

CIR - Cosmetic Ingredient Review. **About the Cosmetic Ingredient Review**. Disponível em: <<http://www.cir-safety.org/about><http://www.fda.gov/Cosmetics/ProductandIngredientSafety/SelectedCosmeticIngredients/ucm128042.htm>**Erro! A referência de hiperlink não é válida.**>. Acesso em: 26 set. 2012a.

CIR - Cosmetic Ingredient Review. 2012. **Cosmetic Ingredient Review Expert Panel 122nd Meeting (March 5-6) – Findings**. Disponível em: <<http://www.cir-safety.org/supplementaldoc/post-meeting-announcement-march-2012><http://www.fda.gov/Cosmetics/ProductandIngredientSafety/SelectedCosmeticIngredients/ucm128042.htm>**Erro! A referência de hiperlink não é válida.**>. Acesso em: 21 out. 2012b.

COSMETIC Regulation in Japan. Disponível em: <<http://www.cosmeticsinfo.org/othercountries3.php><http://www.fda.gov/Cosmetics/ProductandIngredientSafety/SelectedCosmeticIngredients/ucm128042.htm>**Erro! A referência de hiperlink não é válida.**>. Acesso em: 12 nov. 2011.

COWAN-ELLSBERRY, C. E., ROBISON, S. H. Refining Aggregate Exposure: Example using Parabens. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 55, p. 321–329, 2009.

COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION. 2011. **Danish ban on two parabens in cosmetic products for children under the age of 3 years**. Disponível em: <<http://register.consilium.europa.eu/pdf/en/11/st07/st07428.en11.pdf><http://www.fda.gov/Cosmetics/ProductandIngredientSafety/SelectedCosmeticIngredients/ucm128042.htm>**Erro! A referência de hiperlink não é válida.**>. Acesso em: 10 dez. 2012.

CROSS, S. E.; ROBERTS, M.S. The effect of occlusion on epidermal penetration of parabens from a commercial allergy test ointment, acetone and ethanol vehicles. **The Journal of Investigative Dermatology**, v. 115, n. 5, p. 914-918, 2000.

DARBRE, P. D. et al. Concentrations of parabens in human breast tumours. **Journal of Applied Toxicology**, v. 24, p. 5-13, 2004.

DARBRE, P. D.; HARVEY, P.W. Paraben esters: review of recent studies of endocrine toxicity, absorption, esterase and human exposure, and discussion of potential human health risks **Journal of Applied Toxicology**, v. 28, p. 561-578, 2008.

DASTYCHOVÁ, E.; NECAS, M.; VASKŮ, V. Contact hypersensitivity to selected excipients of dermatological topical preparations and cosmetics in patients with chronic eczema. **Acta Dermatoven APA**, v. 17, n. 2, p. 61-69, 2008.

DANISH MINISTRY OF THE ENVIRONMENT. Survey and Health Assessment of the exposure of 2 year-olds to chemical substances in Consumer Products. 2009.

Disponível em: <<http://www2.mst.dk/udgiv/publications/2009/978-87-92548-81-8/pdf/978-87-92548-82-5.pdf>>. Acesso em: 10 nov. 2012.

DANISH MINISTRY OF THE ENVIRONMENT. **Statutory Order amending the Statutory Order on cosmetic products**. 2011. Disponível em: <Erro! A referência de hiperlink não é válida.NR/rdonlyres/0A0067A2-6CCA-426F-8908-DBF4F281FE8B/0/Pa rabenbekendtgorelsen.pdf >. Acesso em: 10 nov. 2012.

EFSA - European Food Safety Authority. **Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission related to para hydroxybenzoates (E214–E219)**. 2004. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/83.htm>>. Acesso em: 16 nov. 2012.

EL HUSSEIN, S. et al. Assessment of principal parabens used in cosmetics after their passage through human epidermis–dermis layers (ex-vivo study). **Experimental Dermatology**, v. 16, n.10, 830-836, 2007.

ENVELHECIMENTO cutâneo. Disponível em: <Erro! A referência de hiperlink não é válida.http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_041.pdf<http://www.fda.gov/Cosmetics/ProductandIngredientSafety/SelectedCosmeticIngredients/ucm128042.htm>Erro! A referência de hiperlink não é válida.>. Acesso em: 20 out. 2012.

EPA - U.S. Environmental Protection Agency. **Special report on environmental endocrine disruption: an effects assessment and analysis**. 1997. Disponível em: <<http://www.epa.gov/raf/publications/pdfs/endocrine.pdf>http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_041.pdf<http://www.fda.gov/Cosmetics/ProductandIngredientSafety/SelectedCosmeticIngredients/ucm128042.htm>Erro! A referência de hiperlink não é válida.>. Acesso em: 20 out. 2012.

ESPOSITO, E. et al. Diffusion of preservatives from topical dosage forms: a comparative study. **Journal of Cosmetical Science**, v. 54, p. 239–250, 2003.

EUROPEAN COMMISSION. **Public consultation on Parabens in the framework of Regulation (EC) No 1223/2009 on Cosmetic products**. 2012. Disponível em: <http://ec.europa.eu/consumers/dyna/newsroom/newsbytheme.cfm?displayType=consultation&lang=en&tpa=117&type_id=5http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_041.pdf<http://www.fda.gov/Cosmetics/ProductandIngredientSafety/SelectedCosmeticIngredients/ucm128042.htm>Erro! A referência de hiperlink não é válida.>. Acesso em: 06 dez. 2012.

FASANO, W. **Methylparaben and Butylparaben: In vitro dermal penetration and metabolism in rat and human skin**. E.I. du Pont de Nemours and Company, HaskellSM Laboratory for Health and Environmental Sciences. 2004.

FDA - Food and Drug Administration. **Cosmetic Labeling Guide**. 1991. Disponível em: <<http://www.fda.gov/Cosmetics/CosmeticLabelingLabelClaims/>>

CosmeticLabelingManual/ucm126444.htmhttp://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_041.pdf<http://www.fda.gov/Cosmetics/ProductandIngredientSafety/SelectedCosmeticIngredients/ucm128042.htm>**Erro! A referência de hiperlink não é válida.**>. Acesso em: 26 set. 2012.

FDA - Food and Drug Administration. FDA Authority Over Cosmetics. 2005. Disponível em: <<http://www.fda.gov/Cosmetics/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/ucm074162.htm>http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_041.pdf<http://www.fda.gov/Cosmetics/ProductandIngredientSafety/SelectedCosmeticIngredients/ucm128042.htm>**Erro! A referência de hiperlink não é válida.**>. Acesso em: 07 abr. 2012.

FERNANDES, J.; MACHADO, M.; OLIVEIRA, Z. Children and newborn skin care and prevention. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 1, p. 102-110, 2011.

FERREIRA, A. C.; MÖDER, M.; LAESPADA, M. F. GC-MS determination of parabens, triclosan and methyl triclosan in water by in situ derivatisation and stir-bar sorptive extraction. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 399, p. 945–953, 2011.

FERREIRA, D.; FIGUEIRA, Y. Análise das funções pulmonares de crianças e adolescentes obesos e a relação com o broncoespasmo. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 5, n.1, p. 175-182, 2012.

FISHER, J. S. et al. Effect of neonatal exposure to estrogenic compounds on development of the excurrent ducts of the rat testis through puberty to adulthood. **Environmental Health Perspectives**, v. 107, n.5, p. 397–405, 1999.

FLYVHOLM, M. Preservatives in registered chemical products. **Contact Dermatitis**, v. 53, p. 27–32, 2005.

GODFREY, D. Parabens: Mitos e Realidade. **Cosmetics & Toiletries**, v. 23, n. 1, p. 36-38, 2011.

GOLDEN, R.; GANDY, J.; VOLLMER, G. A review of the endocrine activity of parabens and implications for potential risks to human health. **Critical Reviews in Toxicology**, v. 35, p.435-458, 2005.

GUADARRAMA, P. et al. Construction of simplified models to simulate estrogenic disruptions by esters of 4-hydroxy benzoic acid (parabens), **Biophysical Chemistry**, v. 137, p. 1–6, 2008.

HAMILTON T.; GANNES, G. Allergic Contact Dermatitis to Preservatives and Fragrances in Cosmetics. **Skin Therapy Letter**, v.16, n. 4, p. 1-4, 2011.

HEALTH CANADA. **Safety of cosmetic ingredients**. Disponível em: <<http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/cosmet-person/cons/safety-innocuite-eng.php>> Acesso em: 12 nov. 2011.

HIRABAYASHI, Y.; INOUE, T. The low-dose issue and stochastic responses to endocrine disruptors. **Journal of Applied Toxicology**, v, 31, n. 1, p. 84-88, 2011.

HOBBERMAN, A. et al. Lack of effect of butylparaben and methylparaben on the reproductive system in male rats. **Birth defects research. Part B, Developmental and reproductive toxicology**, v. 83, p. 123–133, 2008.

JAMES-TODD, T. et al. Childhood hair product use and earlier age at menarche in a racially diverse study population: a pilot study. **Annals of Epidemiology**, v. 21, n. 6, p. 461–465, 2011.

JANJUA, N. et al. Systemic uptake of diethyl phthalate, dibutyl phthalate, and butyl paraben following whole-body topical application and reproductive and thyroid hormone levels in humans. **Environmental Science Technology**, v. 41, p. 5564–5570, 2007.

JANJUA, N. et al. Urinary excretion of phthalates and paraben after repeated whole-body topical application in humans. **International Journal Andrology**, v. 31, p.118-130, 2008.

JECFA - Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. **Evaluation of certain food additives and contaminants. Sixty-seventh report of the joint FAO/WHO Expert committee on Food Additives. WHO Technical Report Series 940**. 2007. Disponível em: <<http://www.who.int/foodsafety/chem/jecfa/publications/reports/en/index.html>http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_041.pdf<http://www.fda.gov/Cosmetics/ProductandIngredientSafety/SelectedCosmeticIngredients/ucm128042.htm>**Erro! A referência de hiperlink não é válida.**>. Acesso em: 06 nov. 2012.

JEWELL, C. et al. Hydrolysis of a series of parabens by skin microsomes and cytosol from human and minipigs and in whole skin in short-term culture. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 225, p. 221–228, 2007.

KIM, T. et al. In vitro study of Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) endocrine disruptor screening and testing methods-establishment of a recombinant rat androgen receptor (rrAR) binding assay. **The Journal of Toxicological Sciences**, v.35, n. 2, p. 239-243, 2010.

KROB, H.A. et al. Prevalence and relevance of contact dermatitis allergens: a meta-analysis of the 15 years of published TRUE test data. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 51, p. 349-353, 2004.

LE CANN, P. et al. Indoor environment and children's health: Recent developments in chemical, biological, physical and social aspects. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 215, p. 1– 18, 2011.

LEY, B. D., MENDAZA, F. H., GÓMEZ, L. C. Parabens: ¿mito o realidad? **Piel**, v. 21, n. 5, p. 231-240, 2006.

LUNDOV, M. D. et al. Contamination versus preservation of cosmetics: a review of legislation, usage, infections and contact allergy. **Contact Dermatitis**, v. 60, p. 70-78, 2009.

MALDANER, L.; JARDIM, I. O estado da arte da cromatografia líquida de ultra eficiência. **Química Nova**, v. 32, n. 1, p. 214-222, 2009.

MARTINS, I. et al. Determination of parabens in shampoo using high performance liquid chromatography with amperometric detection on a boron-doped diamond electrode. **Talanta**, v. 85, p. 1–7, 2011.

MEIRELES, C. et al. Caracterização da Pele Infantil e dos Produtos Cosméticos destinados a esta Faixa Etária. **Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde**, n.4, v. 1, p. 73-80, 2007.

MELO, L. P.; QUEIROZ, M. C. Simultaneous analysis of parabens in cosmetic products by stir bar sorptive extraction and liquid chromatography. **Journal of Separation Science**, v. 33, p. 1849–1855, 2010.

MONTEIRO-RIVIERE, N. Anatomical factors affecting barrier function. In: ZHAI H.; WILHELM, K.; MAIBACH, H (editores). **Marzulli and Maibach,s Dermatotoxicology**. 7. ed. Florida: CRC Press, 2008, p.39-47.

MORAES, N. et al. Exposição ambiental a desreguladores endócrinos: alterações na homeostase dos hormônios esteroidais e tireoideanos. **Revista Brasileira de Toxicologia**, v. 21, n.1, p. 1 - 8, 2008.

MOWAD, C. Allergic contact dermatitis caused by parabens: 2 case reports and a review. **American Journal of Contact Dermatitis**, v. 11, p. 53–56, 2000.

MSAGATI, T. M. et al. Analysis and quantification of parabens in cosmetic products by utilizing hollow fibre-supported liquid membrane and high performance liquid chromatography with ultraviolet detection. **International Journal of Cosmetic Science**. v. 30, p. 297–307, 2008.

NIGO, M.; MAIBACH, H. Dermatotoxicology: Historical perspective and advances. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 243, n. 2, p. 225–238, 2010.

NOHYNEK, G. et al. Safety assessment of personal care products/cosmetics and their ingredients. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 243, p. 239–259, 2010.

OISHI, S. Effects of butylparaben on the male reproductive system in rats. **Toxicology and Industrial Health**, v. 17, p. 31–39, 2001.

OISHI, S. Effects of butyl paraben on the male reproductive system in mice. **Archives of Toxicology**, v. 76, p. 423–429, 2002a.

OISHI, S. Effects of propyl paraben on the male reproductive system. **Food and Chemical Toxicology**, v. 40, p. 1807–1813, 2002b.

OISHI, S. Lack of spermatotoxic effects of methyl and ethyl esters of p-hidroxibenzoic acid in rats. **Food and Chemical Toxicology**, v. 42, p. 1845–1849, 2004.

OKUBO, T. et al. ER-dependent estrogenic activity of parabens assessed by proliferation of human breast cancer MCF-7 cells and expression of ER α and PR. **Food and Chemical Toxicology**, v. 39, p. 1225–1232, 2001.

OLEA, N. et al. Endocrine disrupting chemicals. Harmful substances and how to test them. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 18, n. 2, p. 489-494, 2002.

ORGANIC MONITOR. **Paraben-Free Cosmetic Formulations Gaining Popularity**. Disponível em: <<http://www.organicmonitor.com/r0205.htm>>. Acesso em: 04 nov. 2012.

OZKAYA, E.; POLAT A. Low sensitization rate but good clinical relevance of preservatives in Turkey: Evaluation of 1256 patients over 10 years (1996–2006). **Journal of Dermatology**, v. 38, p. 194–196, 2011.

PALACIOS, A. R. J. **As marcas na pele, as marcas no texto**. 2004. Tese (Doutorado em Comunicação) – Universidade Federal da Bahia. Disponível em: <bocc.ubi.pt/pag/palacios-annamaria-multiplas-idades.pdf>. Acesso em: 04 nov. 2011.

PARABENS. 2007. Disponível em: <<http://www.fda.gov/Cosmetics/ProductandIngredientSafety/SelectedCosmeticIngredients/ucm128042.htm>>. **Erro! A referência de hiperlink não é válida.** Acesso em: 12 nov. 2011.

PARABENS. Disponível em: <<http://www.safecosmetics.org/article.php?id=291>>. Acesso em: 20 out. 2012.

PARABEN Preservatives and Cosmetics: Controversy and Alternatives. Disponível em: <<http://www.articlesbase.com/non-fiction-articles/paraben-preservatives-and-cosmetics-controversy-and-alternatives-171401.html>>. Acesso em: 20 out. 2012.

PARLAMENTO EUROPEU. Jornal Oficial da União Europeia. **Regulamento (CE) nº 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho**. 2009. Disponível em: <<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:pt:PDF>> Acesso em: 20 out. 2012.

PAUWELS, M.; ROGIERS, V. Safety evaluation of cosmetics in the EU Reality and challenges for the toxicologist. **Toxicology Letters**, v. 151, p. 7–17, 2004.

PAUWELS, M.; ROGIERS, V. EU legislations affecting safety data availability of cosmetic ingredients. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 49, p. 308–315, 2007.

PEDERSEN, S. et al. In vitro skin permeation and retention of parabens from cosmetic formulations. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 29, p. 361–367, 2007.

PELLEGRINI, M. et al. Advances in the analysis of non-allowed pharmacologically active substances in cosmetic products. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 55, p. 842–847, 2011.

PEREIRA, M. R. et al. Potencial alérgico de conservantes cosméticos. **Cosmetics & Toiletries**, v. 23, n. 5, p. 58-66, 2011.

POET, T.; MCDUGAL, J. Skin absorption and human risk assessment. **Chemico-Biological Interactions**, v. 20, p. 19–34, 2002.

POLATI, S.; GOSETTI, F.; GENNARO, M. C. Preservatives in Cosmetics. Regulatory Aspects and Analytical Methods. In: SALVADOR, A., Chisvert, A. (editores). **Analysis of Cosmetic Products**. United Kingdom: Elsevier, 2007, 211-241.

RAMÍREZ, N.; MARCÉ, R.; BORRULL, F. Determination of parabens in house dust by pressurised hot water extraction followed by stir bar sorptive extraction and thermal desorption–gas chromatography–mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1218, p. 6226–6231, 2011.

RASTOGI, S.C. et al. Contents of methyl-, ethyl, propyl-, butyl- and benzylparaben in cosmetic products. **Contact Dermatitis**, v. 32, p. 28–30, 1995.

REIS FILHO, R.; ARAÚJO, J.; VIEIRA, E. Hormônios sexuais estrógenos: contaminantes bioativos. **Química Nova**, v. 29, n. 4, p. 817-822, 2006.

RIBEIRO, C. **Cosmetologia Aplicada à Dermoestética**. 2 ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.

RIETJENS, I.M.C.M; ALINK, G.M. Future of Toxicology - low dose toxicology and Risk-benefit analysis. **Chemical Research Toxicology**, v.19, n. 8, p. 977-981, 2006.

RIOS, M. H. V. **Anúncios de Cosméticos Antissinais**. 2010. Dissertação (Mestrado em Comunicação Social) – Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais. Disponível em: <http://www.biblioteca.pucminas.br/teses/Comunicacao_RiosMH_1.pdf>. Acesso em: 04 nov. 2011.

RIVAS, A. et al. Exposición humana a disruptores endocrinos. **Ecosistemas**, v. 13, n.3, p. 7-12, 2004.

RODFORD, R. Safety evaluation of preservatives. **International Journal of Cosmetic Science**. v. 19, p. 281–290, 1997.

ROGIERS, V.; PAUWELS, M. Safety assessment of cosmetic ingredients present in technical information files of finished products. **Current Problems in Dermatology**, v. 36, p. 94-114, 2008.

ROUTLEDGE, E. J. et al. Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic. **Toxicology of Applied Pharmacology**, v. 153, p.12-19, 1998.

SANDANGER, T.M et al. Plasma concentrations of parabens in postmenopausal women and self-reported use of personal care products: the

NOWAC postgenome study. **Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology**, v. 21, p. 595–600, 2011.

SANTAMARTA, J. A ameaça dos disruptores endócrinos. **Revista Agroecologia e Desenvolvimento Rural Sustentável**, v. 2, n.3, p.18-29, 2001.

SASSEVILLE, D. Hypersensitivity to preservatives. **Dermatologic Therapy**, v. 17, p. 251-263, 2004.

SCCP - Scientific Committee on Consumer Products. **Opinion on the Safety Evaluation of Parabens** - SCCP/0873/05. 2005a. Disponível em: <Erro! A referência de hiperlink não é válida.risk/committees/04.../sccp_o_00d.pdfhttp://www.fda.gov/Cosmetics/Productand IngredientSafety/SelectedCosmeticIngredients/ucm128042.htmErro! A referência de hiperlink não é válida.>. Acesso em: 14 nov. 2011.

SCCP - Scientific Committee on Consumer Products. **Opinion on Parabens, underarm cosmetics and breast cancer** - SCCP/0874/05. 2005b. Disponível em: <http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04.../sccp_o_00d.pdfhttp://www.fda.gov/Cosmetics/Productand IngredientSafety/SelectedCosmeticIngredients/ucm128042.htmErro! A referência de hiperlink não é válida.>. Acesso em: 14 nov. 2011.

SCCS - Scientific Committee on Consumer Safety. **Opinion on Parabens** - SCCS/1348/10. 2010. Disponível em: <http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/opinions/index_en.htm#id4http://www.fda.gov/Cosmetics/Productand IngredientSafety/SelectedCosmeticIngredients/ucm128042.htmErro! A referência de hiperlink não é válida.>. Acesso em: 14 nov. 2011.

SCCS - Scientific Committee on Consumer Safety. **Clarification on Opinion SCCS/1348/10 in the light of the Danish clause of safeguard banning the use of parabens in cosmetic products intended for children under three years of age** - SCCS/1446/11. 2011a. Disponível em: <Erro! A referência de hiperlink não é válida.http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_041.pdfhttp://www.fda.gov/Cosmetics/Productand IngredientSafety/SelectedCosmeticIngredients/ucm128042.htmErro! A referência de hiperlink não é válida.>. Acesso em: 14 nov. 2011.

SCCS - Scientific Committee on Consumer Safety. **The SCCS's notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation**. 2011b. Disponível em: <http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_s_004.pdf>. Acesso em: 14 nov. 2011.

SCHNUCH, A. et al. Risk of sensitization to preservatives estimated on the basis of patch test data and exposure, according to a sample of 3541 leave-on products, **Contact Dermatitis**, v. 65, p. 167–174, 2011.

SÉNAT. **Interdiction de l'utilisation des phtalates, des parabènes et des alkylphénols**. Disponível em: <http://www.senat.fr/dossier-legislatif/ppl10-486.htmlhttp://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_041.pdfhttp://www.fda.gov/Cosmetics/Productand IngredientSafety/SelectedCosmeticIngredients/ucm128042.htmErro! A referência de hiperlink não é válida.>. Acesso em: 06 nov. 2012.

SHANMUGAM, G. et al. GC–MS method for the determination of paraben preservatives in the human breast cancerous tissue. **Microchemical Journal**, v. 96, p. 391–396, 2010.

SHARPE, R. M.; IRVINE, D. S. How strong is the evidence of a link between environmental chemicals and adverse effects on human reproductive health? **British Medical Journal**, v.328, p. 447-451, 2004.

SHIRAI, S. et al., Urinary excretion of parabens in pregnant Japanese women. **Reproductive Toxicology**, v. 35, p. 96-101, 2013.

SONI, M.G. et al. Safety assessment of propyl paraben: a review of the published literature. **Food and Chemical Toxicology**, v. 39, p. 513-532, 2001.

SONI, M.G. et al. Evaluation of the health aspects of methyl paraben: a review of the published literature. **Food and Chemical Toxicology**, v. 40, p. 1335-1373, 2002.

SONI, M.G.; CARABIN, I. G.; BURDOCK, G.A. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens), **Food and Chemical Toxicology**, v. 43, p. 985-1015, 2005.

STEINBERG, D. **Common Preservatives**. STEINBERG, D. In: Preservatives for Cosmetics. 2. ed. Illinois: Allured, 2006. p. 11-13.

STEVANATO, M. **Estudo da eficiência da lactoferrina como conservante em formulações semi-sólidas para produtos cosméticos e farmacêuticos**. 2005. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60131/tde-26072007-145038/pt-br.php>>. Acesso em: 21 out. 2012.

TAVARES, R. et al. Parabens in male infertility- Is there a mitochondrial connection? **Reproductive Toxicology**, v. 27, p. 1-7, 2009.

VO, T.T.B. et al. Potential estrogenic effect(s) of parabens at the prepubertal stage of a postnatal female rat model, **Reproductive Toxicology**, v. 29, 306-316, 2010.

WAGNER, K.; FACH, B.; KOLAR, R. Inconsistencies in data requirements of EU legislations involving tests on animals. **Altex-Alternatives to animal experimentation**, v. 29, n. 3, p. 302-332, 2012.

WAISSMANN, W. Health surveillance and endocrine disruptors. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 2, p. 511-517, 2002.

WANG, S.P., CHANG, C.L. Determination of parabens in cosmetic products by supercritical fluid extraction and capillary zone electrophoresis. **Analytica Chimica Acta**, v. 377, 85-93, 1998.

WILKINSON, J.D. et al. Monitoring levels of preservative sensitivity in Europe. A 10-year overview (1991-2000). **Contact Dermatitis**, v. 46, p. 207-210, 2002.

WITORSCH, R.; THOMAS, J.A. Personal care products and endocrine disruption: A critical review of the literature. **Critical Reviews in Toxicology**, v. 40 (S3), p. 1-30, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Global Assessment of the State of the Science of Endocrine Disruptors**. 2002. Disponível em: <http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/>. Acesso em: 21 out. 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Descriptions of selected key generic terms used in chemical hazard/risk assessment**. 2004. Disponível em: <http://www.who.int/ipcs/publications/methods/harmonization/definitions_terms/en/>. Acesso em: 26 set. 2012.

ZOTOU, A.; SAKLA, I.; TZANAVARAS, P. D. LC-determination of five paraben preservatives in saliva and toothpaste samples using UV detection and a short monolithic column. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 53, p. 785–789, 2010.

YE, X. et al. Parabens as urinary biomarkers of exposure in humans. **Environmental Health Perspective**, v. 114, p. 1843–1846, 2006.

YE, X. et al. Automated on-line column-switching HPLC-MS/MS method with peak focusing for measuring parabens, triclosan, and other environmental phenols in human milk. **Analytica Chimica Acta**, v. 622, p.150–156, 2008.