

Avaliação da toxicidade de parabenos em cosméticos.

Ana Carolina Hoppe

Cosmetóloga, Pós-Graduada em Ciências Toxicológicas.

E-mail: hoppe_@hotmail.com

Mariana Castello Novo Pais

Farmacêutica, Mestre em Toxicologia e Análises Toxicológicas. Coordenadora de Toxicologia na empresa JF Consultoria e Registro.

Registro DOI: <http://dx.doi.org/10.22280/revintervol10ed3.301>

Resumo

A grande demanda de consumo cosmético tem despertado maior atenção no mercado quanto à segurança dos ingredientes utilizados em suas formulações. Entre tais ingredientes estão os parabenos, conservante utilizado amplamente em cosméticos desde 1930. Após um estudo realizado em 2004, relacionando o câncer de mama ao uso de parabenos, grandes manifestações surgiram em relação ao seu uso, o que resultou no lançamento de linhas *paraben free*, muito embora a causa dos tumores não seja cientificamente comprovada. Diante desses estudos e a posição de algumas empresas frente ao ocorrido, o trabalho objetivou-se em avaliar o risco quanto à utilização de cosméticos e produtos de higiene que contenham parabenos como conservante. O estudo desenvolveu-se por meio de levantamento bibliográfico para identificação do perigo e a partir de bases de dados e publicações para avaliar a exposição teórica aos parabenos presentes nos cosméticos mais comumente utilizados. Em conclusão, para os produtos cosméticos avaliados, considerando como *endpoint* os efeitos estrogênicos, os parabenos apresentam-se seguros para uso adulto e não seguro para uso infantil, nas condições de exposição dispostas neste trabalho.

Palavras-chave: Parabenos. Parabenos em cosméticos. Estrógenos. Conservantes. Avaliação de segurança.

Evaluation of paraben toxicity in cosmetics

Abstract

The great demand of cosmetic consumption has aroused more attention on the market regarding the safety of the ingredients used in cosmetics formulations. Among these ingredients are parabens, which have been widely used in cosmetics since the 1930s. After a study in 2004 relating breast cancer to paraben use, major manifestations have emerged in relation to their use, resulting in an increase of paraben free lines on the market, although the cause of the tumors is not scientifically proven. In view of these studies and the position of some companies, the objective of this study was to evaluate

the risk of using cosmetics and hygiene products containing parabens as a preservative. The study was developed through a bibliographic survey to identify the hazard and from databases and publications to evaluate the theoretical exposure to parabens present in the most commonly used cosmetics. In conclusion, for the evaluated cosmetic products, considering the estrogenic effects as endpoint, the parabens showed to be safe for adult use and not safe for infantile use, in the exposure conditions described in this work.

Keywords: Paraben. Parabens in cosmetics. Estrogens. Preservatives. Security assessment.

Recebido em 13/03/2017 Aceito em 03/05/2017

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

PARABENOS EM COSMÉTICOS

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), os cosméticos são definidos como preparações compostas por substâncias naturais ou sintéticas, que devem ser usadas apenas na parte externa do corpo (BRASIL, 2014).

Atualmente o uso diário de cosméticos por homens e mulheres chega a 06 e 12 produtos contendo até 85 e 168 ingredientes, respectivamente (COSTA, 2013). Partindo do pressuposto que os cosméticos podem ser usados diariamente e por um longo período, a segurança destes produtos se faz necessária, já que exposição a essa quantidade de cosméticos pode causar reações indesejadas no usuário, podendo ser ocasionada especificamente pela presença de substâncias na formulação (DE SOUZA; JUNIOR, 2013; GOMES, 2013).

Entre as diversas substâncias capazes de ocasionar reações indesejadas, os conservantes, de forma geral, foram relatados como as substâncias mais sensibilizantes causadoras de alergia e dermatite de contato presente em formulações cosméticas, entre estes, os parabenos. Esta classe inclui: metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, isopropilparabeno, isobutilparabeno e benzilparabeno (BRASIL, 2012; COELHO, 2013).

Além da proteção contra a deterioração do cosmético, o conservante é necessário para garantir a segurança do consumidor, já que um produto contaminado pode gerar danos à saúde, como irritações, hipersensibilidade, reações alérgicas e/ou

a proliferação de doenças, devido a grande população de microrganismos, como bactérias, fungos e leveduras presentes na pele e cabelos do consumidor (CONSERVANTES, 2007; RODRIGUEZ, 2011; DE SOUZA; JUNIOR, 2013).

Os parabenos são utilizados em formulações, devido ao seu amplo espectro antimicrobiano contra fungos e bactérias, sua compatibilidade com muitas matérias-primas, baixo custo, aceitação regulatória, e por serem relativamente seguros à saúde. Sua utilização requer níveis baixos de uso, que normalmente são entre 0,01 a 0,3% (SONI; CARABIN; BURDOCK, 2005; COELHO, 2013; MOREIRA; FELIX; BILA, 2013; BEDA, 2013; BRAUSCH; RAND, 2010).

Quimicamente, os parabenos são uma família de ésteres sintéticos derivados da esterificação do ácido p-hidroxibenzóico na posição C4. São considerados por alguns cientistas como relativamente não tóxicos e não alergênicos, sendo provavelmente seguros para o homem, além serem inodoros, incolores e conseguirem atuar em diferentes faixas de pH e temperatura, como mostra a Tabela 1 (TAVARES, PEDRIALI, 2011; COELHO, 2013).

Tabela 1 – Características físico-químicas dos parabenos.

Nome químico	Metilparabeno	Etilparabeno	Propilparabeno	Butilparabeno	Benzilparabeno
Formula 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
Peso molecular	152,15	166,17	180,20	194,23	229,15
CAS	99-76-3	120-47-8	94-13-3	94-26-8	94-18-8
Aparência / odor	Cristais incolores ou pó cristalino. Inodoro ou apresenta odor característico	Cristal incolor ou pó branco	Cristais brancos, inodoro ou apresenta odor fraco.	Pequenos cristais incolores, pó cristalino, sólido finamente dividido.	-
Ponto de ebulição	270-280°C	297-298°C	-	-	-
Ponto de fusão	131°C	116°C	96-97°C	68-69°C	112°C
Solubilidade	Metanol, etanol, propilenoglicol, óleo de amendoim, acetona, benzeno, éter, tetracloreto de carbono, glicerol quente, água.	Metanol, etanol, propilenoglicol, óleo de amendoim, acetona, benzeno, éter, tetracloreto de carbono, glicerina, água.	Metanol, etanol, propilenoglicol, óleo de amendoim, acetona, benzeno, éter, tetracloreto de carbono, ligeiramente em água fervente, água.	Metanol, etanol, propilenoglicol, óleo de amendoim, acetona, benzeno, éter, tetracloreto de carbono, muito solúvel em clorofórmio, glicerina, água.	-
Solubilidade em água	2,13 ± 0,12	1,16 ± 0,21	0,37 ± 0,03	0,158 ± 0,014	-
Densidade	-	-	1,0630 a 102°C/ 4°C	-	-

FONTES: TOXINET; COELHO (2013); TAVARES, PEDRIALI (2011).

A utilização destes, em baixas concentrações contra fungos e bactérias, tem demonstrado maior efetividade contra bactérias *gram* positivas, quando comparado às *gram* negativas. Metilparabeno e propilparabeno são encontrados, respectivamente, em cerca de 40% e 35% das formulações cosméticas. Em média, a concentração de uso de metilparabeno, propilparabeno e etilparabeno em formulações cosméticas varia entre 0,04% a 0,35%. Essa grande escala de uso dos parabenos, mesmo em pequenas quantidades, fez com que estes fossem os ingredientes mais utilizados em cosméticos, excetuando a água. (COELHO, 2013; HAFEEZ, MAIBACH, 2013; KIRCHHOF, GANNES, 2013).

TOXICOCINÉTICA DOS PARABENOS

A administração por via dérmica é importante para estimar a potencial dose-resposta para uso tópico, uma vez que os produtos cosméticos são aplicados sobre a pele. Devido à alta lipofilicidade dos parabenos e seu baixo peso molecular a absorção ocorre com mais facilidade, possibilitando a ocorrência de efeitos indesejáveis no usuário. O potencial de absorção também pode ser influenciado conforme a formulação, as quais podem tornar a absorção dos parabenos mais complexas de acordo com a adição de agentes tensoativos ou por serem incorporadas a micelas e lipossomas (COELHO, 2013).

De acordo com *Scientific Committee on Consumer Safety* (SCCS), a partir da emissão do parecer SCCS/1514/13, estudos de absorção cutânea de parabenos foram revisados e reavaliados, resultando, assim em um nível de absorção cutânea de 3,7%, que é utilizado pelo Comitê em seus cálculos de segurança (SCCS, 2010; SCCS 2013).

A partir da absorção, os parabenos são hidrolisados por esterases presentes nos tecidos e no fígado, e dentro do organismo seus metabolitos (p-hidroxibenzoico) são conjugados e eliminados pela urina, o que diminui a probabilidade de acúmulo no organismo e no sangue, após administração intravenosa (TAVARES; PEDRIALI, 2011; COELHO, 2013).

De acordo com SCCS (2013), um estudo realizado em 26 homens do sexo masculino com exposição a 10 mg/kg de peso corporal de butilparabeno durante 5 dias, mostrou que parabenos em suas formas livres e predominantemente conjugados foram detectados durante um estudo de biomonitoração em urina humana, dessa

forma acredita-se que os parabenos absorvidos por via dérmica para a circulação sistêmica são metabolizados em parte, e o restante dos parabenos conjugados no fígado e outros órgãos do corpo são excretados na sua forma livre através da urina e seus metabólitos. A nível infantil, nos primeiros meses pós natal (neonatos e lactentes) a imaturidade das enzimas metabolizantes de parabenos (carboxilesterases, UDP-glucuronosiltransferases e sulfotransferases) podem influenciar o nível de parabenos não conjugados que circulam no corpo humano, já que a família da enzima UDP- glucuronosiltransferases não está totalmente desenvolvida até os 6 meses de idade, tendo assim, consequentemente, uma maior dose-interna e maior semi-vida dos parabenos em recém nascidos e crianças até 6 meses de idade, quando comparados aos adultos depois de uma aplicação tópica de produto contendo parabenos. O nível de parabenos em sua forma livre presentes no organismo é considerado responsável pelos efeitos toxicológicos no corpo humano (SCCS, 2013).

EFEITOS TÓXICOS DOS PARABENOS

Os efeitos tóxicos mais relatados pela utilização de parabenos são reações alérgicas, que podem aparecer tanto no local de aplicação como em locais diferentes do corpo, podendo ser identificada através de eritema, edema e secreção; Além de relatos sobre possível efeito estrogênico e a relação da presença de parabenos no organismo com o aparecimento de câncer de mama, segundo Darbre (2004).

As tabelas 2 e 3 a seguir mostram os estudos levantados a respeito dos efeitos tóxicos agudos e crônicos dos parabenos reportados em ratos.

Tabela 2. Resumo de estudos de Toxicidade aguda dos parabenos

Animal / via	Substância	Dose	Efeito	DL ₅₀	Autor / Ano
Rato/ oral	Metilparabeno	85% em doses de 100 a 5000 mg/kg	Mucosa gástrica avermelhada, pulmão congestionado e morte em 24 horas (maior dose)	2.100 mg/ kg	BIONETICS, 1974
Rato/ Intubação gástrica	Etilparabeno	4,64 ou 2,15 g/kg	Morte com a maior dose	4,30 g/kg	CTFA, 1980
Rato/ Intraperitoneal	Butilparabeno	-	Lacrimação dos olhos	230 mg/kg	Journal of the society of cosmetics, 1997 (in TOXNET)

Tabela 3. Resumo de estudos de toxicidade crônica dos parabenos.

Animal/ via	Substância	Dose	Efeito	NOAEL	Autor / Ano
Ratos/oral	Butilparabeno	0, 10, 100 e 1.000 mg/kg	Diminuição no ganho de peso materno	100 mg/kg	SCCP, 2005
Ratos/oral	Metilparabeno+etilparabeno	Até 1.000 mg/kg/dia	Sem efeitos sobre os órgãos reprodutores	1.000 mg/kg/dia	EFSA, 2004.
Ratos machos e fêmeas / dérmica	Propilparabeno	12,4 mg/kg	Irritação no local de aplicação e descoloração da pele	12,4 mg/kg	ECHA, 1981

Um desregulador endócrino pode provocar, nas mulheres, alterações como disfunção na diferenciação sexual e alteração no tecido do ovário com tendência a formação de ovário policístico, o que pode causar o aumento da incidência de câncer de mama, vaginal e no colo do útero (TAVARES; PEDRIALI, 2011).

Relacionado aos produtos cosméticos, estudos vêm sendo desenvolvidos para avaliação dos ingredientes contidos nas formulações, já que estas podem ser portadoras de substâncias com atividade de interferente endócrino, que, conseqüentemente podem apresentar riscos à saúde humana, segundo evidências existentes. Dentre os ingredientes encontram-se os ftalatos, alguns filtros ultravioleta como benzofenona-3, homosalato, 4-metil benzilideno cânfora, octilmetoxicinamato, octil dimetil PABA, fragrâncias como musk xilol, musk cetona e colestolideo, e os parabenos. Segundo Coelho (2013), estrógenos e parabenos possuem estruturas semelhantes devido à presença de grupos OH fenólico e fragmentos hidrofóbico em ambos. Dessa forma, os parabenos são considerados substitutos potenciais do hormônio natural 17β -estradiol na interação com o receptor estrogênico podendo estimular a resposta do receptor estrogênico dependente (ER-dependente), e/ou influenciar a expressão de ao qual o estrogênio é responsável, incluindo receptor estrogênico e o receptor de progesterona (COELHO, 2013; MORAES; GRANDO; VALERIO et. al. 2008).

A ação estrogênica dos parabenos é citada em diversos estudos desde que Darbre, Aljarrah, Miller et. al. (2004) relataram a utilização de parabenos como uma possível causa para o aparecimento de tumores em tecidos retirados de regiões mamárias com câncer. Os parabenos podem adentrar ao tecido mamário e se ligar aos receptores do hormônio estrogênio, fazendo com que haja o crescimento da linhagem celular cancerígena do tecido mamário como resposta fisiológica dessa interação (TAVARES; PEDRIALI, 2011).

Apesar dos estudos levantados em relação à influência dos parabenos ao câncer de mama, essa questão ainda é questionada uma vez que não foram encontradas taxas de parabenos em tecidos mamários saudáveis. Além de inconsistências levantadas como o acúmulo dos parabenos em tecidos adiposos, já que 62% dos parabenos que foram encontrados nos tecidos mamários são formados por metilparabeno, entretanto, os parabenos que possuem atividade estrogênica são butil,

isobutil e benzilparabenos, sendo o metil o éster mais hidrofílico e menos estrogênico da classe dos parabenos. Apesar da função estrogênica carregada pelos parabenos citados, tal função não se compara ao hormônio estrogênio, já que sua capacidade de atividade estrogênica chega a cerca de 1.000 a 1.000.000 vezes menor quando comparada ao 17 α -estradiol. Os compostos metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno e butilparabeno chegam a ser, respectivamente, 2.500.000, 150.000, 30.000 e 10.000 vezes menos potente do que o 17 β -estradiol, dessa forma, os parabenos foram considerados estrogênicos fracos, devido sua baixa afinidade pelos receptores. Mesmo sabendo que o aumento da concentração de parabenos no organismo pode levar a uma expressão gênica e proliferação celular de câncer mamário, assim como o 17- β estradiol, os parabenos não seriam capazes de induzir, por si só, o aparecimento do câncer (TAVARES; PEDRIALI, 2011; COELHO, 2013).

A grande discussão gerada pelos possíveis efeitos estrogênicos causados pelos parabenos traz maior preocupação quando se remete à utilização de cosméticos infantis. A maior susceptibilidade do público infantil à exposição a produtos químicos, durante os períodos de desenvolvimento embrionário, fetal, infantil e crescimento, pode resultar em um efeito negativo permanente e até mudanças sutis podem levar a um déficit funcional importante (COELHO, 2013).

A pele da criança, principalmente dos lactentes, é bastante delicada devido à grande imaturidade das estruturas que a compõem, facilitando maior penetração de bactérias, ácaros, resíduos de fezes e urina, fazendo, conseqüentemente, com que a pele seja mais facilmente agredida mecanicamente. Os parabenos podem estar presentes em cosméticos para bebês e crianças, como loções e shampoos para bebês e lenços umedecidos para limpeza, segundo Fernandes et. al. (2010), além da presença em batons, brilhos labiais, blush, esmaltes e fixadores de cabelo (MEIRELES; HENGRY; MOUSINHO et. al., 2007; NUNES, 2011; COELHO, 2013).

Frente aos estudos relacionando o uso de parabenos como possível interferente endócrino, temos que a estrogenicidade dos parabenos, quando na forma livre, podem estar presentes em concentrações cujos efeitos podem ser comparados aos níveis de estrogênio endógeno. Este fato tornou-se motivo de preocupação, já que o potencial estrogênico na infância pode ser influenciado pela alta exposição aos parabenos. A partir disso, não só os parabenos de cadeia longa tornam-se motivo de preocupação,

mas também os ésteres de cadeia curta. Os parabenos podem afetar o sistema reprodutivo tanto de meninos, como o aumento do risco de masculinização incompleta, resultando na diminuição da qualidade do esperma; e nas meninas, pode gerar o risco de puberdade precoce, desenvolvimento mamário prematuro podendo levar ao risco de câncer mamário (COELHO, 2013).

Segundo Coelho (2013), estudos demonstraram a associação entre menarca precoce e o uso de produtos capilares antes dos 13 anos, sugerindo que o uso que algumas classes de produtos capilares podem contribuir para a precocidade da chegada da puberdade, entretanto, o estudo não especificou quais ingredientes estavam contidos nos produtos, provavelmente, por não se sustentar cientificamente devido à falta de um melhor delineamento metodológico.

Sendo as crianças especialmente vulneráveis aos efeitos hormonais, o governo dinamarquês decidiu proibir o uso de propilparabeno, isopropilparabeno, butilparabeno e isobutilparabeno em produtos de cuidados pessoais destinado a crianças menores de 03 anos. A vulnerabilidade torna-se maior quando temos que o metabolismo de crianças inferiores a 6 meses não é maduro o suficiente para eliminar os parabenos que entram no organismo (GREEN FACTS, 2011; MACHADO, 2010).

Oishi (2002) publicou um estudo realizado com metilparabeno e propilparabeno, relatando efeitos destas substâncias no sistema reprodutor masculino, onde se obteve a diminuição de produção de esperma diário, resultando em um LOAEL de 12,64 mg/kg.

Em 1999, Fisher, Turner, Brow et. al. realizaram um estudo utilizando butilparabeno, a fim de avaliar o efeito de compostos estrogênicos em neonatais expostos a tal substância. Após 18 dias de teste os animais foram mortos, e quando comparados ao grupo de controle, nenhum animal apresentou alteração no peso dos testículos, já que o butilparabeno seria considerado um estrógeno fraco.

Em 2001, Oishi realizou um estudo utilizando butilparabeno como substância teste, neste, o autor declarou que o butilparabeno pode afetar negativamente a secreção de testosterona e alterar as funções do sistema reprodutivo masculino, sugerindo que um efeito adverso de butilparabeno é possível em doses abaixo do índice de ingestão diária ou consumo médio diário (CIR, 2008).

AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA

A avaliação de segurança é um processo composto por quatro etapas no qual determinamos os possíveis efeitos negativos que um agente causaria em um organismo ou população que foi ou poderia ser exposta a tal substância. A identificação do perigo é a primeira etapa e consiste na identificação da substância e sua natureza, caracterizando o possível potencial intrínseco para gerar risco a saúde humana; Em seguida temos a avaliação da dose-resposta, sendo a relação entre a exposição à substância e a resposta tóxica, que segundo a ANVISA, deve ser obtida diretamente do fornecedor da matéria prima, por meio de dados toxicológicos ou até através de pesquisa em bancos de dados de informações toxicológicas da substância; A terceira etapa é a avaliação de exposição do indivíduo e, por fim, a caracterização dos riscos, onde é examinada a probabilidade da substância causar danos à saúde humana e o nível de risco, comprando os níveis seguros de exposição aos níveis reais de exposição (BRASIL, 2012; SCCS, 2012; IPCS, 2004).

MATERIAIS E MÉTODOS

Avaliação da exposição e Identificação do perigo

A metodologia aplicada para a etapa de avaliar a exposição e identificar o risco consistiu em revisão de literatura realizada em bases de dados toxicológicos, como TOXNET e HSDB; além de banco de dados de artigos científicos como Scielo, Lilacs e PubMed; sites de órgão regulatórios como ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), SCCS (*Scientific Committe on Consumer Safety*) e SCCP (*Scientific Committe on Consumer Products*), objetivando conhecer e entender distintos pontos de vista de publicações já existentes sobre o tema de interesse deste trabalho para obtenção de melhores resultados para realização da avaliação de segurança de sua utilização.

Em geral, foram utilizadas pesquisas existentes há cerca de até 15 anos, com algumas exceções de estudos de 1974 e 1980 onde foram avaliados e levados em

consideração como estudos ainda confiáveis e de alta relevância para pesquisas científicas.

Para a definição de produtos cosméticos utilizados pelo público adulto e infantil, utilizou-se uma tabela com produtos já dispostos, de acordo com o Comitê Europeu, fazendo apenas uma adaptação para a leitura em português.

Avaliação de Segurança e Caracterização do Risco

A metodologia de avaliação de segurança foi baseada no Guia de Avaliação de Segurança de Ingredientes Cosméticos, publicado pela ANVISA (2012). O valor de exposição sistêmica foi calculado (SED) em *mg* de ativo por *kg* de peso corpóreo por dia, considerando a somatória dos produtos utilizados diariamente (Σ SED); em seguida foi comparado com o valor de NOAEL advindo do estudo toxicológico que apresentou *endpoint* mais crítico em relação aos efeitos estrogênicos avaliados. A margem de segurança (MOE) é definida pela divisão do NOAEL pela Σ SED, e será considerada segura, quando essa divisão resultar em valor igual ou maior a 100, considerando as diferenças intra e interespecies.

DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Avaliação da exposição

Frente às inconsistências sobre a segurança dos parabenos, bem como o despertado receio da utilização dessa substância como conservante em cosmético, diferentes estudos foram dispostos neste trabalho, a fim de relatar a verdadeira exposição diária aos parabenos a partir da somatória de exposição resultante da utilização de mais de 10 produtos cosméticos por dia.

No que diz respeito à segura utilização de parabenos como conservantes cosméticos, a preocupação foi relacionada à possível ação estrogênica de parabenos de acordo com seu tamanho de cadeia, incluindo propilparabeno, metilparabeno e butilparabeno (SCCS, 2010).

Em teoria, poucos casos relacionando cosméticos ao risco à saúde têm sido relatados, especialmente casos sobre intoxicação, entretanto, devido ao uso muitas vezes desnecessário e em grandes quantidades diárias, não se pode afirmar o risco

zero quanto ao uso de cosméticos, sendo preciso atentar para a segurança dos produtos utilizados, principalmente os de longo prazo, sendo estes utilizados possivelmente por um longo período da vida (DE SOUZA; JUNIOR, 2013; COELHO, 2013).

A partir de dados sobre a porcentagem de utilização de parabenos em cosméticos nos EUA e na Dinamarca, temos que o butilparabeno, apesar de possuir baixa atividade estrogênica quando comparado a demais compostos, dentro do grupo dos parabenos é considerado uma das substâncias de maior atividade estrogênica (COELHO, 2013).

Devido à vulnerabilidade do público infantil, quanto uma maior susceptibilidade à exposição a produtos químicos, podendo levar a um déficit funcional, tendo em vista o comportamento dos parabenos no organismo, possíveis reações indesejadas e o sistema imunológico infantil ainda não consolidado totalmente, destacou-se a preocupação do uso de tais substâncias em crianças (COELHO, 2013).

As Tabelas 5 e 6 foram dispostas com as concentrações de parabenos presente em cosméticos para uso adulto e infantil, a fim de relatar reais exposições para assim calcular a margem de segurança para utilização de produtos cosméticos contendo 0,4% de parabenos em produtos enxaguáveis e 0,06% em produtos não enxaguáveis, para ambos os usuários, de acordo com a tabela 4.

Tabela 4 - Concentrações usuais de parabenos em produtos cosméticos

-	Metilparabeno	Etilparabeno	Propilparabeno	Butilparabeno
Produtos não enxaguáveis/maquiagens	0,05 a 0,2%	0,02 a 0,06%	0,05 a 0,1%	0,02 a 0,06%
Produtos <i>Rinse off</i>	0,05 a 0,15%	0,05 a 0,15%	0,05 a 0,15%	0,01 a 0,4%

Fonte: DE POLO, 1998.

Em definição, temos que os produtos *rinse off* são aqueles que devem ser enxaguados após poucos minutos de aplicação, como shampoos, condicionadores e outras infinidades de produtos enxaguáveis.

Tabela 5- Determinação de dose de exposição sistêmica de adultos a parabenos

-	Produto	Quantidade diária aplicada (g)	Concentração do parabeno	SED (mg/kg/dia)
Produtos enxaguáveis para limpeza da pele e dos cabelos	Sabonete / Gel para banho	18,67	0,4	0,000460
	Sabonete para mãos	20	0,4	0,000493
	Shampoo	10,46	0,4	0,000258
	Condicionador	3,92	0,4	0,0000967
Produtos não enxaguáveis para pele e cabelos	Loção corporal	7,82	0,06	0,00289
	Creme facial	1,54	0,06	0,000569
	Creme para as mãos	2,16	0,06	0,000799
	Desodorante não spray	1,50	0,06	0,000555
	Fixador de cabelos	4,0	0,06	0,000148
Produtos de maquiagem	Base facial	0,51	0,06	0,000188
	Demaquilante	5,0	0,06	0,000185
	Sombra	0,02	0,06	0,0000074
	Máscara de cílios	0,025	0,06	0,00000925
	Batom	0,057	0,06	0,0000210
	Delineador	0,005	0,06	0,00000185
Produtos para higiene bucal	Dentifrício	2,75	0,4	0,000339
	Enxaguatório bucal	21,62	0,4	0,00533
ΣSED		100.057		0,01236 mg/kg.dia

FONTE: SCCS/1416/11

Tabela 6 - Determinação de dose de exposição sistêmica de parabenos em crianças

Produto	Quantidade diária aplicada (g)	Concentração de parabeno (%)	SED (mg/kg/dia)
---------	--------------------------------	------------------------------	-----------------

Loção corporal	2.700	0,06	0,003996
Shampoo	6.000	0,4	0,000592
Creme infantil	270	0,06	0,000399
Sabonete líquido para banho	13.000	0,4	0,001282
Protetor solar corporal	18.000	0,06	0,02664
Protetor solar para braços rosto e pernas	3.600	0,06	0,01332
Creme dental	860	0,4	0,0004242
Σ SED	41,733		0,04665 mg/kg.dia

Em observação, temos que, para o cálculo de definição da dose de exposição sistêmica adulto e infantil foi considerado a exposição diária estimada (mg/kg bw/dia), multiplicada pela concentração de parabeno presente na fórmula, pela porcentagem de absorção cutânea (3,7%) e pelo fator de retenção, dividido pela massa corporal média, de 60kg e 15kg, de um adulto e criança, respectivamente, no Brasil.

Para a avaliação de risco, levaram-se em consideração as diferentes concentrações de parabenos presente nos cosméticos, bem como seu modo de aplicação e o tempo de contato. Entende-se desse modo, que nas condições de uso de um produto enxaguável, como por exemplo, um shampoo, o tempo que o mesmo permanece em contato com a pele podendo ocasionar algum tipo de irritação ou efeito adverso, em teoria, deve ser menor do que um produto não enxaguável, como por exemplo, um creme hidratante. Dessa forma, a preocupação com a segurança de produtos que permanecem na pele deve ser maior.

O cálculo foi realizado para determinar a dose de exposição diária de parabenos em adultos e a exposição de parabenos em crianças, resultando em 0,01236 mg/kg de peso corporal/ dia para adultos e, sendo este utilizado para a determinação da margem de segurança. Para calcularmos a margem de segurança para produtos infantis, utilizamos, também, a soma de exposição, tendo como resultado o valor de 0,04665 mg/kg de peso corporal / dia.

Identificação do perigo

Sendo os derivados benzil e butilparabeno os apontados como os de maior atividade estrogênica, quando comparados a outros parabenos, (COELHO, 2013) e sendo então uma preocupação importante relacionada à utilização de cosméticos, foi observado como melhor resultado de qualidade científica entre os estudos aqui já citados, um estudo feito por Fisher (1999) relatando um NOEL para butilparabeno de 2 mg/kg de peso corporal, em um estudo sobre estrogenicidade feito em ratos durante 17 dias, sacrificando os animais no 18º dia. Considera-se um estudo mais conservador para o cálculo de margem de segurança, enfatizando claramente que 2 mg/kg de peso corporal representam NOEL ao invés de NOAEL.

Caracterização do Risco

Calculando-se a margem de segurança utilizando o NOEL de 2 mg/ kg de peso corporal/ dia e exposição diária 0,01236 mg/kg/ dia para adultos, obtivemos um resultado de 161,81, já para crianças o resultado foi bastante inferior e preocupante, sendo este igual a 42,87.

DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Os diferentes resultados sobre a avaliação de segurança para adultos e crianças acontecem devido a maior exposição infantil aos cosméticos.

Ao compararmos a massa corpórea de um adulto - média de 60kg - , e uma criança com uma média de 15kg de peso corpóreo, temos a criança como um indivíduo com 4 vezes menos peso de massa corpórea do que um adulto, sendo assim, tal exposição deveria ser relativa ao seu peso, cerca de 4 vezes menor do que a exposição sofrida por um adulto, entretanto, somando-se a quantidade de produtos infantis aplicados diariamente a uma criança e comparando-a com a de um adulto, a exposição infantil é cerca da metade do que um indivíduo adulto se expõe.

O fato de maior exposição acontece devido à alteração de penetração de substâncias na pele de um adulto e de uma criança. Temos que a pele infantil é de fato mais delicada devido à imaturidade das estruturas que a compõem, dessa forma, tende a facilitar a penetração de determinadas substâncias químicas, quando em contato.

CONCLUSÃO

Frente a todos os dados coletados e analisados de forma cautelosa para a realização deste trabalho, objetivando resultados satisfatórios através de fontes confiáveis, e considerando que para produtos cosméticos a margem de segurança para utilização deve ser igual ou superior a 100, temos que, para fins cosméticos, nas determinadas concentrações dispostas ao longo deste trabalho, o butilparabeno não apresenta risco para os adultos.

Levando-se em consideração estudos confiáveis, tem-se que a ação dos parabenos, de forma geral, ainda que não totalmente eliminados pelo organismo, não afetam de forma significativa o sistema reprodutor de um adulto.

Entretanto, a margem de segurança para cosméticos infantis deu-se em 42,87, significando claramente a não segurança para as crianças quando da utilização de cosméticos que utilizem parabenos como conservantes; uma vez que as crianças utilizam maiores quantidades de cosméticos em proporção a sua massa corpórea, em relação a um adulto.

Sendo o butilparabeno apontado como o parabeno de maior atividade estrogênica, tal resultado pode estender-se para os demais parabenos.

REFERÊNCIAS

BEDA, D. **Parabenos são seguros**. Informe técnico Freedom. São Paulo, 2013. Disponível em < <http://www.freedom.inf.br> > Acessado em março de 2015.

BIONETICS, L. **Mutagenic evaluation of Compound FDA 71-38, methylparaben**. 1974.

BRASIL. ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução – RDC Nº 4, DE 30 JANEIRO DE 2014. **Requisitos técnicos para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes e dá outras providências**.

BRAUSCH, J. M., RAND, G.M. **A review of personal care products in the aquatic environment: Environmental concentrations and toxicity**. Ecotoxicology and Risk Assessment Laboratory, Southeast Environmental Research Center, Department of Earth and Environment, Florida International University, North Miami, FL 33181, United States, 2010. Disponível em <www.josephrpeters.weebly.com> Acessado em 09 de setembro de 2015.

CIR – Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. **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, 27(Suppl. 4):1–82, 2008 Copyright !c American College of Toxicology, 2008.

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

CONSERVANTES, **Cosméticos e Perfumes**. São Paulo: Insumos (43). Jan/ Fev/ Mar., 2007.

COSTA, J. A. **Registro de Produtos Cosméticos** – Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. Curitiba – PR, 2013.

CTFA – Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association. **Human repeated insult patch test: moisture milk lotion and night cream containing Ethylparaben**. Unpublished data submitted by CTFA. 1980.

DARBRE, P. D.; ALJARRAH, A.; MILLER, W.R; COLDHAM, N. G.; SAUER, M. J.; POPE, G. S. **Concentrations of Parabens in Human Breast Tumours.** Journal of applied toxicology 24, 5-13. 2004.

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

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

ECHA. **Propyl 4-hydroxybenzoate** Exp. NS Toxicidade por dose repetida: dermal. 001, 1981. Disponível em <<http://apps.echa.europa.eu>> Acesso em 29 de agosto de 2015.

EFSA. **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 (E 214-219).** The EFSA jornal 83, 1-26, 2004.

FERNANDES, J. D, OLIVEIRA Z. N. P, MACHADO, M. C. R **Prevenção e cuidados com a pele da criança e do recém-nascido.** Trabalho realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil, 2010.

FISHER, J.S; TURNER, K. J.; BROWN, D.; SHARPE, R. M. **Effect of neonatal exposure to estrogenic compounds on development of the excurrent ducts of the rat testis through puberty to adulthood.** In: Environmental Health Perspectives, Vol. 107, No. 5, p. 397-405, 1999.

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

GREEN FACTS – **Parabens used in cosmetics.** Based on the scientific opinions of the independent European Scientific Committee on Consumer Safety: “Opinion on parabens”, adopted on 10 October 2011. Disponível em <<http://copublications.greenfacts.org>> Acesso em 23 de agosto de 2015.

HAFEEZ, F, MAIBACH, H. **An Overview of Parabens and Allergic Contact Dermatitis.** Dermatology of Department, University of California San Francisco, San Francisco, CA, USA, 2013.

IPCS – INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY. **IPCS Risk Assessment Terminology.** World Health Organization. Geneva, 2004.

KIRCHHOF, M.G, GANNES, G.C. **The Health Controversies of Parabens.** Department of Dermatology and Skin Science, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada²Division of Dermatology, St. Paul's Hospital, Vancouver, BC, Canada, 2013.

MACHADO, C. A. C. S. **Pele infantil: patologias e cosmética.** Monografia apresentada à Universidade de Fernando Pessoa – Faculdade de Ciências da Saúde. Porto, 2010.

MACHADO, T.L. **Potencial alérgico de conservantes cosméticos.** Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC, 2010.

MEIRELES, C, HERGY, F, MOUSINHO, M. C, AFONSO, S. ROSADO, C. **Caracterização da Pele Infantil e dos Produtos Cosméticos destinados a esta Faixa Etária.** Unidade de Dermatologia Experimental Departamento de Ciências da Saúde, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Campo Grande 376 1700 Lisboa, Portugal. Revista Lusófona, 2007.

MORAES, N. V, GRANDO, M. D, VALERIO, D. A. R, OLIVEIRA, D. P. **Exposição ambiental desreguladores endócrinos: alterações na homeostase dos hormônios esteroidais e tireoideanos.** Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil. Revista Brasileira de Toxicologia 21, n.1 (2008) 1 – 8. São Paulo, 2008.

MOREIRA, C. G., FELIX, L., BILA, D. M. **ATIVIDADE ESTROGÊNICA E ECOTOXICIDADE DOS CONSERVANTES METILPARABENO E PROPILPARABENO.** In: XVIII Congresso Brasileiro de Toxicologia, 2013, Porto Alegre-RS. XVIII Congresso Brasileiro de Toxicologia, 2013.

NUNES, G. R, BOSCO, P. C. D, WATANABE, E. **PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS E PÚBLICO INFANTIL: Uma pesquisa sobre os riscos e tendências entre crianças de 8 a 11 anos de idade.** Colégio de Aplicação UNIVALI, 2011.

OISHI, S. **Effects of propyl paraben on the male reproductive system.** Food Chem Tox 40, 1807-1813. 2002. Disponível em <<http://apps.echa.europa.eu>> Acessado em 29 de agosto de 2015.

OISHI, S. **Lack of spermatotoxic effects of methyl and ethyl esters of p-hydroxybenzoic acid in rats.** Food na chemical toxicology: na international journal published for the British Industrial Biological Research Association 42:11 pg 1845-9, 2004.

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

SCCP – SCIENTIFIC COMMITTEE ON CONSUMER PRODUCTS. **Extended Opinion On the Safety Evaluation of Parabens.** SCCP/0873/05. 2005. Disponível em <<http://ec.europa.eu>> Acessado em 30 de agosto de 2015.

SCCS – Scientific Committee on Consumer Safety. **Opinion on parabéns.** SCCS/1348/10, 2010. Disponível em <<http://ec.europa.eu>> Acesso em 23 de agosto de 2015.

SCCS – Scientific Committee on Consumer Safety. **Opinion on parabéns – Update request for scientific opinion on propyl and butylparaben.** SCCS/1514/13, 2013. Disponível em <<http://ec.europa.eu>> Acesso em 23 de agosto de 2015.

SCCS – SCIENTIFIC COMMITTEE ON CONSUMER SAFETY. **The SCCS'S notes of guidance for the testing of cosmetic substances and their safety evaluation 8ª Revision.** SCCS 1501/12. 2012. Disponível em <<http://ec.europa.eu>> Acessado em 09 de setembro de 2015

SONI, M.G.; CARABIN, I.G.; BURDOCK, G.A.; **Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens).** Food chem toxicol, 43:985-1015, 2005.

TAVARES, A.T, PEDRIALI, C.A., **Relação do uso de parabenos em cosméticos e sua ação estrogênica na indução do câncer no tecido mamário.** Revista Multidisciplinar da saúde – Ano III – nº06, 2011.

TOXNET – TOXICOLOGY DATA NETWORK. **BUTYLPARABEN**. Disponível em <<http://toxnet.nlm.nih.gov>> Acessado em junho de 2015.

TOXNET CHEMIDPLUS – A TOXNET DATABASE. **Butylparaben**. Disponível em <<http://chem.sis.nlm.nih.gov>> Acessado em junho de 2015.