

Capítulo 3

PARABENOS TRAJETÓRIA HISTÓRICA, VARIEDADES E UMA REVISÃO CRÍTICA DE SEUS EFEITOS POTENCIAIS

AMANDA NICHELE¹

ANA SOFIA SILVEIRA GONÇALVES¹

BÁRBARA SCHMIDT¹

FABIANA CAROLINE ALTÍSSIMO¹

JUBIN YOO¹

LAURA BOSI GIL¹

1. Discente - Medicina da Universidade do Vale do Rio dos Sinos.

Palavras Chave: Parabenos; Disruptor endocrinológico; Potencial carcinogênico; Toxicidade em cosméticos

INTRODUÇÃO

Os parabenos são uma classe de conservantes amplamente utilizados na indústria alimentícia e de cosméticos. Eles são derivados de ésteres do ácido p-hidroxibenzóico e possuem uma estrutura que os torna conservantes com um excelente custo-benefício. Foram utilizados pela primeira vez em 1920 como conservantes para medicamentos, hoje em dia é um dos principais conservantes e compostos da indústria cosmética, ficando atrás apenas do H2O. Os parabenos são estáveis, inodoros, incolores e possuem um amplo espectro de atividade em diferentes faixas de pH. Além da água, eles são considerados os ingredientes mais comuns encontrados nos cosméticos disponíveis no mercado. Entre as variedades de parabenos utilizados como agentes de preservação, metilparabenos e propilparabenos são escolhidos como as principais classes para formulações cosméticas por produzirem solubilidade em soluções oleosas e aquosas mais facilmente. É conhecido, também, que a propriedade antibacteriana é diretamente proporcional ao comprimento do grupamento éster do ácido p-hidroxibenzóico, porém observa-se que o aumento de comprimento da cadeia de éster há um poder diminuído de solubilidade em contato com H2O pela lipofilicidade aumentada. No entanto, alguns estudos publicados nas últimas décadas têm questionado a segurança desses conservantes, sugerindo que eles podem ser tóxicos e atuar como disruptores endócrinos, apresentando efeitos estrogênicos e promovendo a carcinogênese. Em âmbito legal, órgãos e Instituições regulatórias como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), sendo esse o principal em contexto brasileiro, servem o propósito de verificar a segurança dos produtos comercializados no país, como cosméticos, alimentos e medicamentos. Nessa perspectiva, a ANVISA aprovou

um regulamento técnico que estabeleceu as concentrações máximas aceitas dos ésteres e sais do composto ácido para-hidroxibenzóico, na qual 0,4% é o máximo permitido se expresso como ácido e 0,8% se expresso para misturas de sais ou ésteres (VIEIRA *et al.*, 2020). Considerando os efeitos adversos dos Parabenos, não se tem comprovação científica quanto a um possível potencial irritativo ou alérgico do composto, porém questiona-se muito na literatura atual seus pressupostos riscos endocrinológicos e metabólicos no organismo humano após sucessivas exposições.

Dessa forma, este trabalho tem como objetivo apresentar e explorar a literatura científica atualizada, a fim de reunir e atualizar o conhecimento sobre o uso de parabenos em cosméticos e sua toxicidade. Assim, busca-se obter um panorama mais recente sobre as questões levantadas em relação aos riscos e à segurança do seu uso em cosméticos.

MÉTODO

Este estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, que envolve uma análise crítica da literatura científica disponível em artigos encontrados na base de Medline/Pubmed. A busca foi estruturada utilizando os descritores: "parabens", "cosmetics", "toxicology" e "cancer". Para assegurar a captura de artigos que intersectam todas estas temáticas, os descritores foram combinados utilizando o operador booleano "AND". Tal estratégia de busca visa garantir que a revisão seja direcionada especificamente para os estudos que abordam a relação dos parabenos em cosméticos e seus potenciais efeitos tóxicos e carcinogênicos. A busca resultou em 17 artigos publicados entre 2013 a 2023. Desses, 11 foram selecionados para análise e revisão. Seis artigos foram excluídos do estudo,

pois baseavam-se em testes realizados em camundongos e o foco deste capítulo é em estudos direcionados a humanos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Parabenos e Disrupção Endócrina: Avaliação dos Efeitos e Implicações das Substâncias

Entre as várias substâncias presentes nos dermocosméticos que têm sido listadas como possíveis disruptores endócrinos, destacam-se os parabenos (NOHYNEK *et al.*, 2013). No entanto, estudos específicos para avaliar os efeitos dos parabenos no sistema endócrino revelam um quadro complexo.

Foram avaliados dermocosméticos contendo parabenos de cadeia lateral longa, incluindo produtos com butil propilparabeno. Estes não geraram efeitos sob administração cutânea e oral, mesmo em doses de 1000 mg/kg/dia. Adicionalmente, a aplicação dérmica de um creme contendo 2% de butilparabeno (BPB) (correspondente a dez vezes a dose máxima permitida na União Europeia) por todo o corpo não afetou a produção de hormônios reprodutivos e tireoidianos em humanos (NOHYNEK *et al.*, 2013). Portanto, esses parabenos não demonstraram efeitos no sistema endócrino e, consequentemente, não são considerados disruptores endócrinos.

Uma análise usando cromatografia líquida-espectrometria de massa também correlacionou parabenos no soro de mulheres com o uso de batom. Foi identificada uma forte associação entre parabenos séricos e uso de batom, com uma diferença estatisticamente significativa entre mulheres que usaram batom contendo essas substâncias em comparação com as que não usaram (TAHAN *et al.*, 2016).

A segurança dos parabenos em relação aos homens também foi estudada. Meeker *et al.* in-

vestigaram a relação entre as concentrações urinárias de parabenos, níveis séricos de hormônios e parâmetros de qualidade do sêmen. Não foi encontrada nenhuma relação entre os parabenos e níveis hormonais, contagem ou motilidade de espermatozoides. No entanto, observou-se uma associação entre o dano ao DNA espermático e o butilparabeno (LISZEWSKI *et al.*, 2022; SASSEVILLE *et al.* 2015).

Parabenos e Risco Potencial de Câncer de Mama: Revisão de Evidências e Perspectivas Atuais

As evidências para a ligação entre parabenos, substâncias comuns em produtos de cuidado pessoal, e o câncer de mama permanecem ambíguas. Embora os parabenos demonstrem propriedades estrogênicas e possam se acumular nos tecidos humanos devido à sua lipofilicidade, não há dados humanos conclusivos que confirmem a causalidade com o câncer de mama (LISZEWSKI *et al.*, 2022).

A relação potencial entre os parabenos e o câncer de mama foi inicialmente investigada por Darbre em 2001, que destaca o aumento da incidência de câncer de mama com o uso de desodorantes e antitranspirantes contendo parabenos. No entanto, ainda não foram apresentadas evidências convincentes em estudos com humanos que confirmem a indução e estimulação do câncer de mama por parabenos (SASSEVILLE *et al.*, 2015).

Em 2008, Darbre & Harvey revisaram a absorção e o metabolismo dos parabenos, expressando preocupação com a possibilidade de acumulação tecidual de parabenos através do uso repetido de produtos cosméticos ao longo dos anos. Eles enfatizaram que a desregulação endócrina e a ocorrência de câncer de mama poderiam resultar de uma exposição contínua (SASSEVILLE *et al.* 2015).

Alguns estudos examinaram o papel dos ligantes HER, como a heregulina (HRG), na potência dos parabenos em células de tecido mamário humano. Eles revelaram que os ligantes HER potencializam a atividade dos parabenos, promovendo a expressão de oncogenes e a proliferação de células cancerígenas. No entanto, esses resultados levantam questões sobre se os níveis de parabenos no corpo humano são suficientes para mimetizar os efeitos dos estrogênicos endógenos (PAN *et al.*, 2016).

Investigações adicionais buscaram avaliar se o AgNP isoladamente, ou em exposições mistas, poderia modificar as propriedades metabólicas das células de câncer de mama. Tanto os testes individuais quanto as combinações não mostraram alterações significativas na capacidade de migração ou invasão das células após curtos (72 h) e longos períodos (21 dias) de exposição (ROSZAK *et al.*, 2020; WRÓBEL & GREGORASZCZUK, 2014; ROSZAK *et al.*, 2017). Além disso, não foi observado um risco aumentado de efeitos genotóxicos do AgNP quando usado em combinação com sais de alumínio, butilparabeno ou di-n-butilftalato em produtos de consumo (ROSZAK *et al.*, 2017).

Finalmente, um estudo abordou a hipótese de que parabenos e filtros UV, amplamente presentes em produtos de cuidado pessoal, poderiam modular o ROR γ (t). Os parabenos hexilparabeno e benzilparabeno, assim como o filtro UV benzofenona-10, foram identificados como os agonistas ROR γ mais ativos, sugerindo uma necessidade de pesquisas adicionais para avaliar a relevância toxicológica dessas atividades (ROSZAK *et al.*, 2017; INDERBINEN *et al.*, 2022).

Em suma, a atividade estrogênica dos parabenos, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, é indiscutível, mas a ligação entre parabenos e câncer de mama carece de evidências científicas e dados

clínicos conclusivos para estabelecer uma relação causal (SASSEVILLE *et al.*, 2015). Dessa forma, são necessárias mais pesquisas para uma avaliação completa dos riscos potenciais associados ao uso de parabenos.

Parabenos causam disrupção endócrina?

Disruptores endócrinos são definidos como agentes exógenos que interferem na produção, liberação, transporte, metabolização, ligação, ação ou eliminação dos hormônios naturais do organismo, responsáveis pela manutenção da homeostase e pela regulação do processo de desenvolvimento (EPA, 2012). No que diz respeito aos ingredientes dos produtos de cuidado pessoal, os dermocosméticos, diversas substâncias já foram erroneamente elencadas como supostos disruptores endócrinos, entre elas, solventes como o dietilexilftalato, componentes dos produtos com filtros UV (4-metilbenzilideno cânfora) e conservantes (parabenos de cadeia lateral longa). Todos os compostos químicos, entretanto, apresentam segurança ao usuário ao serem adicionados na formulação de dermocosméticos.

Um grande número de estudos avaliou que o dietilexilftalato é atóxico e seu uso em dermocosméticos é seguro. Os testes foram realizados por grupos internacionais, como o EU SCCS e US Cosmetic Ingredient Review (WITORSCH & THOMAS, 2010). Após ser testes dermatológicos em humanos e camundongos, a substância 4-metilbenzilideno cânfora também demonstrou não apresentar efeitos adversos à saúde. Os parabenos de cadeia lateral longa, como o butil e propilparabeno, não geraram efeitos sob administração cutânea e oral em uma dose de 1000 mg/kg/dia. Ademais, a aplicação dérmica de um creme contendo 2% de butilparabeno (o que corresponde a 10 vezes a dose máxima permitida na União Europeia), por toda extensão do corpo, não afetou a produção de

hormônios reprodutivos e tireoidianos em humanos.

Todos os parabenos supracitados não surtiram efeitos no sistema endocrinológico, e, consequentemente, não são considerados disruptores endocrinológicos. Somado a isso, o fato de que o organismo humano não é exposto sistemicamente aos parabenos após a aplicação de produtos de cuidado pessoal, corrobora para a máxima de que o potencial risco à saúde relacionado aos parabenos presentes nos dermocosméticos é inexistente.

A pressa em remover os parabenos dos produtos de consumo pode levar à substituição por alternativas menos estudadas e potencialmente inseguras, considerando os dados convincentes que comprovam a falta de toxicidade dérmica significativa desse importante grupo de conservantes (FRANSWAY *et al.*, 2019). Além disso, observou-se que os produtos substitutos dos parabenos, como a metilisotiazolinona, estão relacionados ao aumento de casos de dermatite de contato alérgica (SASSEVILLE *et al.*, 2015). Portanto, é necessário abordar a substituição dos parabenos de forma cuidadosa e fundamentada em pesquisas sólidas.

O uso de parabenos está relacionado ao câncer de mama?

A relação entre o uso de parabenos em dermocosméticos e o desenvolvimento do câncer de mama tem sido amplamente debatida na literatura científica e vários estudos realizados buscam analisar e comprovar a veracidade desta associação. Os artigos selecionados fornecem informações relevantes sobre esse tópico, contribuindo para a discussão.

No artigo “*Inhibitory effect of silver nanoparticles on proliferation of estrogen-dependent MCF-7/BUS human breast cancer cells induced by butyl paraben or di-n-butyl phtha-*

late”, foi realizado um ensaio *in vitro* para analisar o efeito estrogênico de nanopartículas de prata (AgNPs) em combinação com ingredientes cosméticos selecionados, como o butilparaben (BPB), através da relação com o estrogênio MCF-7/BUS. Ao final do estudo, foi concluído que AgNPs não induzem proliferação de células MCF-7/BUS, enquanto que o BPB mostra forte atividade estrogênica. Já em “*Parabens and Human Epidermal Growth Factor Receptor Ligand Cross-Talk in Breast Cancer Cells*”, é destacado o envolvimento dos parabenos com os ligantes do receptor de fator de crescimento epidérmico humano (HER) e células de câncer de mama. Os resultados mostram que os ligantes HER aumentaram a potência do BPB em estimular a expressão de oncogenes e a proliferação de células de câncer de mama. Porém, a relação é controversa, pois não há confirmação de que as concentrações de parabenos presentes no corpo são suficientes para mimetizar os efeitos dos estrogênios endógenos em células do tecido mamário.

Por fim, em “*Combined effect of silver nanoparticles and aluminium chloride, butylparaben or diethylphthalate on the malignancy of MDA-MB-231 breast cancer cells and tumor-specific immune responses of human macrophages and monocyte-derived dendritic cells*”, é investigado o efeito combinado de nanopartículas de prata e outros compostos, como BPB, na malignidade de células de câncer de mama MDA-MB-231. Esse estudo também analisou as respostas imunes específicas do tumor em macrófagos humanos e células dendríticas derivadas de monócitos. Os resultados demonstram que nem os compostos químicos testados individualmente, nem suas combinações, mostraram alterações significativas na capacidade de migração ou invasão das células MDA-MB-231 após exposição de curto prazo (72 ho-

ras) e longo prazo (21 dias). No entanto, um estudo anterior relatou uma observação semelhante para os parabenos, onde eles aumentaram as propriedades de migração/invasão das células MCF-7 de câncer de mama somente após 20 semanas (KHANNA *et al.*, 2014).

É importante ressaltar que esses artigos trazem resultados preliminares e que mais estudos são necessários para avaliar completamente os efeitos dos parabenos no câncer de mama. No segundo artigo mencionado, é necessário esclarecer a concentração de parabeno que é necessária para imitar o efeito estrogênico e consequentemente, o desenvolvimento da doença. Já no terceiro artigo mencionado, pode ser necessário um período maior de tempo para a realização do estudo.

CONCLUSÃO

Os parabenos, frequentemente presentes em produtos de cuidado pessoal e dermocosméticos, têm sido motivo de preocupação em relação à disruptão endócrina e ao câncer de mama. No contexto endócrino, estudos indicam que os parabenos, como o butil e propilparabeno, não demonstram efeitos no sistema endócrino quando administrados em doses padrões, portanto, não são considerados disruptores endócrinos (NOHYNEK *et al.*, 2013). Isso reforça a perspectiva de que a preocupação em relação à toxicidade dérmica destes conservantes, muitas vezes amplamente disseminada, carece de ro-

bustez científica. Todavia, o abandono apressado dos parabenos em produtos pode levar à adoção de substitutos potencialmente menos seguros, enfatizando a necessidade de escolhas embasadas em dados científicos sólidos (FRANSWAY *et al.*, 2019). Por outro lado, a relação entre parabenos e o câncer de mama ainda está envolta em ambiguidades. Enquanto existem indícios de atividade estrogênica dos parabenos em ensaios *in vitro*, não há, até o momento, evidências conclusivas em estudos humanos que estabeleçam uma ligação causal com o desenvolvimento do câncer de mama (LISZEWSKI *et al.*, 2022). De fato, vários estudos, como os citados anteriormente, abordam os potenciais riscos associados, mas frequentemente concluem que são necessárias investigações mais profundas e abrangentes.

Em síntese, a segurança dos parabenos e sua relação com disruptão endócrina e câncer de mama é um tópico complexo e que requer uma análise criteriosa. A partir dos dados analisados, torna-se evidente que o uso responsável e informado de parabenos em dermocosméticos é seguro no que concerne à disruptão endócrina. Quanto à potencial ligação com o câncer de mama, os estudos atuais ainda são insuficientes para estabelecer uma relação definitiva. Portanto, a busca por informações baseadas em evidências e o fomento à pesquisa contínua são essenciais para a tomada de decisões informadas e para a garantia da segurança dos consumidores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- FRANSWAY, A. F. *et al.* Paraben Toxicology. 2. ed. Nova Iorque: CRC Press, 2023. ISBN 978-1-138-05932-9.
- INDERBINEN, S. G. *et al.* Activation of retinoic acid-related orphan receptor $\gamma(t)$ by parabens and benzophenone UV-filters. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35337918/>>.
- LISZEWSKI, W. *et al.* Review of aluminum, paraben, and sulfate product disclaimers on personal care products. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 87(5), 1081–1086.
- NOHYNEK, G. J. *et al.* Endocrine disruption: fact or urban legend?. *Toxicology letters*, 223(3), 295–305.
- PAN, S. *et al.* Parabens and Human Epidermal Growth Factor Receptor Ligand Cross-Talk in Breast Cancer Cells. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, v. 87, n. 17, p. 1231-1242, 2022.
- SASSEVILLE, D. *et al.* "Parabenoia" Debunked, or "Who's Afraid of Parabens?".
- TAHAN, G. *et al.* Determination of parabens in serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry: Correlation with lipstick use. *Regulatory toxicology and pharmacology* : RTP, 79, 42–48.
- ROSZAK, J. *et al.* Combined effect of silver nanoparticles and aluminium chloride, butylparaben or diethylphthalate on the malignancy of MDA-MB-231 breast cancer cells and tumor-specific immune responses of human macrophages and monocyte-derived dendritic cells. *Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA*, 65, 104774.
- ROSZAK, *et al.* Inhibitory effect of silver nanoparticles on proliferation of estrogen-dependent MCF-7/BUS human breast cancer cells induced by butyl paraben or di-n-butyl phthalate. *Toxicology and applied pharmacology*, 337, 12–21.
- ROSZAK, *et al.* Genotoxic effects in transformed and non-transformed human breast cell lines after exposure to silver nanoparticles in combination with aluminium chloride, butylparaben or di-n-butylphthalate. *Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA*, 45(Pt 1), 181–193.
- WRÓBEL, A. M. & GREGORASZCZUK, E. L. Differential effect of methyl-, butyl- and propylparaben and 17 β -estradiol on selected cell cycle and apoptosis gene and protein expression in MCF-7 breast cancer cells and MCF-10A non-malignant cells. *Journal of applied toxicology* : JAT, 34(9), 1041–1050.