

**RELAÇÃO DO USO DE PARABENOS EM COSMÉTICOS E A SUA AÇÃO
ESTROGÊNICA NA INDUÇÃO DO CÂNCER NO TECIDO MAMÁRIO**

**USE OF PARABENS IN COSMETICS AND ITS ESTROGENIC ACTION ON
MAMMARY TISSUE CANCER INDUCTION**

Angélica Tamião Tavares¹, Carla Aparecida Pedriali²

¹ Graduada em Farmácia pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel-PR – Brasil. Curso Pós –graduação em Gestão em Tecnologia em Indústria Cosmética, Instituto Racine, São Paulo – SP, Brasil

² Prof. Ms. do Curso de Pós graduação em Gestão em Tecnologia em Indústria Cosmética, Instituto Racine, São Paulo – SP, Brasil

Autor Responsável:

Angélica Tamião Tavares- email: angelicatamiao@gmail.com

Palavras- chave: câncer de mama, parabenos

Keywords: breast, cancer, paraben

RESUMO

A descoberta de parabenos em tecido retirado de pacientes com câncer de mama instigou a correlação do uso de antitranspirante contendo esse conservante e o aparecimento dessa doença. Os parabenos possuem uma ação estrogênica, porém ainda é controversa a sua ação no surgimento do câncer. Os parabenos são hidrolisados por esterases presentes no corpo, contudo, altas doses dessas moléculas podem saturar essas enzimas e com isso serem absorvidas por via oral e dérmica. As formulações dos cosméticos podem favorecer a absorção dérmica e a deposição dos parabenos nos tecidos adjacentes ao local de aplicação. Devido a polêmica sobre a estrogenicidade e efeitos nocivos dos parabenos e restrições de uso em alguns países, novos conservantes estão sendo utilizados apresentando boas características físico-químicas e eficácia contra microorganismo.

ABSTRACT

The discovery of parabens in tissue removed of patients with cancer of breast incited the correlation of the use of antiperspirant containing this preservative and the appearance of this disease. The parabens have an estrogenic action, however his action is still controversial in the appearance of the cancer. The parabens are hydrolysates for esterases present in the body, nevertheless, high doses of these molecules can saturate these enzymes and this way they can be absorbed by oral and dermic road. The formulations of the cosmetics can favor the dermic absorption and the deposition of the parabens in the adjacent tissues to the place of application. Due to controversy on the estrogenicity and harmful effects of the parabens and restrictions of use in some

countries, new preservatives are being used presenting good characteristics chemical-physically and efficiency against microorganism.

INTRODUÇÃO

Conservantes, também conhecidos como preservantes, são substâncias com ação bacteriostática e/ou fungistática adicionadas a produtos de higiene pessoal, perfumes, cosméticos e alimentos com o objetivo de inibir o crescimento e proliferação de microrganismos, tanto para proteger os consumidores quanto para manter a integridade do produto (Darbre, 2004; Cosméticos e Perfumes, 2007).

Mudanças na coloração, odor, consistência de um produto pode ser indícios de contaminação microbiológica. Para evitar essas alterações, a escolha do conservante tem que ser realizada conforme as características da formulação como: susceptibilidade à contaminação, característica físico-químicas e possíveis incompatibilidades.

Um conservante ideal precisa ter algumas especificidades como: amplo espectro de atuação, ser efetivo em baixas concentrações para evitar alergias e intoxicações, ser solúvel em meio aquoso, ser estável em temperatura ambiente e pH neutro e não alterar as características do produto (Cosméticos e Perfumes, 2007).

Devido às dificuldades de se encontrar um conservante ideal, pode-se utilizar misturas de conservantes, a fim de estabelecer uma combinação ou *blends* mais adequados.

Por meio de pesquisa bibliográfica, este trabalho pesquisa e discute as características físico-químicas dos parabenos, a utilização desses conservantes em cosméticos e sua relação com o câncer de mama.

OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi apresentar uma revisão bibliográfica através de uma pesquisa nos bancos de dados, Bireme/Medline e Lilacs, referente aos últimos cinco anos (2006-2010) e foi discutida a ação estrogênica dos parabenos presentes nas formulações de cosméticos utilizados na região do tórax e axilas e sua relação com o câncer de mama.

MÉTODO

O levantamento bibliográfico abrangeu literaturas já publicadas em periódicos de língua portuguesa e inglesa entre o período de 2006 a 2010, pesquisados por meio da internet via Bireme/Medline e Lilacs, além de acesso a sites especializados no assunto, onde foram cruzadas as palavras-chaves: parabenos e câncer de mama.

A pesquisa foi realizada no período de março a outubro de 2010.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

De acordo com normas sanitárias vigentes, a Resolução RES Nº 162, de 11 de setembro de 2001, do Ministério da Saúde (Brasil, 2001) e a Diretiva do Conselho 76/768/CEE (União Européia, 1976), segue listado no Quadro 1 os conservantes mais utilizados em produtos cosméticos.

Quadro 1: Conservantes mais utilizados em cosméticos

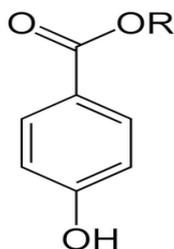
Conservante	Concentração Utilizada	Faixa pH	Ação contra		
			Bactéria	Fungo	Levedura
Parabenos	0,4% a 0,8%	4,5 a 7,5	X	X	X
Álcool benzoico	Até 3%	5 a 6	X	-	X
Clorobutamol	Até 0,5%	> 4	X	X	-
Cloreto de benzalcônio	0,1 a 3% UEE Até 0,3% Brasil	> 6	X	-	X
Álcool etílico	Maior que 60%	NC	X	X	X
Imidazolidinil ureia	Até 0,6%	NC	X	-	-
Formaldeído	0,2%	3 a 9	X	X	-
DMDM Hidantoina	0,6%	3 a 9	X	-	-
Quartenário - 15	0,2%	4 a 10	X	-	-
Diazolidinil ureia	0,5%	2 a 9	X	-	X
Metenamida	0,15%	NC	X	-	-
Fenoxietenol	1%	3 a 10	X	-	-
Ácido salicílico	0,5%	> 4	X	X	-
Bronopol	0,1%	> 7	X	-	-

Fonte: Cosméticos e Perfumes, 2007; Brasil, 2001; SCCP, 2006

X ativo; - Não possui atividade

Os parabenos são uma das classes mais utilizadas de conservantes. Primeiramente utilizados na década de 1920 pela indústria farmacêutica possuem amplo espectro de ação, sendo ativos contra fungos, leveduras e bactérias Gram positivas. Seu mecanismo de ação está concentrado no efeito inibitório no transporte de membranas e função mitocondrial, tanto na fase germinativa quanto vegetativa (Routledge et al, 1998; Soni et al, 2001).

Quimicamente, os parabenos são derivados da esterificação do ácido *p*-hidroxibenzoico na posição C4. Dentre essa classe incluem: metil, etil, propil, butil, isopropil, isobutil e benzilparabenos, sendo os mais empregados metilparabeno e propilparabeno em concentração que varia de 0,01 a 0,3%, conforme a Figura 1 (Jewell et al, 2007). Desde 1920, são amplamente utilizados nas indústrias cosméticas e farmacêuticas devido as suas características físico-químicas que lhe fornecem boa compatibilidade com os insumos das formulações, apresentam baixa toxicidade e alergenicidade e baixo custo, além disso são inodoros, incolores a branco e atividade em uma larga faixa de pH e temperatura. (Quadro 2). Devido a essas características, os parabenos podem ser aplicados na pele, cabelos, lábios, unhas e mucosas e seu uso oral e tópico pode ser ininterrupto (Elder, 1984; Lakeram, 2007).



Metilparabenos R = (O-CH₃)

Etilparabeno R = (O-C₂H₅)

FIGURA 1: Estrutura química dos principais ésteres do ácido *p*-hidroxibenzoico,

Os parabenos possuem um elevado coeficiente de partição óleo/água (Dabre et al, 2004). Com aumento da cadeia alquila deste grupo ocorre a elevação da atividade antimicrobiana, porém acarreta a diminuição da solubilidade em água. Em emulsões óleo / água os parabenos permanecem na interface do sistema. Normalmente, mais de um parabeno é usado como preservante, podendo ser frequentemente empregado em associações com outros tipos de conservantes e também na forma de misturas de parabenos. A combinação de parabenos com diferentes solubilidades garante a

conservação tanto na fase aquosa quanto na oleosa (Lemini, 1997; El Hussen et al, 2007).

Quadro 2: Características físico-químicas de alguns parabenos

	Peso Molecular g/mol	Log K octanol:água	Solubilidade em água
Metilparabeno	152,15	1,93	2,13±0,12
Etilparabeno	166,18	2,27	1,16±0,21
Propilparabeno	180,20	2,81	0,37±0,03
Butilparabeno	194,23	3,57	0,158±0,014

Fonte: El Hussein et al, 2007; Lakeram et al, 2007; Química e Derivados, 2008

Estudos in vivo e in vitro mostram que os parabenos são rapidamente absorvidos do trato gastrointestinal para o sangue. Esterases presentes no fígado e rins são capazes de hidrolizar os parabenos á ácido p-hidroxibenzoico, conjugá-los e eliminá-los na urina, reduzindo a probabilidade de acúmulo por via oral (Lakeram et al, 2007).

Os parabenos podem ser absorvidos pela pele. Estudos realizados com ratos e rãs sugerem que 30% do total de propilparabeno aplicado sobre a pele desses animais conseguem penetrar no estrato córneo de forma inalterada (Soni et al, 2001). Emulsões podem facilitar a distribuição dos parabenos na interface óleo/água e aumentar a permeação. Muitos adjuvantes utilizados no preparo dos cosméticos possuem alto peso molecular e caráter hidrofóbico. Isso garante a segurança desses componentes, pois diminui a permeabilidade cutânea. No caso dos parabenos, devido ao seu baixo peso molecular e à lipossolubilidade crescente, são capazes de penetrar na pele. A presença de etanol na formulação inibe as esterases da pele e aumenta a penetração dos parabenos (Jewell, 2007; McGrath, 2007).

A detecção de ésteres do ácido p-hidroxibenzoico intacto em tecido retirado de câncer de mama, sugere que a hidrólise por esterases da pele pode ser incompleta, o que acarretaria o acúmulo desses conservantes nos tecidos. A presença desses ésteres no corpo humano foi demonstrada por meio de estudos in vivo e em seres humanos saudáveis (Darbre e Harvey, 2008).

Toda substância, que mesmo que em baixas concentrações, μgL^{-1} e ngL^{-1} , possui capacidade de interagir com receptores hormonais, alterar um sistema endócrino em sua síntese, secreção, transporte, ligação, ação ou eliminação do hormônio natural no corpo, é considerado um desregulador endócrino (DE) (União Européia, 1976; Dobbins, 2009).

As alterações causadas por um desregulador endócrino em mulheres incluem disfunção na diferenciação sexual, alteração no tecido ovariano com tendência a formação de ovário policístico, aumento da incidência de câncer de mama, vaginal e no colo do útero.

A ação estrogênica dos parabenos é relatada em diversos estudos e a partir de relatos de Darbre e Everett (2004) que constatou a presença de parabenos em tecido retirado de câncer de mama, a segurança desses conservantes está sendo questionada.

Os parabenos são considerados desreguladores endócrinos, eles podem entrar nas células do tecido mamário e ligar-se aos receptores do hormônio estrogênio e influenciar a expressão gênica. Uma das respostas fisiológicas dessa interação é o crescimento da linhagem celular cancerígena de tecido mamário (MCF 7) (Lemini et al, 1997; Strange, 2008). Este hormônio está envolvido tanto no desenvolvimento, progressão e tratamento do câncer de mama (Lemini et al, 1997; Routledge et al, 1998).

Essa afinidade dos parabenos com os receptores eleva-se com o aumento da cadeia lateral alquila e também com as ramificações. Porém, essa afinidade não desaparece com a retirada do grupo alquila, pois o ácido p-hidroxibenzoico, metabólico comum de todos os parabenos, possui atividade estrogênica. (Darbre e Harvey, 2008).

Golden e seus colaboradores (2005) sugeriram denominar os parabenos como estrogênicos fracos, já que estes possuem baixa afinidade pelos receptores. Desse modo, os parabenos teriam uma capacidade menor de mimetizar o estrogênio do que outros compostos químicos, inclusive o hormônio endógeno 17β estradiol. A estrogenicidade dos parabenos é de 500 a 100.000 vezes menor que o estradiol (Lemini et al, 1997; Strange, 2008).

Os parabenos possuem lipossolubilidade crescente proporcional a sua cadeia alquílica. Dessa forma, eles podem alojar-se nas células adipócitas do tecido mamário. O acúmulo de parabenos no tecido resulta numa maior eficácia da ligação deste com o receptor. Em termos de resposta fisiológica, o aumento da concentração de parabenos pode levar a uma expressão gênica e proliferação celular de câncer mamário da mesma forma que o 17β estradiol (Strange, 2008).

Embora o potencial estrogênico dos parabenos seja considerado fraco, nos últimos anos vem se questionando se a exposição prolongada a esses conservantes pode resultar num acúmulo do produto e assim aumentar a resposta estrogênica (Harvey, 2004). No entanto, os parabenos representam apenas uma classe de produtos com atividade estrogênica. Vários outros produtos também possuem essa característica (Harvey, 2004).

O Quadro 3 mostra outros estudos que demonstram a instabilidade genômica de células mamárias de tecidos saudáveis após a aplicação de parabenos. Essa instabilidade também contribui para a mudança genética que antecede o processo de aparecimento de tumores (Darbre, 2006).

Quadro 3: Compostos com atividade estrogênica.

Compostos com Atividade Estrogênica	Origem
Estrogênio fisiológico, 17 β estradiol	Alterações hormonais: puberdade e menopausa
Estrogênio artificial	Terapia de reposição hormonal, contraceptivos
Fitoestrogênio, lignanos, isoflavonas	Presentes em plantas como soja
Organoclorados	Presentes em pesticidas, herbicidas e fungicidas
Bisfenol A	Exposição a resinas e plásticos
Ftalatos	Encontrados em plásticos
Alquil-fenois	Detergentes
Metal-estrogênicos	Íons presentes em cigarros, alimentos e cosméticos
Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP)	Indústria petroquímica, queima gasolina e óleo diesel
Parabenos	Conservantes
Ciclosiloxanos	Condicionadores, <i>spray</i>
Triclosan	Presentes em antitranspirantes

Fonte: Darbre, 2006

Uma vasta gama de produtos cosméticos é utilizada diariamente. Muitos deles são aplicados topicamente sobre a região do peito e axilas, permitindo a exposição cutânea contínua (Darbre e Harvey, 2008). Dentre esses produtos, os antitranspirantes são os mais citados, pois são deixados sobre a pele por um longo período de tempo e podem ser reaplicados várias vezes ao dia.

A possível relação entre o surgimento do câncer de mama e o uso de parabenos vem estimulando discussões internacionais desde que Darbre e Everett (2004), quantificaram ésteres intactos em tecido mamário retirados de 18 pacientes submetidos a tratamento de câncer de mama. Pesquisas realizadas posteriormente confirmaram esses achados após detectarem ésteres na urina e na corrente sanguínea após uma única aplicação tópica (Ye et al, 2006; Janjua et al, 2007).

Trabalhos realizados por Darbre e Everett (2004), relataram a presença de traços de parabenos em tecido mamário retirados de pacientes com câncer. A influência de estrogênio no desenvolvimento e progressão do câncer de mama e a presença de substâncias que mimetizam esse hormônio deu origem a questão que o uso de parabenos poderia estar associado ao aumento da incidência de câncer no quadrante lateral superior da mama (Harvey e Everett, 2004).

Muitos produtos cosméticos de higiene e limpeza são utilizados sobre a pele. Diferentemente de xampus e sabonetes, os antitranspirantes não são retirados da superfície epidérmica após a aplicação. O modo de uso desses produtos facilita o acúmulo dos parabenos na região das axilas aumentando a absorção e a deposição destes nos tecidos adjacentes da região axilar e do tórax (Darbre e Harvey, 2008).

Uma vez no corpo humano, os parabenos podem ser metabolizados por esterases localizadas na pele, intestino e fígado. A presença desses conservantes em tecidos alvos sugere que a hidrólise por esterases presentes na pele pode estar ocorrendo de forma incompleta devido a uma saturação enzimática provavelmente pelo uso prolongado e cumulativo de produtos com parabenos (Lakeram et al, 2007). Porém, a velocidade de hidrólise varia em cada pessoa (Jewell, 2007).

A discussão sobre o significado da presença de ésteres de parabenos em tecido de câncer humano vem desde os primeiros estudos realizados por Darbre e colaboradores (2004). Em seus estudos, foram detectadas concentrações de parabenos em fragmentos retirados de câncer de mama de 20 pacientes submetidas à cirurgia.

Num primeiro momento, esses achados demonstravam que parabenos poderiam ser absorvidos sem sofrerem degradação das esterases presentes nos tecidos humanos.

Entretanto, não foi possível identificar a rota de entrada desses parabenos, se eram provenientes de via oral, através da ingestão de alimentos e medicamentos, ou devido ao uso tópico de cosméticos. Dentre os parabenos detectados, o metilparabeno foi o mais encontrado. Isso pode ser explicado pelo uso mais comum desse éster e pela maior capacidade de se acumular no tecido adiposo e de resistir à hidrólise por esterases (Lobemeier et al, 1996; Darbre e Everett, 2004). A maioria dos cosméticos analisados mostra a presença de parabenos e principalmente metilparabenos e propilparabenos nas formulações (Shen et al, 2007).

Estudos anteriores mostraram que os parabenos apresentam resposta estrogênica em roedores jovens após aplicação subcutânea ou tópica, sugerindo que a penetração cutânea é uma via importante (Routledge et al, 1998; Darbre et al, 2007).

A penetração cutânea dos parabenos pode ser explicada também por meio da lipossolubilidade e assim também o acúmulo desse produto em células adiposas do tecido mamário.

O surgimento do câncer envolve alterações nos genes que controlam o crescimento celular. Essas alterações são decorrentes de mutações provocadas por agentes genotóxicos e não-genotóxicos. O hormônio estrogênio é conhecido como o maior fator de desenvolvimento, crescimento e promoção de câncer de mama (Darbre, 2006). Porém permanece incerto a atuação de compostos mimetizadores de estrogênio no aparecimento da doença. Como os parabenos possuem atividade estrogênica, têm se questionado a exposição contínua e desnecessária de mulheres a esses conservantes (McGrath, 2007).

Harvey (2004) em sua revisão sobre o assunto cita que o uso antitranspirante pode ser um veículo para a entrada de parabenos no corpo humano e dessa forma contribuir para o acúmulo de parabenos e possível aumento da incidência de câncer de mama. O hábito de usar lâminas e ceras para depilação das axilas pode provocar escoriações, aumentando a permeação de produtos químicos, dentre eles, os parabenos (Darbre, 2006).

A correlação do uso desses cosméticos com o câncer de mama tem sido ancorada pelas análises anuais da incidência dessa doença. Em 2005 na Inglaterra, 54% dos cânceres de mama foram diagnosticados no quadrante superior lateral do seio (Darbre et al, 2005). Esse quadrante é próximo da axila, alvo da aplicação dos antitranspirantes (Mcgrath, 2007).

Alguns pesquisadores e instituições questionam essa correlação. A detecção de parabenos no tecido mamária não implica no surgimento de câncer. Esse achado sozinho apenas levanta uma hipótese, uma vez que não foram estabelecidas taxas de parabenos em tecido mamário sadio, células sanguíneas, adipositos. Além disso, é sabido que outros fatores favorecem o aparecimento do câncer, entre eles, idade, fatores genéticos e ambientais, e taxa de exposição ao componente químico (Harvey, 2004).

Uma linha de estudo paralela aos estudos de Darbre e Everett (2004), questiona seus resultados, uma vez que alguns parabenos possuem fraco tropismo à células uterinas e não mamárias. Dessa forma, os parabenos influenciariam o surgimento de câncer de colo de útero e não mamário (Golden, 2005). Outro aspecto evidenciado é a ausência de estudos controles e indícios de contaminação de parabenos dentro do laboratório, o que pode ter interferido nos achados clínicos. Essa contaminação pode ser proveniente de vidrarias e instrumentos mal lavados (Golden, 2005).

Alguns produtos farmacêuticos utilizados durante a cirurgia, como anestésicos e mesmo durante a quimioterapia possuem parabenos em suas formulações, e nem todos foram citados nos artigos escritos por Darbre (Soni et al, 2000).

Outra inconsistência levantada por Golden (2005) provém de que os parabenos podem se acumular em células adipócitas, porém 62% dos parabenos encontrados nos tecidos mamários com câncer são formados por metilparabenos, no entanto, esse éster é o menos lipofílico e menos estrogênico da classe dos parabenos.

Os parabenos que possuem atividade estrogênica são butil, isobutil e benzilparabenos, porém na ordem de milhares de vezes menor que o hormônio estrogênio. Além disso, há uma margem de segurança no uso desses conservantes, visto que a dose de parabenos necessária para estimular os receptores estrogênicos é muito maior que as utilizadas usualmente (Golden, 2005).

A segurança dos produtos químicos é testada individualmente. Contudo, eles são utilizados em combinações nas formulações. Essas associações não são testadas em longo prazo, simulando o uso no cotidiano e a existência de sinergismo na atividade estrogênica (Darbre, 2006). Outra questão levantada sobre o uso de cosméticos é a frequência de aplicações e o número variado de produtos existentes para cuidados pessoais. Um nicho cada vez mais explorado pela indústria cosmética é o infanto-juvenil, porém existem poucos estudos sobre os efeitos de produtos estrogênicos em jovens, crianças e bebês (Darbre e Everett, 2004; Golden, 2005; Darbre e Harvey, 2006).

A diferença de potência entre parabenos e estrogênio também é comparada, devido a incapacidade dos parabenos produzirem efeitos similares ao estrogênio, não importando a dose empregada (Jewell, 2007; Strange, 2008).

Segundo Golden (2005), a relação entre o câncer de mama e o uso de antitranspirantes, do ponto de vista biológico é plausível, porém não há evidências científicas para provar, já que parabenos também são encontrados em tecido sadios.

Diante dessas discussões entre favoráveis e contrários ao uso de parabenos, alguns órgãos Regulamentadores expressaram suas opiniões. Desde 2005, o Comitê Científico de Produtos de Consumo (SCCP) adota uma postura favorável ao uso seguro de parabenos.

Para a elaboração de um parecer único, foram realizados novos testes de toxicidade do aparelho reprodutor em ratos jovens, toxicocinética através da ingestão de parabenos com carbono radioativo marcado e absorção dérmica in vitro, já que as literaturas disponíveis eram provenientes das mesmas fontes científicas, também apresentavam detalhes insuficientes e não confiáveis (SCCP/0873; 2005).

Três pareceres foram adotados, mantendo inalterada a concentração máxima autorizada para o uso de metil e etilparabenos, enquanto que foram solicitados novos estudos para garantir a segurança do propil, isopropil, butil e isobutilparabenos (SCCP/0874/06; 2006).

Atendendo aos apelos de consumidores que desejam produtos mais naturais e atentos a mudanças nas legislações e restrições ao uso de parabenos em vários países, algumas indústrias investiram em pesquisas para substituir os parabenos por outros conservantes livres de ação estrogênica e de liberação de formaldeído.

Mesmo com as controvérsias do uso ou não de parabenos, vem crescendo o uso da expressão “parabens free” como apelo de marketing para aumentar a aceitação dos produtos e o lucro das empresas. Porém, a mudança de um sistema conservante envolve muitas pesquisas científicas a fim de garantir a eficácia do novo conservante. Além de tempo, grandes investimentos são feitos para a realização de registros nos órgãos de fiscalização competentes, testes de estabilidade físico-químicos e testes microbiológicos de desafios, principalmente contra *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Cândida albicans* e *Aspergillus niger* (Cosméticos e Perfumes, 2007).

Existem no mercado alguns substitutos ao parabenos como a isotiazolinonas. Essa molécula já é utilizada em vários países inclusive no Brasil (Brasil, 2001). Outros

conservantes utilizados incluem iodopropinilbutilcarbamato (IPBC), hexamidine diisethionate e os blends fenoxietanol + pirotone olamine, diazolidinil uréia + IPBC, fenoxietanol + caprililglicol, clorometilisotiazolinona + metilisotiazolinona (Química e Derivados, 2008).

Em função da crescente preocupação com a sustentabilidade, alguns conservantes naturais estão sendo utilizados nos chamados produtos verdes, dessa categoria há no mercado o dihidroacetato de sódio e o hinokitiol, além de enzimas utilizadas para inibir o crescimento microbiano (Química e Derivados, 2008).

Algumas indústrias adeptas ao uso de parabenos em suas formulações e até mesmo empresas fornecedoras de parabenos questionam a substituição dos parabenos por outros conservantes alegando a falta de fundamento científico e informação plausível para essa substituição, já que apenas o butil e isobutilparabeno estão sob suspeita de apresentarem perigo toxicológico (SCCP/0874/06; 2006). Além de considerarem perigosa a troca de uma molécula quimicamente bem conhecida como é o caso do parabeno por outras mais novas.

CONCLUSÃO

Nos diversos artigos disponíveis nos bancos de dados eletrônicos observou-se elevado número de trabalhos que comprovam a ação estrogênica dos parabenos e também artigos relacionados a produtos como alimentos a base de soja, plásticos e medicamentos que também poderiam ter esta ação.

Quando comparados ao hormônio endógeno estradiol, os parabenos são denominados fracos estrogênicos. Dessa forma, alguns autores sugerem que os parabenos por si só não seriam capazes de induzirem o aparecimento de câncer. Também foi verificado que o câncer de mama pode ter outras causas distintas, como por exemplo, genética, e não só estar relacionado com a presença de parabenos.

A presença desses conservantes de forma intacta nos tecidos mamários retirados de pacientes com câncer demonstra que de alguma forma esses parabenos não foram hidrolisados por esterases presentes na pele e trato gastrointestinal. E assim se acumulam em tecidos específicos.

Substituir esses compostos estrogênicos por outros sem essas características está relacionado a mais um cuidado tomado para evitar a exposição excessiva e desnecessária a compostos que mimetizem a ação do estrogênio. Essa idéia de produtos de origem vegetal (claim de naturais) vem ganhando espaço na mídia e perante os

consumidores. Entretanto essa medida não garante a diminuição do aparecimento de câncer mamário.

REFERÊNCIAS

- Bando H, Mohri Y, Yamachita Y, Yashida M. Effects of Skin Metabolism on Percutaneous Penetration of Lipophilic Drugs. *J. Pharmac. Sciences.* 86: 759-61, 1997.
- Brasil. Ministério da Saúde . Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 162, de 11 de setembro de 2001. Lista de Conservantes Permitidos para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/le-gis/resol/162_01rdc.htm>. [2009 nov. 10]
- Conservantes. Cosméticos e Perfumes. São Paulo, (43). jan/fev/mar. 2007.
- Darbre PD, Everett DJ. Significance of the Detection of Esters of p-Hydroxybenzoic Acid (Parabens) in Human Breast Tumours. *J. Appl. Toxicol.* 24: 1-5, 2004.
- Darbre PD. Environment estrogens, cosmetics and breast cancer. *Best Practice & Reserch.* 20(1): 121-43, 2006.
- Darbre PD, Harvey PW. Paraben esters: review of recent studies of endocrine toxicity, absorption, esterase and human exposure and discussion of potential human health risks. *J. Appl. Toxicol.* 28: 561-78, 2008.
- Dobbins LL. Chemical Toxicity Distributions as a Novel Approach to Assess the Sensitivities of Common *In Vivo* and *In Vitro* Assays of Environmental Estrogenicity: A Case Study with Parabens, 2009. United States Environmental Protection Agency. Disponível em: <<http://cfpub.epa.gov/ncer/abstracts/index.cfm/fuseaction/display.abstratDetail/abstract/8506>> [2010 out. 30].
- Elder RL. Final report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben, and butylparaben. *J. Am. Coll. Toxicol.* 3: 147-209, 1984.
- El Hussein S, Muret P, Berard M, Makki S, Humbert P. Assessment of principal parabens used in cosmetics after their passage through human epidermis–dermis layers (*ex-vivo* study). *Exp. Dermatol.* 16: 830–36, 2007.
- Golden R, Gandy J, Vollmer G. A review of endocrine activity of parabens and implications for potential risks to human health. *Crit. Rev. Toxicol.* 35: 435-58, 2005.
- Janjua NR, Frederiksen, H, Skakkebaek NE, Wulff HC. Systemic uptake of diethyl phthalate, dibutyl phthate, and butyl paraben following whole-body topical application and reproductive and thyroid hormone levels in humans. *Environ. Sci. Technol.* 41: 5564-70, 2007.
- Jewell C, Bennett P, Mutch E, Ackermann C, Williams FM. Inter-individual variability in esterases in human liver. *Biochem.Pharmac.* 74 (6): 932–9, 2007.
- Lakeram M, Lockley DJ, Sanders DJ., Pendlington R, Forbes B. Paraben transport and metabolism in the biomimetic artificial membranepermeability assay (BAMPA) and 3-day and 21-day Caco-2 cell systems. *J. Biomol. Screen.* 12 (1): 84–9, 2007.
- Lemini C, Silva G, Timossi C, Luque D, Valverde A, Gonzalez-Marti M, Hernandez A, Rubi-Poo C, Chacez L, Valezuela F. Estrogenic effects of p-hydroxybenzoic acid in CD1 mice. *Environ Res.* 75: 130-34, 1997.

- McGrath KG. An earlier age of breast cancer diagnosis related to more frequent use of antiperspirant/deodorants and underarm shaving. *Eur. J. Cancer Prevent.* 12: 479-85, 2007.
- Quimica & Derivados. Controle Microbiológico. São Paulo: Ed. QD, 475, jul. 2008.
- Routledge EJ, Parker J, Odum J, Ashby J, Sumpter O. Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 153: 12-9, 1998.
- SCCP/0874/05. The Scientific Committee on Consumer Products (SCCP) Extended Opinion on Paraben, underarm cosmetic and breast cancer, adopted by the SCCP by written procedure on 28 January, 2005.
- SCCP/0874/06. The Scientific Committee on Consumer Products (SCCP) Opinion on Parabens (Colipa n P82), adopted during the 9 th plenary meeting of 10 october 2006.
- Soni MG, Burdock SL, Greenberg NA. Safety assessment of propyl paraben: a review of the published literature. *Food and Chemical Toxicol.* 39: 513-32, 2000.
- Strange PG. Agonist binding, agonist affinity and agonist efficacy at G protein-coupled receptors. *Brit. J. Pharmacol.* 153: 1353-63, 2008.
- União Européia. Comité Científico da Segurança dos Consumidores. Conselho das Comunidades Europeias. Directiva do Conselho 76/768/CEE, de 27 de julho de 1976. Aproximação dos Estados-membros respeitantes aos produtos cosméticos. Disponível em:
<http://www.eurlex.europa.eu/smartapi/cgi/sga_doc?smartapi!celexapi!prod!CELEXnumdoc&lg=PT&numdoc=310L0003&model=guichett> . [2010 nov. 10].
- Ye X, Bishop AM, Reidy, JA, Needham LL, Calafat AM. Parabens as urinary biomarkers of exposure in humans. *Environ. Health Perspect.* 114: 1843-6, 2006.