



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

VITÓRIA DUARTE FERREIRA

TOXICIDADE E USO DE PARABENOS EM COSMÉTICOS

BRASÍLIA
2019

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

TOXICIDADE E USO DE PARABENOS EM COSMÉTICOS

Vitória Duarte Ferreira

Monografia apresentada ao curso de graduação em Farmácia da Universidade de Brasília como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof. Dra. Maria de Fátima Borin

Coorientadora: Karla Braz Lopes

BRASÍLIA

2019

TOXICIDADE E USO DE PARABENOS EM COSMÉTICOS

Vitória Duarte Ferreira

Monografia apresentada ao curso de graduação em Farmácia da Universidade de Brasília como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Brasília, 06 de dezembro de 2019.

Banca examinadora

Prof. Dra. Maria de Fátima Borin
Universidade de Brasília
Orientadora

Prof. Dr. Sidney Alcântara Pereira
Universidade de Brasília

AGRADECIMENTOS

A Deus, sempre misericordioso, que me rege e me dá forças todos os dias.

Aos meus pais, Eliane e Válter, por todo o apoio e incentivo, por sempre acreditarem em mim, por todo sacrifício e infindável dedicação.

À minha madrinha, Elizete, por sempre cuidar de mim como uma filha.

Às minhas irmãs, Maria Clara, Giovanna e Carol, amo vocês.

Ao meu namorado Matheus, por toda ajuda, apoio e paciência. E por cada palavra de incentivo que foi imprescindível para mim.

À minha orientadora Maria de Fátima Borin e co-orientadora Karla Braz, e também ao Manu, por todas as sugestões, contribuições e paciência durante essa jornada.

Aos meus amigos, seja de perto ou de longe, pelo apoio e por todos os momentos felizes que passamos.

RESUMO

Os parabenos são conhecidos desde a década de 1920 e são a classe de conservantes mais usada em cosméticos e produtos de higiene pessoal. Nas últimas décadas alguns estudos levantaram questões importantes acerca da toxicidade e segurança no uso de parabenos, questionando se esses conservantes apresentariam toxicidade quando usados em cosméticos, se possuíam ação estrogênica, atuando como disruptores endócrinos e até mesmo se estariam envolvidos no desenvolvimento do câncer de mama. Essas preocupações acerca da toxicidade e risco do uso dos parabenos induziram a sua substituição por outros tipos de conservantes, que ainda não foram tão bem estudados, que têm menor espectro de ação contra micro-organismos e cuja toxicidade não está completamente elucidada. Esse movimento anti-parabenos, realizado pela mídia e marketing de produtos *paraben free*, causa uma preocupação pela substituição desses conservantes por outros ainda menos estudados nos produtos cosméticos e, inclusive, levou a Sociedade Americana de Dermatite de Contato a declarar, em 2019, os parabenos como compostos não-alergênicos do ano pelo excesso de propagandas sem embasamento científico. Durante este trabalho, a literatura científica foi explorada para se ter um panorama mais atual acerca das questões levantadas sobre a segurança de uso dos parabenos. A classe dos parabenos é bem documentada e apesar de existirem informações conflitantes, as pesquisas continuam mostrando que os parabenos são seguros e efetivos. Entretanto, se fazem necessários mais estudos clínicos para melhorar o nível de evidência da segurança do uso dos parabenos em formulações cosméticas.

Palavras-chave: parabenos, toxicidade, dermatite de contato, câncer de mama, disruptor endócrino.

ABSTRACT

Parabens have been known since the 1920s and nowadays this class of preservatives continues to be widely used in cosmetics and toiletries. In the recent decades some studies have raised important questions about the toxicity and safety of parabens use, questioning whether or not these preservatives present toxicity when employed in cosmetics, and if they exhibit estrogenic action, acting as endocrine disruptors, or even if they are involved in breast cancer development. These concerns about the toxicity and risk of paraben use have led to their replacement by other types of preservatives, which up to this time lack studies, presents lower spectrum of action against microorganisms and whose toxicity is not completely elucidated. This anti-paraben movement carried out by the media and marketing of paraben free products, leads to a concern for replacing these preservatives in cosmetics by others even less studied, and even led the American Contact Dermatitis Society to declare, in 2019, the parabens as non-allergenic compounds of the year due to excessive advertising without scientific basis. Throughout this work, scientific literature has been explored for an up-to-date overview regarding the raised questions about parabens use safety. Documentation about parabens class is vast and despite some conflicting information, latest researches show parabens safety and effectiveness. However, further clinical trials are needed to support evidence on the safety of paraben use in cosmetic formulations.

Keywords: parabens, toxicity, contact dermatitis, breast cancer, endocrine disruptor.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura química geral da família dos parabenos.....	5
Figura 2. Estrutura química dos parabenos mais usados industrialmente.....	5
Figura 3. Trecho adaptado da RDC N° 29, de 1 de junho de 2012.....	7
Figura 4. Isotiazolinona e Metilisotiazolinona.....	10

LISTA DE SIGLAS

MscS - Canais mecano-sensíveis pequenos

MscL - Canais mecano-sensíveis grandes

MCF-7 – Linhagem de células de câncer de mama

EEQ - Equivalência de estrogênio

CYP19A1 – Aromatase da família da citocromo P450

HPLC-MS/MS – Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectroscopia de massas

(4-HBA)13a - Ácido 4-hidroxibenzoico

HDAC6 - Histona desacetilase 6

ADM - Adriamicina

SUMÁRIO

<u>1 INTRODUÇÃO.....</u>	<u>1</u>
<u>2 OBJETIVO.....</u>	<u>3</u>
<u>3 METODOLOGIA.....</u>	<u>4</u>
3.1 Tipo de estudo	4
3.2 Levantamento dos dados.....	4
3.3 Seleção dos artigos	4
<u>4 REVISÃO DA LITERATURA.....</u>	<u>5</u>
4.1 Parabenos.....	5
4.2 Ação dos parabenos.....	7
4.3. Uso dos parabenos.....	9
4.4 Toxicidade dos parabenos.....	11
4.4.1 PARABENOS COMO DISRUPTORES ENDÓCRINOS	11
4.4.2 PARABENOS E CÂNCER DE MAMA	13
4.5 Paradoxo dos parabenos	16
<u>5 CONCLUSÃO</u>	<u>18</u>
<u>6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</u>	<u>19</u>

1 INTRODUÇÃO

Parabenos são compostos extensamente usados na indústria cosmética há décadas por serem bons conservantes, possuírem um baixo preço de mercado, serem efetivos em uma extensa faixa de pH, serem inodoros, insípidos e incolores. A ação antimicrobiana dos parabenos foi primeiramente estabelecida em 1924 por Sabalitschka e os compostos começaram a ser usados como conservantes na década de 1930. Continuam sendo muito usados, principalmente em cosméticos e produtos farmacêuticos, mas também em outros tipos de produtos industrializados, como em alimentos (BŁĘDZKA; GROMADZIŃSKA; WAŚOWICZ, 2014). Além da água, é considerado o ingrediente mais comum em cosméticos (BŁĘDZKA; GROMADZIŃSKA; WAŚOWICZ, 2014). Um estudo de 1995, feito na Dinamarca, analisou 215 produtos de higiene pessoal e foi identificada a presença de parabenos em 77% dos 57 produtos com enxágue, e em 99% dos 158 produtos sem enxágue (RASTOGI, et al., 1995). Mais recentemente, em 2013, um grupo da China analisou 105 cosméticos para crianças e constatou que os conservantes mais presentes nos produtos eram do grupo dos parabenos. O mais usado era o metilparabeno e em segundo lugar estava o propilparabeno. Do total de 105 produtos, 72 deles continham dois ou mais tipos de parabenos e 18 deles continham um tipo de parabeno. Todos os produtos atendiam aos limites de concentração estabelecidos no país (WANG et al., 2013).

Entretanto alguns estudos publicados nas duas últimas décadas do século XX e início do século XXI sugeriram que os parabenos pudessem ser tóxicos, atuando como disruptores endócrinos ou alergênicos, e esses compostos passaram a ser considerados prejudiciais à saúde (CASHMAN et al., 2005).

Quimicamente, os parabenos são ésteres do ácido p-hidroxibenzoico. Estudos sugerem que o comprimento da cadeia alquil está diretamente relacionada com uma maior ação biocida sobre os micro-organismos, na seguinte ordem, da menor para a maior cadeia alquílica, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno e benzilparabeno

(ANDERSEN, 2008) e inversamente relacionada à sua solubilidade em água (ELDER & PATRICK, 2012).

Os parabenos contidos em produtos de higiene pessoal são absorvidos sistemicamente após aplicação tópica e podem ser encontrados no sangue em uma hora após o uso, sendo que uma parte também pode ficar acumulada em tecidos subepidérmicos, como no tecido adiposo (OSUNA et al., 2008). São parcialmente metabolizados por quatro carboxilesterases presentes na pele e gordura subcutânea. Essas esterases hidrolisam os parabenos a ácido para-hidroxibenzoico e suas respectivas cadeias laterais (FRANSWAY et al., 2019b). Parabenos possuem uma meia-vida curta e, portanto, são rapidamente metabolizados a ácido p-hidroxibenzoico, independentemente da via de administração, tópica ou sistêmica, e são excretados na urina (SONI et al., 2001).

Nos anos 1980 e 1990 alguns estudos demonstraram que os parabenos tinham ação de disruptor endócrino, levando a uma preocupação na comunidade científica e, no começo do século XXI, um estudo realizado por Darbre e colaboradores (2004) conseguiu identificar a presença de parabenos em células de câncer de mama (*apud* FRANSWAY et al., 2019a).

Os parabenos não chegaram a ser proibidos por agências regulatórias, como ANVISA e FDA e, se usados de acordo com as concentrações indicadas pelas mesmas, não há informações suficientes na literatura que mostrem que os parabenos possam deixar de ser considerados seguros (FRANSWAY et al., 2019a).

Assim, é relevante revisar a literatura a fim de reunir informações que possam esclarecer e fundamentar melhor essa preocupação. Os parabenos apresentam toxicidade quando usados em cosméticos?

2 OBJETIVO

Este trabalho teve o objetivo de revisar a literatura a fim de reunir e atualizar os conhecimentos quanto ao uso de parabenos em cosméticos e sua toxicidade.

3 METODOLOGIA

3.1 Tipo de estudo

A metodologia escolhida para este estudo foi a revisão bibliográfica narrativa, que consiste na análise crítica da literatura publicada em artigos científicos, artigos científicos de revisão ou livros e discutem o estado da ciência qualitativamente em relação ao um tema de um ponto de vista teórico e contextual. Esse tipo de revisão não se vale de critérios metodológicos estritos ou sistemáticos de inclusão, tendo como objetivo atualizar os conhecimentos do leitor sobre o tema (ROTHER, 2007).

3.2 Levantamento dos dados

As bases de dados de literatura técnico-científica *ScienceDirect* e *PubMed* foram usadas para pesquisa, utilizando-se palavras-chave e suas associações, tais como “paraben” AND “breast cancer”; “paraben” AND “toxicology” AND “cosmetic”; “paraben” AND “endocrine disruptor”; “methylparaben”; “paraben” AND “safety”; “mechanism of action” AND “paraben”;

3.3 Seleção dos artigos

Foram utilizados artigos científicos e *sites* encontrados na literatura em relação ao tema deste estudo que foram publicados entre os anos de 1973 e 2019, contidos nas referidas bases de dados. A seleção dos estudos não seguiu critérios específicos, como o período de publicação, e foram selecionados de acordo com a aplicabilidade ao tema proposto, totalizando 43 artigos e 4 *sites*.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1. Parabenos

Parabenos são ésteres do ácido p-hidroxibenzoico (Figura 1) que possuem um grupo carboxil ligado diretamente a um anel benzeno e variam sua cadeia lateral com diferentes radicais alquil (Figura 2) (GERGES et al., 2013). São estáveis e não-voláteis, capazes de estender a vida de prateleira de inúmeros produtos que contêm água em sua formulação e estão mais susceptíveis de contaminações microbianas, pois são um dos poucos conservantes capazes de prevenir concomitantemente o crescimento de bactérias, bolores e leveduras (GERGES et al., 2013; FRANSWAY et al., 2019b).

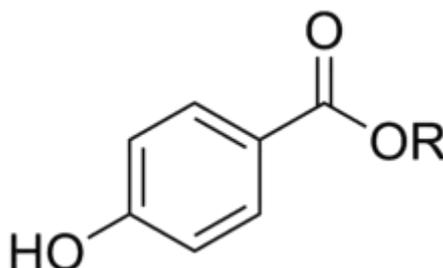


Figura 1. Estrutura química geral dos parabenos.
Fonte: BOBERG et al., 2010.

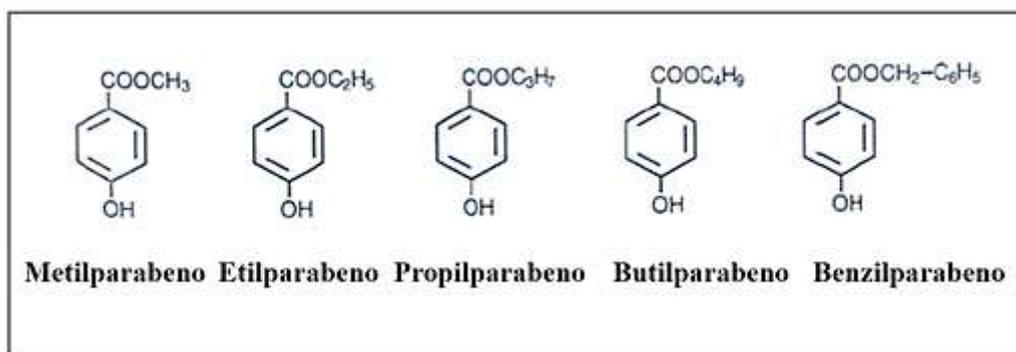


Figura 2. Estrutura química dos parabenos mais usados industrialmente.

Fonte: <https://parabenos20132014.wixsite.com/parabenostoxi/sobre>. (Acesso em 30 de novembro de 2019).

Os parabenos possuem uma adequada solubilidade para permitir sua atividade como conservantes antimicrobianos. Entre os parabenos há uma variação de solubilidade em água inversamente proporcional ao tamanho da cadeia alquílica. Quanto mais comprida a cadeia alquílica, maior a solubilidade em óleo e em solventes orgânicos, entretanto sua atividade conservante costuma diminuir, pois a maioria das formulações possui mais água e componentes polares do que apolares. Por isso, o parabeno que possui uma maior cadeia alquílica estaria solubilizado nos componentes apolares, deixando os componentes polares suscetíveis à ação microbiana (GERGES et al., 2013).

Apesar de serem considerados substâncias sintéticas, na verdade os parabenos existem naturalmente em várias espécies de plantas, como frutas vermelhas e vegetais, em vinagre, queijos, própolis e extratos de levedura. Eles são facilmente hidrolisados por enzimas não-específicas (CASTELAIN et al., 2012; HAGEL et al., 2018), sugerindo um potencial benefício ao meio-ambiente, por não se acumular na natureza (FRANSWAY et al., 2019a). Etilparabeno possui propriedades alelopáticas, que sugere uma ação contra ervas daninhas por competição, e o benzilparabeno é um componente essencial da própolis. Metilparabeno, comercialmente conhecido como Nipagin[®], pode ser encontrado em algumas plantas da família Campanulaceae, como por exemplo, a *Campanula glomerata* conhecida como campânula agrupada. E também na família Ericaceae, por exemplo, a *Vaccinium myrtillus*, conhecida como mirtilo (Hu, 2017; HAGEL et al., 2018).

Na indústria, os parabenos são sintetizados pela esterificação de ácido p-hidroxibenzoico com excesso de um álcool, na presença de um ácido catalizador, como o ácido sulfúrico concentrado (BOBERG et al., 2010).

A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 29/2012 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que aprova a Lista de Substâncias de Ação Conservante permitidas para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes no Brasil, regulamenta a mais atual legislação do MERCOSUL em vigor sobre os conservantes e suas concentrações permitidas (Brasil, 2012). Esse documento também reforça a importância de se manter a atualização das listas, para garantir o uso correto das substâncias.

Segundo a referida RDC, conservantes são substâncias usadas em produtos com o intuito de inibir o desenvolvimento de micro-organismos durante a fabricação, estocagem e uso pelo consumidor (Brasil, 2012).

Os parabenos têm a concentração limite de uso estabelecida em 0,4%, quando só um tipo do composto é usado, ou 0,8% quando dois ou mais parabenos são associados. Não são pontuadas limitações e advertências, por exemplo, proibição para uso em um tipo específico de forma farmacêutica ou faixa etária (Figura 3) (Brasil, 2012).



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

LISTA DE SUBSTÂNCIAS DE AÇÃO CONSERVANTE PERMITIDAS PARA PRODUTOS DE HIGIENE PESSOAL, COSMÉTICOS E PERFUMES				
Nº ORD	SUBSTÂNCIA	MÁXIMA CONCENTRAÇÃO AUTORIZADA	LIMITAÇÕES	CONDIÇÕES DE USO E ADVERTÊNCIAS
11	Ácido 4-hidroxibenzóico, seus sais e ésteres (4-HIDROXYBENZOIC ACID, salts & esters: METHYL PARABEN, PROPIL PARABEN, etc)	a) 0,4% (expresso como ácido) individual b) 0,8% (expresso como ácido) para misturas de sais ou ésteres		

Figura 3. Trecho da RDC Nº 29, de 1 de junho de 2012.
Fonte: Brasil, 2012.

4.2 Ação dos parabenos

No início do século XXI, o mecanismo de ação dos parabenos ainda não estava totalmente elucidado. De forma geral, era conhecido que a ação antibacteriana se dava na membrana celular, pelo rompimento da bicamada lipídica, que podia gerar a liberação dos componentes intracelulares ou interferir no transporte de membrana (VALKOVA, 2001). A atividade letal dos parabenos, em parte, pode ser devida a um dano irreversível em enzimas

essenciais, como as fosfotransferases (NGUYEN et al., 2005), e os parabenos também possuem um efeito inibitório no transporte de membrana dos micro-organismos e no funcionamento mitocondrial (EL HUSSEIN, 2007). Sua atividade biocida também pode ocorrer em decorrência de uma despolarização mitocondrial ligada a uma falha na permeabilidade de membrana, da interferência em processos de transporte de membrana e da inibição da síntese de DNA e RNA (FRANSWAY, 2019b).

Um estudo feito por Charnock e Finsrud (2007) constatou, com testes *in vitro*, que a concentração total de parabenos pode ser reduzida, sem comprometer sua ação contra os micro-organismos, variando sua composição com diferentes tipos de parabenos (CHARNOCK; FINSRUD, 2007).

Nguyen e colaboradores (2005) conseguiram identificar um modo de ação dos parabenos em *E. coli* em que eles interagem com os canais mecano-sensíveis da bactéria e desregulam seu gradiente osmótico. Foi observado que os canais mecano-sensíveis pequenos (MscS) são espontaneamente ativados na presença de parabenos, eles ficam completamente abertos e por mais tempo comparado com os canais mecano-sensíveis grandes, que de forma geral ficam abertos por curtos períodos. Esses resultados foram reforçados por outros dados que mostraram que uma linhagem de bactérias que contém somente os MscS é drasticamente diminuída em relação a uma linhagem que contém apenas MscL, porque os parabenos estimulam uma característica própria dos MscS (NGUYEN et al., 2005).

Spindola e colaboradores (2018) realizaram testes *in vitro* para avaliar a citotoxicidade de três conservantes em fibroblastos humanos. Foram usados metilparabeno, imidazolidinil ureia e benzoato de sódio, em três concentrações distintas, 0,01%, 0,1% e 1% (massa/volume), por 24 horas. Os resultados mostraram que o metilparabeno não foi capaz de aumentar a morte celular, não gerou aumento significativo da fragmentação do DNA, não ativou a caspase-3, que se acredita ser uma enzima crucial para a apoptose, não causou liberação de fosfatidilserina, um outro marcador de apoptose. O metilparabeno também não demonstrou causar despolarização mitocondrial, já que um dos principais estímulos para a

apoptose é a liberação de proteínas da mitocôndria no meio celular e, posteriormente, aumento da permeabilidade de membrana (SPINDOLA et al., 2018).

4.3. Uso dos parabenos

A maioria dos cosméticos possui água e, por essa razão, conservantes são necessários para prevenir o crescimento de micro-organismos. Os parabenos são usados em diversas formulações cosméticas, como cremes, desodorantes, xampus, hidratantes e muitas outras. Um estudo feito na Suécia que analisou a formulação de cem hidratantes identificou a presença de parabenos em oitenta deles, setenta e cinco possuíam uma mistura de parabenos, sendo a combinação mais usada a de metil- e propilparabeno, e cinco deles tinham um só tipo de parabeno (GRUVBERGER et al., 1998).

Metil- e propilparabeno são os mais usados em cosméticos e, normalmente, são usados em combinação para aumentar o efeito conservante. Essa combinação é usada na indústria por causa de seu amplo espectro antimicrobiano com relativa baixa toxicidade, boa estabilidade e não-volatilidade (BRAUSCH; RAND, 2011; CHEN et al., 2016).

Os ésteres do ácido p-hidroxibenzoico possuem uma ótima estabilidade química, em uma faixa de pH entre 4,5 e 7,5, e estabilidade física, suportando variações de temperatura e permitindo que os produtos finais que os contenham passem por esterilização por calor úmido (autoclavagem) sem risco de alterar a função do sistema conservante. Uma das combinações mais usadas de parabenos é do metilparabeno com o propilparabeno, devido a sua efetividade e potencial microbicida e ainda seu espectro hidrofílico e lipofílico, que permitem seu uso em emulsões óleo em água, por exemplo. A priori foi sugerido que os mesmos teriam efeito sinérgico, porém já foi demonstrado que esse efeito é somente aditivo (SONI et al., 2001; JACKSON, 1992).

Na segunda metade do século XX apareceram casos de dermatite por produtos que continham parabenos, assim as indústrias farmacêuticas tiveram que utilizar novos tipos de conservantes, como liberadores de formaldeído e, mais recentemente, as isotiazolinonas

(Figura 4). Isso gerou claras consequências, segundo especialistas: cada dia cresce mais os casos de dermatite de contato causada por outras classes de conservantes, como as metilisotiazolinonas (Figura 4). Os parabenos são muito mais estudados que as outras famílias de conservantes de cosméticos no que diz respeito à dermatite de contato (CASHMAN et al., 2005; SASSEVILLE et al., 2015). Na Europa, a taxa de sensibilização atribuída às isotiazolinonas é maior que 4%, e estes compostos são descritos como a causa mais comum de dermatite de contato por conservantes (GIMÉNEZ et al, 2017).

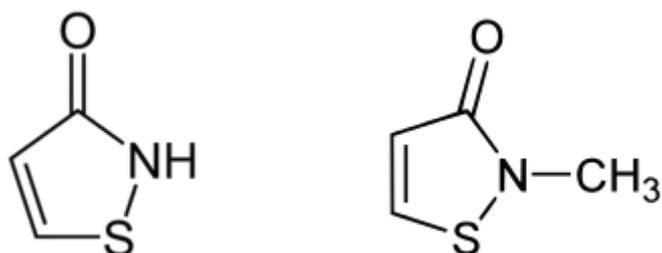


Figura 4 – Isotiazolinona e metilisotiazolinona

Produtos de beleza considerados naturais estão na moda atualmente. Entre 2017 e 2018, o mercado de produtos naturais de cuidado com a pele cresceu 23% e representou um quarto dos 5,6 bilhões de dólares em vendas de produtos de cuidado com a pele no ano de 2018 (NPD, 2019). Entretanto, esse crescimento pode trazer riscos para a saúde, pois pessoas leigas estão definindo o que são produtos naturais ou *clean beauty* e afirmando quais ingredientes devem ser evitados, e muitos deles são da classe dos conservantes (RUBIN; BROD, 2019).

O FDA, uma comissão americana que trata da regulamentação de alimentos, cosméticos e medicamentos, ainda não definiu quais produtos podem ser chamados de naturais, ou *clean beauty*, o que abre espaço para interpretações e definições por pessoas leigas (RUBIN; BROD, 2019).

A taxa de sensibilização por mistura de parabenos analisada num período de doze anos reportada pelo Grupo Norte-americano de Dermatite de Contato estava entre 0,6% e 1,4% (WARSHAW et al., 2015). A maioria dos casos acontecia por cremes emolientes ou

corticoides aplicados à pele com eczema ou ulcerada, que possuíam problemas com a barreira epidérmica. Pacientes sensibilizados podem tolerar produtos que contêm parabenos se forem aplicados na pele íntegra, esse fenômeno é conhecido como paradoxo dos parabenos (CASHMAN et al., 2005; SASSEVILLE et al., 2015).

4.4. Toxicidade dos parabenos

Um agente tóxico é definido como um composto químico que pode gerar dano a um organismo ou a alguma parte dele, desde alterar uma função ou até mesmo levar à morte (MERRIAN-WEBSTER 2019). O efeito tóxico de uma substância depende sempre da dose. Uma substância altamente tóxica em uma concentração muito baixa pode não causar efeitos deletérios, e uma que é essencial à vida se usada em concentrações suficientemente altas pode causar danos ao organismo (DIXIT, 2019).

Já foram atribuídos diferentes efeitos tóxicos aos parabenos, sendo que os principais foram a ação como disruptor endócrino, a indução do câncer de mama e a alergenicidade.

4.4.1. Parabenos como disruptores endócrinos

Disruptores endócrinos ou desreguladores endócrinos são substâncias que têm a habilidade de interferir no sistema endócrino e causar alterações no desenvolvimento normal do organismo. Um potencial disruptor endócrino é uma substância ou mistura de substâncias exógenas que pode levar a um desequilíbrio do sistema endócrino. Inúmeras substâncias produzidas em indústrias e laboratórios em enorme quantidade, se não tratadas e descartadas de forma adequada, chegam ao meio-ambiente como contaminantes com ação de desreguladores endócrinos (BERGMAN et al., 2012).

Disruptores endócrinos têm despertado uma grande preocupação atualmente, pois têm potencial de gerar efeitos no sistema reprodutivo, como alterar a espermatogênese, alterando a contagem e motilidade dos espermatozoides, produção de hormônios esteroides (ZHANG et al., 2014; OSUNA et al., 2008), endometriose, problemas de fertilidade,

irregularidades no ciclo menstrual, aborto espontâneo e alterações nos níveis de hormônios femininos (ÁLVAREZ et al., 2018; GIULIVO et al., 2016).

Os disruptores endócrinos também já foram relacionados a desordens metabólicas como obesidade (HU et al., 2013), diabetes tipo 2, resistência à insulina, dislipidemia, problemas hepáticos e cardíacos (ÁLVAREZ et al., 2018; GIULIVO et al., 2016; DESAI et al., 2015). Os parabenos ainda não foram relacionados à diabetes tipo 2 (GIULIVO et al., 2016), mas já foram relacionados à obesidade (HU et al., 2013).

Alguns estudos conduzidos para avaliar a ação dos parabenos como agonistas do receptor de estrógeno mostram que os parabenos possuem uma fraca atividade estrogênica, de mil a um milhão de vezes menos potente que o 17β -estradiol e com uma atividade de dez a cem vezes menor que fitoestrógenos de soja. E para o principal metabolito, o ácido para-hidroxibenzoico, não foi demonstrada nenhuma atividade estrogênica. Não foi especificado se essa avaliação foi realizada para o receptor de estrógeno alfa, para o receptor de estrógeno beta, ou ambos (ÁLVAREZ et al., 2018).

Além do comprimento da cadeia lateral dos parabenos, que pode aumentar seu potencial estrogênico, sua complexidade também depende da ramificação e dos anéis aromáticos, que também podem aumentar o potencial estrogênico, mas ainda assim sua atividade é várias ordens de magnitude menor que a do estradiol (WITORSH; TOMAS, 2010).

Um estudo analisou os efeitos de parabenos de forma isolada ou em misturas na proliferação de células MCF-7 (células de câncer de mama) usando a equivalência de estrogênio (EEQ) para determinar se existiam interações de amplificação ou inibição (VAN MEEUWEN et al., 2008). O efeito proliferativo das misturas de parabenos nas células acontecia de acordo com suas concentrações, não sugerindo interação entre os parabenos (VAN MEEUWEN et al., 2008; WITORSH; TOMAS, 2010).

A aromatase (CYP19A1) é uma enzima crucial na conversão de testosterona para estradiol, e é requerida para o desenvolvimento sexual feminino e crescimento e desenvolvimento em ambos os sexos. É altamente expressa nos ovários e também é

encontrada em tecidos extra-gonadais, como a placenta. Alguns parabenos foram testados para identificar se poderiam inibir sua atividade nos microssomos obtidos de tecido da placenta humana. Isopropilparabeno em concentração de 10 μM , butilparabeno na concentração de 10 μM e benzilparabeno na concentração de 100 μM causaram inibição da atividade da aromatase. Nesse estudo o autor sugeriu que a atividade estrogênica dos parabenos poderia ser compensada pela habilidade de inibir a aromatização de testosterona endógena a estrógeno. Portanto, ao mesmo tempo que têm atividade estrogênica também inibem a formação de estrogênio (VAN MEEUWEN et al., 2008; WITORSH; TOMAS, 2010; PARWEEN et al., 2019).

Em outro estudo, as linhagens celulares MCF-7 (células de tumor de mama humana) e MCF-10A (células epiteliais de mama humana) foram tratadas com metilparabeno, butilparabeno e propilparabeno. Na linhagem MCF-7, após o tratamento, a expressão do gene codificador da CYP19A1 aumentou, enquanto na linhagem MCF-10A a expressão deste mesmo gene diminuiu. Apesar de haver expressão da proteína CYP19A1 nas duas linhagens celulares, nas células tumorais a expressão foi aumentada e nas células normais a expressão foi diminuída. Nesse estudo é possível notar que os parabenos exercem diferentes efeitos proliferativos nas células dependentes da linhagem celular. Na linhagem de células tumorais de mama, esse mecanismo parece ser em decorrência de uma estimulação na secreção de hormônios estrogênicos e estimulação da atividade da CYP19A1 (WRÓBEL; GREGORASZCZUK, 2013).

4.4.2 Parabenos e câncer de mama

O câncer de mama é o tipo de câncer com maior incidência de diagnósticos em pessoas do sexo feminino e o que mais mata mulheres no mundo (SPARANO et al., 2015), com um número estimado de 1,4 milhões de novos casos e 458 mil mortes em 2008 (JEMAL et al., 2010). Em 2018, a incidência de novos casos de câncer de mama chegou a 2,08 milhões e o número de mortes chegou a 626 mil (BRAY, 2018).

Em 2004 um estudo feito por Darbre e colaboradores gerou um frisson na mídia após detectar parabenos em tecido de câncer de mama de vinte pacientes. Metil-, etil-, propil-, butil-, isobutil e benzilparabeno foram pesquisados nas amostras, e apenas o benzilparabeno não foi identificado e o primeiro representou 60% da concentração total de parabenos encontrados nas amostras (DARBRE et al., 2004). O autor fez uma análise de parabenos por HPLC-MS/MS nas vinte amostras de tumor de mama em comparação ao branco de análise. A concentração total de parabenos nas amostras variou de $17,3 \text{ ng.g}^{-1}$ a $115,3 \text{ ng.g}^{-1}$, com uma média de $54,8 \text{ ng.g}^{-1}$. A concentração total de parabenos no branco variou de $19,6 \text{ ng.g}^{-1}$ a $61,4 \text{ ng.g}^{-1}$, com uma média de $33,8 \text{ ng.g}^{-1}$. Para descobrir a concentração real nos tumores, o valor encontrado para o branco foi subtraído do valor encontrado para as amostras. A concentração final de parabenos encontrada nas amostras variou entre $-5,5 \text{ ng.g}^{-1}$ a $52,8 \text{ ng.g}^{-1}$, com uma média de $20,6 \text{ ng.g}^{-1}$. Em duas das amostras analisadas, o valor encontrado foi negativo, pois a concentração de parabenos no branco estava maior que na amostra de tumor. O autor relatou que a presença de parabenos no branco provavelmente era devido aos produtos de limpeza usados nos equipamentos e vidrarias do laboratório e também, aos próprios operadores, já que todos os dias temos contato com produtos que possuem parabenos (DARBRE et al., 2004).

Em quatro dos vinte tumores analisados, a concentração total de parabenos foi mais de duas vezes maior que o nível médio. O processo analítico permitiu a recuperação de 50% da concentração de parabenos, então o nível médio de parabenos após a correção foi de 100 ng.g^{-1} de tecido. O autor então relacionou esta concentração a 150 ng.mL^{-1} ; 10^{-6} M , que foi usado em meio de cultura, em que n-propilparabeno, n-butilparabeno e isobutilparabeno estimularam o crescimento de MCF7 (células de câncer de mama) dependentes de estrogênio. Então o autor sugeriu que não seria inconcebível que essas concentrações pudessem exercer algum efeito estrogênico e proliferativo nas células epiteliais da mama (DARBRE et al., 2004).

O próprio estudo cita que seria importante medir os níveis no tecido normal correspondente, para determinar se existe diferença entre os tecidos. O estudo também fala

da necessidade de uma amostra maior e mais representativa da população, de outros tecidos e diferentes grupos populacionais. Portanto, pode-se perceber uma falha metodológica na pesquisa, pois não existe um grupo controle para comparação, existe apenas o branco, que possui todos os reagentes utilizados exceto a amostra do tumor de câncer de mama. Um problema intrínseco das amostras de tumor de câncer de mama é a sua variada infiltração com tecido adiposo e vascular, e o referido estudo explicita a necessidade de informações histológicas mais precisas para relacionar os resultados quando existe a presença ou não do tecido adiposo. Ainda cita a necessidade de saber se existe diferença entre os níveis detectáveis nas células tumorais comparado com células adjacentes não-tumorais para determinar se maiores níveis de acumulação são encontrados nos tumores. O estudo também discorre sobre a necessidade de uma continuada avaliação das possíveis consequências dos parabenos na saúde humana, para também avaliar se os níveis permitidos de parabenos nas normas nacionais e internacionais continuam adequados (WITORSH; TOMAS, 2010; DARBRE et al., 2004).

Existem vários estudos que investigam uma correlação dos parabenos com o aparecimento do câncer de mama, como os citados nesse trabalho (WITORSH; TOMAS, 2010; DARBRE et al., 2004), entretanto um grupo chinês resolveu fazer o inverso. Um estudo feito por Wang e colaboradores no ano de 2018 investigou e descobriu que o ácido 4-hidroxibenzoico (4-HBA)13a pode ser usado como um novo inibidor da histona desacetilase 6 (HDAC6), e deixar a célula do câncer de mama mais sensível ao tratamento com adriamicina (ADM) (WANG et al., 2018), um quimioterápico vastamente usado para prevenir a progressão do câncer de mama, mas ao qual alguns tumores estão se tornando resistentes (YU et al., 2016). Os inibidores das histonas desacetilases se ligam a elas e induzem a acetilação das histonas, gerando um efeito antiproliferativo na expressão gênica. Os inibidores das histonas desacetilases podem induzir a diferenciação celular de células de tumores, bloquear o avanço do ciclo celular, ativar a apoptose e aumentar a sensibilidade da célula tumoral ao tratamento quimioterápico (GALLINARI et al., 2007).

O grupo descobriu que o tratamento com 4-HBA13a associado com ADM era mais efetivo do que um ou outro sozinho em induzir a parada do ciclo celular na fase G2/M. Uma significativa diminuição na via da enzima HDAC6 foi observada nas células de câncer de mama resistentes a medicamentos tratadas com a combinação de substâncias. Testes realizados *in vivo* com o cotratamento reduziu o crescimento do tumor em camundongos e com uma baixa toxicidade. Juntos, esses resultados sugerem que a associação de 4-HBA13a com ADM pode ser uma estratégia efetiva e inovadora no tratamento do câncer de mama. Este foi o primeiro estudo a identificar essa possibilidade, portanto, apesar de promissor, muitos estudos ainda são necessários (WANG et al., 2018).

4.5. Paradoxo dos parabenos

Paradoxo é definido como uma declaração aparentemente absurda ou uma proposição com duas partes contraditórias que quando investigado pode provar ser bem fundamentado ou verdadeiro (OXFORD, 2019).

O paradoxo dos parabenos é um fenômeno bem conhecido na dermatite de contato alérgica. Em 1973, Fischer pela primeira vez usou esse termo e descreveu dois fenômenos paradoxais relacionados aos parabenos. Os produtos de cuidado pessoal contendo parabenos que causavam alergia de contato geravam testes *patch* falso-negativos quando feitos na parte dorsal. O segundo fenômeno seria de que pacientes que eram considerados alérgicos, pois apresentaram teste *patch* positivo, apresentaram dermatite somente quando a aplicação tópica era feita em pele comprometida. Então os pacientes podiam continuar usando esses produtos na pele íntegra sem apresentar nenhuma reação. O autor atribuiu esse fenômeno às concentrações extremamente baixas de parabenos nesses cosméticos que, por isso, não geraram alergia de contato na pele íntegra e também pelo fato de o teste *patch* ter sido feito na pele sem danos (FISCHER, 1973; INAMADAR et al., 2013).

Em recente texto publicado no site 2A+ Cosmética, a Dra. Maria Inês Harris, do Instituto Harris, discorre sobre a “síndrome parabenoide” que acontece atualmente.

Fazendo uma rápida pesquisa na literatura cinzenta, a qual a grande maioria da população tem acesso, pelo termo 'parabenos' aparecem as seguintes reportagens: "Parabenos: entenda o que são e por que devemos evitar produtos com essas substâncias."; "O que são parabenos? Dermatologista explica quais são os malefícios destas substâncias para o organismo."; "Conheça o problema e os tipos de parabeno."; "Entenda porque deve escolher produtos sem parabenos."; Parabenos! Entenda os 7 riscos para a sua saúde."; "Parabenos em cosméticos: que papel exercem"; "Parabenos: entenda riscos e controvérsias por trás desses conservantes."; "Sem parabenos nem sulfatos. Afinal, o que é que isto significa?". Dos oito títulos de reportagens, apenas dois não contêm uma mensagem que fala dos parabenos como substâncias ruins e prejudiciais. E por causa dessas reportagens grande parte da população absorve essas informações, mesmo que na literatura científica ainda não exista dados suficientes para esta conclusão. A indústria, para atender às expectativas dos consumidores, está substituindo, em alguns produtos, os parabenos por outros conservantes menos estudados como a isotiazolinona, por exemplo. Com isso tem crescido os casos de sensibilização em decorrência dos conservantes.

5 CONCLUSÃO

Em conclusão à esta revisão da literatura, foi observada a importância de seguir as normas nacionais e internacionais para o uso dos parabenos de forma segura. Os parabenos vêm sendo usados há décadas na indústria cosmética e alimentícia e se mostram efetivos. Com as informações disponíveis atualmente seria prematuro afirmar que os mesmos causam danos à saúde.

É importante salientar que existem estudos, principalmente *in vitro*, que identificam um fraco potencial estrogênico dos parabenos, entretanto, ainda se faz necessário que sejam conduzidos estudos clínicos, preferencialmente com grande número de indivíduos, feitos de forma prospectiva e com enfoque na toxicidade, para se entender de forma mais efetiva qual o efeito tóxico dos parabenos para os humanos.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDERSEN, F. A. 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. SUPPL. 4, p. 1–82, 2008.

ÁLVAREZ-MUÑOZ et al. Pharmaceuticals and endocrine disruptors in raw and cooked seafood from European market: Concentrations and human exposure levels. **Environment International**, v. 119, p. 570–581, 2018.

BERGMAN, Å. et al. **State-of-the-science of endocrine disrupting chemicals, 2012**. [s.l.: s.n.]. v. 211.

BŁĘDZKA, D.; GROMADZIŃSKA, J.; WĄSOWICZ, W. Parabens. From environmental studies to human health. **Environment International**, v. 67, p. 27–42, 2014.

BOBERG, J., TAXVIG, C., CHRISTIANSEN, S., & HASS, U. Possible endocrine disrupting effects of parabens and their metabolites. **Reproductive Toxicology**, v. 30, n.2, p. 301–312, 2010.

BRAUSCH, J. M., & RAND, G. M. A review of personal care products in the aquatic environment: Environmental concentrations and toxicity. **Chemosphere**, v.82, n.11, p. 1518–1532, 2011.

CASHMAN AL, WARSHAW EM. Parabens: A review of epidemiology, structure, allergenicity, and hormonal properties. **Dermatitis**. v. 16, p. 57-66, 2005.

CASTELAIN, F., CASTELAIN, M. Parabens: a real hazard or a scare story? **Eur J Dermatol**, v. 22, n. 6, p. 723-727, 2012.

Conservantes cosméticos: todos os parabenos são vilões?
<https://www.doisamaiscosmetica.com.br/noticias/conservantes-cosmeticos-todos-os-parabenos-sao-viloes>. (Acesso em 28 de novembro de 2019)

CHARNOCK, C., & FINSRUD, T. Combining esters of para-hydroxy benzoic acid (parabens) to achieve increased antimicrobial activity. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**. v. 32, n. 6, p. 567–572, 2007.

CHEN, Q., PAN, C., LI, Y., ZHANG, M., & GU, W. The Combined Effect of Methyl- and Ethyl-Paraben on Lifespan and Preadult Development Period of *Drosophila melanogaster* (Diptera: Drosophilidae). **Journal of Insect Science**. v. 16, n. 1, p. 15, 2016.

Darbre, P. D., et al. Concentrations of parabens in human breast tumours. **Journal of Applied Toxicology**, v. 24, n.1, p. 5–13, 2004.

D. YU, et al., Exosomes from adriamycin-resistant breast cancer cells transmit drug resistance partly by delivering miR-222. **Tumor Biol**. v. 37, p. 3227-3235, 2016.

DESAI, M., JELLYMAN, J.K., ROSS, M.G. Epigenomics, gestational programming and risk of metabolic syndrome. **Int. J. Obes**. v. 39, p. 633–641, 2015.

DIXIT, V. A. A simple model to solve a complex drug toxicity problem. **Toxicology Research**, v. 8, n. 2, p. 157–171, 2019.

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). **Experimental Dermatology**, v. 16 n.10, p. 830–836, 2007

ELDER, D.P, CROWLEY P.J. Antimicrobial Preservatives Part Two: Choosing a Preservative. *The American Pharmaceutical Review*, 2012.

FISHER AA. The paraben paradox. **Cutis**. v.12, p.830-2, 1973.

FRANSWAY, A. F., FRANSWAY, P. J., BELSITO, D. V., & YIANNIAS, J. A. Paraben Toxicology. **Dermatitis**, v.30 n.1, p. 32–45, 2019a.

FRANSWAY, A. F., FRANSWAY, P. J., BELSITO, D. V., WARSHAW, E. M., SASSEVILLE, D., FOWLER, J. F., REEDER, M. J. (2019). Parabens. **Dermatitis**, v.30 n.1, p. 3–31, 2019b.

GALLINARI, P., et al. HDACs, histone deacetylation and gene transcription: from molecular biology to cancer therapeutics. **Cell Research**, v. 17, n. 3, p. 195–211, 2007.

GERGES, G. H. et al. Review the binding of a series of parabens to human serum albumin. **Biopharmaceutics and Drug Disposition**, v. 34 p. 186-194, 2013.

GIMÉNEZ-ARNAU AM, DEZA G, BAUER A, et al. Contact allergy to preservatives: ESSCA* results with the baseline series, 2009-2012. **J Eur Acad Dermatol Venereol**. v. 31, n. 4, p. 664-671, 2017.

GIULIVO, M., LOPEZ DE ALDA, M., CAPRI, E., BARCELO, D. Human exposure to endocrine disrupting compounds: their role in reproductive systems, metabolic syndrome and breast cancer. **A review. Environ. Res**. v. 151, p. 251–264, 2016.

HAGEL, J. M., CHEN, X., & FACCHINI, P. J. Production of methylparaben in *Escherichia coli*, **Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology**. v. 46, n. 1, p. 91-99, 2019.

HU, K., ZHAO, D., WU, G., & MA, J. Aromatic poly(ether ester)s derived from a naturally occurring building block nipagin and linear aliphatic α,ω -diols. **The Royal Society of Chemistry Advances**, v. 7, n. 52, p. 32989-33000, 2017.

HU, P., CHEN, X., WHITENER, R.J., BODE, et al. Effects of parabens on adipocyte differentiation. **Toxicol. Sci.** v. 131, n. 1, p. 56–70. 2013.

INAMADAR, A., PALIT, A., & ADYA, K. Paradoxes in dermatology. **Indian Dermatology Online Journal**. v. 4, n. 2, p. 133, 2013.

JACKSON E. M. Moisturizers of today. **Journal of Toxicology-Cutaneous and Ocular Toxicology**, v. 11, p. 173-184, 1992.

JEMAL, A., CENTER, M. M., DESANTIS, C., & WARD, E. M. Global Patterns of Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**. v. 19, n. 8, p. 1893–1907, 2010.

LILLO, M. Angeles et al. Methylparaben stimulates tumor initiating cells in ER+ breast cancer models. **Journal of Applied Toxicology: JAT**. v. 37 n. 4, p. 417-425, 2017.

NGUYEN, T., Clare, B., Guo, W., & Martinac, B. The effects of parabens on the mechanosensitive channels of *E. coli*. **European Biophysics Journal**. v. 34, n. 5, p. 389–395, 2005.

OSUNA et al., 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 p. 1–82, 2008.

Oxford dictionaries. Disponível em: <https://www.oxfordlearnersdictionaries.com/definition/american_english/paradox>. (Acesso em 28 de novembro de 2019)

Programme WHO/UNE, 2013. State-of-the-science of endocrine disrupting chemicals 2012. (Geneva, Switzerland).

RASTOGI, S. C., SCHOUTEN, A., DE KRUIJF, N., & WEIJLAND, J. W. Contents of methyl-, ethyl-, propyl-, butyl- and benzylparaben in cosmetic products. **Contact Dermatitis**, v. 32, n. 1, p. 28–30, 1995.

ROTHER, EDNA TEREZINHA. Systematic literature review X narrative review. **Acta paul. enferm.**, v. 20, n. 2, p. v-vi, 2007.

RUBIN, C. B., & BROD, B. Natural Does Not Mean Safe - The Dirt on Clean Beauty Products. **JAMA Dermatology.**, 2019. [Epub ahead of print]

SASSEVILLE, D., ALFALAH, M., & LACROIX, J.-P. “Parabenoia” Debunked, or “Who’s Afraid of Parabens?” **Dermatitis**, v. 26, n. 6, p. 254–259, 2015.

SONI, M. G., BURDOCK, G. A., TAYLOR, S. L., & Greenberg, N. A. Safety assessment of propyl paraben: a review of the published literature. **Food and Chemical Toxicology**, v. 39, n. 6, p. 513–532, 2001.

SPARANO, J. A., GRAY, R. J., MAKOWER, D. F., PRITCHARD, K. I., ALBAIN, K. S., HAYES, D. F., ... SLEDGE, G. W. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 21, p. 2005–2014, 2015.

SPINDOLA, D. G., HINSBERGER, A., ANTUNES, V. M. de S., MICHELIN, L. F. G., BINCOLETTO, C., & OLIVEIRA, C. R. In vitro cytotoxicity of chemical preservatives on human fibroblast cells. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 54, n. 1, p. 31-40, 2018.

“**Toxicity.**” *The Merriam-Webster.com Dictionary, Merriam-Webster Inc.* Disponível em: <<https://www.merriam-webster.com/dictionary/toxicity>>. (Acesso em 30 de novembro de 2019)

“**U.S. Prestige Beauty Industry Sales Grow 6 Percent in 2018, Reports The NPD Group**”. Disponível em: <<https://www.npd.com/wps/portal/npd/us/news/press-releases/2019/u-s--prestige-beauty-industry-sales-grow-6-percent-in-2018--reports-the-npd-group/>>. (Acesso em 30 de novembro de 2019)

VALKOVA N, LÉPINE F, VALEANU L, et al. Hydrolysis of 4-hydroxybenzoic acid esters (parabens) and their aerobic transformation into phenol by the resistant *Enterobacter cloacae* strain EM. **Appl Environ Microbiol.** v. 67, p. 2404–2409, 2001.

van MEEUWEN JA, van SON O, PIERSMA AH, de JONG PC, van den BERG M. Aromatase inhibiting and combined estrogenic effects of parabens and estrogenic effects of other additives in cosmetics. **Toxicol Appl Pharmacol.** v. 230, p. 372–382, 2008.

WANG, PING & LI, JIE & TIAN, HANMEI & DING, XIAOJING. Investigation of parabens in commercial cosmetics for children in Beijing, China. **Journal of cosmetic science.** v. 64. p. 67-72, 2013.

WANG, X.-N., WANG, K.-Y., ZHANG, X.-S., YANG, C., & LI, X.-Y. 4-Hydroxybenzoic acid (4-HBA) enhances the sensitivity of human breast cancer cells to adriamycin as a specific HDAC6 inhibitor by promoting HIPK2/p53 pathway. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. v. 504, n. 4, p. 812-819, 2018.

WARSHAW EM, BELSITO DV, TAYLOR JS, et al. North American Contact Dermatitis Group patch test results. **Dermatitis**. v. 26, n. 1, p. 49-59, 2011-2012.

WITORSCH, R. J., & THOMAS, J. A. Personal care products and endocrine disruption: A critical review of the literature. **Critical Reviews in Toxicology**. v. 40, n. 3, p. 1–30, 2010.

WRÓBEL, A., GREGORASZCZUK E. Ł. Effects of single and repeated in vitro exposure of three forms of parabens, methyl-, butyl- and propylparabens on the proliferation and estradiol secretion in MCF-7 and MCF-10A cells. **Pharmacological Reports**, v. 65, n. 2, p. 484–493, 2013.

ZHANG, L., DONG, L., DING, S., QIAO, P., WANG, C., ZHANG, M., CHANG, B. Effects of n-butylparaben on steroidogenesis and spermatogenesis through changed E2 levels in male rat offspring. **Environmental Toxicology and Pharmacology**. v. 37, n. 2, p. 705–717, 2014.