

Parabenos para os alergistas

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(4):433-5.
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20230066>

Prezado Editor,

O que são parabenos?

Parabenos são ésteres derivados do ácido parahidroxibenzoico, usados como conservantes em produtos, farmacêuticos, cosméticos, shampoos, alimentícios, de limpeza, e de higiene pessoal. Suas propriedades fungicidas e bactericidas oferecem proteção contra microrganismos que podem prejudicar a integridade do produto. São insípidos, inodoros, incolores e pela boa disponibilidade, eficácia e baixo custo podem ser combinados a outros tipos de conservantes no mesmo produto¹.

Os parabenos disponíveis comercialmente incluem metilparabeno (MP), etilparabeno (EtP), propilparabeno (PrP), butilparabeno (BuP) e benzilparabeno (BeP). Exposição humana a parabenos ocorre pelo contato tópico ou ingestão de produtos contendo parabenos^{2,3}.

Devido a sua solubilidade em água, é o ingrediente mais frequente em cosméticos, e pode apresentar efeito cumulativo pela exposição contínua da derme⁴. A exposição humana aos parabenos leva à ampla distribuição no organismo, detectada em amostras de várias origens, incluindo urina, soro, leite materno, tecido placentário e líquido amniótico⁵⁻⁷.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), estabelece as concentrações máximas autorizadas de cada parabeno em produtos cosméticos, de higiene pessoal e perfumes⁸.

Balbani, Stelzer e Mantovani selecionaram 35 medicamentos comercializados no Brasil, de venda livre ou sob prescrição médica, incluindo vários anti-histamínicos em apresentação líquida para verificar informações na bula sobre conservantes, corantes, adoçantes e aromatizantes. Os conservantes mais encontrados nos medicamentos foram metilparabeno e propilparabeno (43% e 35,6% respectivamente)⁹.

Segurança e efeitos de parabenos no organismo

Embora tenham sido classificados como “compostos geralmente seguros” pela FDA (*Food and Drug Administration* – EUA) e pela Agência Europeia de Me-

dicamentos – EMA¹⁰, a segurança dos parabenos vem sendo contestada nas últimas décadas, principalmente por produzirem distúrbios endocrinológicos, alterando a atividade de hormônios endógenos, bem como a síntese, transporte e metabolismo hormonal, e exibindo atividade fraca estrogênica e antiandrogênica¹¹. Estudos epidemiológicos demonstraram associações entre parabenos urinários e efeitos adversos à saúde, incluindo toxicidade em reprodução humana, estresse oxidativo (que pode contribuir para a sensibilização de contato), modulação imunológica e até câncer de mama¹¹⁻¹³.

Parabenos urinários, incluindo metilparabeno (MeP), etilparabeno (EtP), propilparabeno (PrP), butilparabeno (BuP) e benzilparabeno (BeP) foram medidos entre 436 crianças em uma coorte de nascimento usando cromatografia gasosa com espectrometria de massa. O objetivo era avaliar associação entre exposições a parabenos com idade e escore z de peso, altura, peso para altura e índice de massa corporal. Associações significativas foram apenas observadas em meninos, sugerindo que a exposição aos parabenos pode prejudicar o crescimento em meninos de 3 anos de idade. Mais estudos prospectivos são necessários para entender os mecanismos toxicológicos de exposição a parabenos e risco potencial para crianças¹⁴.

Relação entre parabenos e doenças alérgicas

Reações aos parabenos são pouco frequentes, geralmente irrelevantes e as mais identificadas são as dermatites de contato alérgicas pelo uso tópico de cosméticos ou medicamentos que contêm o produto. Entre os conservantes em uso, parabenos são os preservativos menos alergênicos¹.

A exposição a parabenos foi positivamente associada à sensibilização a aeroalérgenos, um importante fator de risco para o desenvolvimento, morbidade e gravidade da asma e doenças alérgicas¹⁵⁻¹⁷.

Reações anafiláticas aos parabenos são incomuns, mas foram descritas urticária e angioedema em indivíduos com intolerância ao ácido acetil-salicílico¹⁸.

A relação entre exposição a parabenos e asma foi examinada em estudo transversal em crianças de 6 a 18 anos, e os resultados obtidos mostraram chances significativamente maiores de sensibilização por aeroalérgeno com aumento de concentrações urinárias de propil e butil parabenos¹⁹.

Atualmente, ainda não está claro se os parabenos induzem ou agravam alergias, além de alergia de contato. Estudo que examinou a relação entre a exposição

aos parabenos e a prevalência de doenças alérgicas em crianças japonesas mostrou que a prevalência de dermatite atópica foi significativamente maior em crianças com altas concentrações urinárias de parabenos, do que naquelas com baixas concentrações²⁰.

A associação entre parabenos e morbidade da asma foi examinada entre crianças com asma e com prevalência de asma entre 4.023 crianças na população geral dos EUA que participou da Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição (*National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2014*). Concentrações urinárias de biomarcadores de parabeno [butil parabeno, etil parabeno, metil parabeno (MP) e propil parabeno (PP)] foram analisadas em relação a crises de asma e atendimentos de emergência entre crianças com asma²¹.

Entre as crianças com asma, não se observou associações entre qualquer um dos parabenos e relatos de crises de asma ou visitas ao pronto-socorro. Entretanto, a exposição a MP e PP foi associada a uma maior probabilidade de prevalência de relatar visitas de emergência por asma nos 12 meses anteriores entre meninos com asma, apesar de meninos terem concentrações de biomarcadores MP e PP mais baixos. Outros estudos já haviam observado maior frequência de sensibilização a aeroalérgenos e alimentos em meninos²¹.

O dimorfismo sexual também foi relatado para asma pediátrica e para consultas de emergência, com meninos apresentando maior prevalência de asma e visitas de emergência para exacerbações de asma, o que seria um viés na interpretação dessa associação por ação de parabenos^{22,23}.

Não se identificou associação consistente entre as concentrações de triclosan ou parabeno pré-natal e no início da vida com asma infantil, sibilos recorrentes ou sensibilização alérgica, mas novamente indivíduos do sexo masculino geralmente correm um risco maior do que indivíduos do sexo feminino^{24,25}.

Triclosan urinário detectável e metil parabeno concentrações de propil parabeno eram comuns e foram associados com chances aumentadas de sensibilização a aeroalérgenos e risco de asma em uma amostra representativa de crianças de 6 a 18 anos. Estes produtos químicos não são persistentes no corpo humano, portanto as concentrações de urina são reflexo da exposição em um único momento²⁵.

Esses estudos de relação de sensibilização alérgica e asma são transversais, e essas associações não determinam causalidade. Dermatite atópica foi excluída de alguns estudos. Concentrações urinárias de parabenos variam ao longo do tempo e uma determinação isolada

pode resultar em erro na interpretação. Em geral a presença de asma e eczema foi baseada em informações dos pais e em questionário padronizado e outras exposições ambientais, além de que os parabenos possam ter interferido nas observações descritas^{26,27}.

A história dos conservantes remonta à década de 1930 e, ironicamente, os parabenos, que a indústria procurou substituir por alternativas “mais seguras”, ainda são os biocidas mais usados em cosméticos e parecem ser muito menos sensibilizantes do que a maioria dos agentes mais novos. A frequência de sensibilidade a esse biocida amplamente utilizado permaneceu baixa e notavelmente estável por muitas décadas, apesar do uso extensivo e da expansão progressiva da sua utilização em todo o mundo^{26,27}.

Conclusão

Parabenos são conservantes usados em alimentos, medicamentos e cosméticos, considerados seguros por agências regulatórias nacional e de outros países. Causam dermatite de contato alérgica, e outras reações são raras a despeito do uso em crescimento. Mais estudos são necessários para estabelecer alguma associação entre parabenos e asma/dermatite atópica, bem como a distúrbios endocrinológicos e outros.

Agradecimento

À empresa Sanofi pelo apoio e patrocínio no preparo do texto.

Referências

1. Dorota Błedzka, Jolanta Gromadzinska, Wojciech Wasowicz. Parabens. From environmental studies to human health. *Environment International*. 2016;67:27-42.
2. Liao C, Chen L, Kannan K. Occurrence of parabens in foodstuffs from China and its implications for human dietary exposure. *Environ Int*. 2013 Jul;57-58:68-74.
3. Guo Y, Wang L, Kannan K. Phthalates and parabens in personal care products from China: concentrations and human exposure. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2014;66(1):113-9.
4. Ishiwatari S, Suzuki T, Hitomi T, Matsukuma S, Tsuji T. Effects of methyl paraben on sky keratinocytes. *J Appl Toxicol*. 2007;27:1-9.
5. Philippat C, Wolff MS, Calafat AM, Ye X, Bausell R, Meadows M, et al. Prenatal exposure to environmental phenols: concentrations in amniotic fluid and variability in urinary concentrations during pregnancy. *Environ Health Perspect*. 2013 Oct;121(10):1225-31.
6. Hines EP, Mendola P, von Ehrenstein OS, Ye X, Calafat AM, Fenton SE. Concentrations of environmental phenols and parabens in milk, urine and serum of lactating North Carolina women. *Reprod Toxicol*. 2015 Jul;54:120-8.
7. Valle-Sistac J, Molins-Delgado D, Díaz M, Ibáñez L, Barceló D, Silvia Díaz-Cruz M. Determination of parabens and benzophenone-type UV filters in human placenta. First description of the existence of benzyl paraben and benzophenone-4. *Environ Int*. 2016 Mar;88:243-9.

8. Brasil. Ministério da Saúde - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC N° 29, de 1° de junho de 2012.
9. Balbani APS, Stelzer LB, Montovani JC. Excipientes de medicamentos e as informações da bula. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2006;72:400-6.
10. Soni MG, Burdock GA, Taylor SL, Greenberg NA. Safety assessment of propyl paraben: a review of the published literature. *Food Chem Toxicol.* 2001;39:513-32.
11. Waring RH, Harris RM. Endocrine disrupters - a threat to women's health? *Maturitas.* 2011;68:111-5.
12. Meeker JD, Yang T, Ye X, Calafat AM, Hauser R. Urinary concentrations of parabens and serum hormone levels, semen quality parameters, and sperm DNA damage. *Environ Health Perspect.* 2011;119:252-7.
13. Nishizawa C, Takeshita K, Ueda JI, Nakanishi I, Suzuki KT, Ozawa T. Reaction of para-hydroxybenzoic acid esters with single oxygen in the presence of glutathione produces glutathione conjugates of hydroquinone, potent inducers of oxidative stress. *Free Radic Res.* 2006;40:233-40.
14. Guo J, Wu C, Lu D, Jiang S, Liang W, Chang X, et al. Urinary paraben concentrations and their associations with anthropometric measures of children aged 3 years. *Environ Pollut.* 2017;222:307-14.
15. Savage JH, Matsui EC, Wood RA, Keet CA. Urinary levels of triclosan and parabens are associated with aeroallergen and food sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:453-60.
16. Spanier AJ, Fausnight T, Camacho TF, Braun JM. The associations of triclosan and paraben exposure with allergen sensitization and wheeze in children. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35:475-81.
17. McHugh BM, MacGinnitie AJ. Indoor allergen sensitization and the risk of asthma and eczema in children in Pittsburgh. *Allergy Asthma Proc.* 2011;32:372-6.
18. Soni MG, Burdock GA, Taylor SL, Greenberg NA. Safety assessment of propyl paraben: a review of the published literature. *Food Chem Toxicol.* 2001;39:513-32.
19. Arafune J, Tsujiguchi H, Hara A, Shimizu Y, Hori D, Nguyen TTT, et al. Increased Prevalence of Atopic Dermatitis in Children Aged 0-3 Years Highly Exposed to Parabens. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(21):11657.
20. Quirós-Alcalá L, Hansel NN, McCormack MC, Matsui EC. Paraben exposures and asthma-related outcomes among children from the US general population. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:948-56.
21. Savage JH, Matsui EC, Wood RA, Keet CA. Urinary levels of triclosan and parabens are associated with aeroallergen and food sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:453-60.
22. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD. Atopy in childhood. I. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma. *Clin Exp Allergy.* 1993;23:941-8.
23. Nath JB, Hsia RY. Children's emergency department use for asthma, 2001-2010. *Acad Pediatr.* 2015;15:225-30.
24. Lee-Sarwar K, Hauser R, Calafat AM, Ye X, O'Connor GT, Sandel M, et al. Prenatal and early-life triclosan and paraben exposure and allergic outcomes. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142:269-78.
25. Spanier AJ, Fausnight T, Camacho TF, Braun JM. The associations of triclosan and paraben exposure with allergen sensitization and wheeze in children. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35:475-81.
26. Fransway AF, Fransway PJ, Belsito DV, Warshaw EM, Sasseville D, Fowler JF Jr, et al. Parabens. *Dermatitis.* 2019 Jan-Feb;30(1):3-31.
27. Sasseville D. Hypersensitivity to preservatives. *Dermatol Ther.* 2004;17:251-63.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação desta carta.

Nelson Rosário Filho

Professor Titular de Pediatria, UFPR

Pesquisador do CNPq, Presidente vitalício da ASBAI.