

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ALINE CAROLINA FAVORETTO CORDEIRO

DERMATITE ALÉRGICA DE CONTATO APÓS O USO DE COSMÉTICOS  
CONTENDO PARABENOS: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE  
BRAÇO ÚNICO



CURITIBA

2020

ALINE CAROLINA FAVORETTO CORDEIRO

DERMATITE ALÉRGICA DE CONTATO APÓS O USO DE COSMÉTICOS  
CONTENDO PARABENOS: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE  
BRAÇO ÚNICO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora prof.a. Dra. Astrid Wiens Souza.  
Coorientadora prof.a. Dra. Daniela Florêncio Maluf.

CURITIBA

2020

Cordeiro, Aline Carolina Favoretto

Dermatite alérgica de contato após o uso de cosméticos contendo parabenos [recurso eletrônico]: revisão sistemática e meta-análise de braço único / Aline Carolina Favoretto Cordeiro – Curitiba, 2020.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.

Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2020.

Orientadora: Profa. Dra. Astrid Wiens Souza

Coorientadora: Profa. Dra. Daniela Florêncio Maluf

1. Dermatite alérgica de contato. 2. Parabenos. 3. Cosméticos. I. Souza, Astrid Wiens. II. Maluf, Daniela Florêncio. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 614.59933



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS - 40001016042P8

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **ALINE CAROLINA FAVORETTO CORDEIRO** intitulada: **Dermatite alérgica de contato após o uso de cosméticos contendo parabens: revisão sistemática**, sob orientação da Profa. Dra. ASTRID WIENS SOUZA, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.


A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 20 de Fevereiro de 2020.



ASTRID WIENS SOUZA

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)



HELENA HIEMISCH LOBO BORBA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)



ROSSANA CALEGARI DOS SANTOS

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Aos meus pais,  
esposo e filho.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, primeiramente, pela grande oportunidade de cursar este mestrado e pelas tantas coisas maravilhosas que Ele me concedeu durante toda a elaboração deste trabalho. Com Ele o caminho foi mais leve.

Agradeço ao meu querido esposo Everton, por todo o amor, carinho, compreensão e paciência. Por sempre me apoiar, incentivar e acreditar que sou capaz.

Ao meu amado filho Benny, por diversas vezes me pegar estudando e dizer com a voz suave no meu ouvido “bons estudos mamãe”. E por tantas vezes compreender as minhas “infinitas” horas em frente ao computador, enquanto ele queria ir passear comigo.

Aos meus pais, sou eternamente grata pela educação que me deram, pelo apoio e incentivo nos meus estudos.

Aos meus familiares, por tantas vezes escutarem eu falar que estaria ausente devido ao mestrado. E por diversas vezes demonstrarem interesse e satisfação em saber o que eu estava estudando.

Aos meus sogros, que mesmo de forma discreta sempre demonstraram sua admiração por mim.

À professora Astrid Wiens, que aceitou me orientar e me acolheu com imenso amor. Muito obrigada por confiar em mim, por toda sua dedicação, e por ter me ensinado tanto durante os últimos dois anos.

Agradeço também a professora Daniela Maluf, pelos ensinamentos, apoio durante a escolha do tema e a construção da dissertação.

Aos tantos amigos que Deus me presenteou durante todo o percurso, sou grata pela ajuda, incentivos, compreensão, por tantos momentos felizes que passamos juntos e por tantos momentos difíceis em que superamos. Serei eternamente grata pela nossa amizade, a presença de vocês foi fundamental pra que eu concluísse este trabalho.

Agradeço de forma especial as minhas amigas Bianca e Renata, que como revisoras deste trabalho dedicaram horas de estudos para o desenvolvimento de cada etapa.

À minha amiga Marcela, sou imensamente grata por me incentivar a realizar a inscrição no mestrado e acreditar que eu iria conseguir. Obrigada por sempre demonstrar o seu carinho.

“A mente que se abre a uma nova ideia,  
jamais volta ao seu tamanho original”

Albert Einstein

## RESUMO

Dentre os conservantes mais utilizados em formulações farmacêuticas e cosméticas, destacam-se os parabenos (ésteres de alquil de ácido parahidroxibenzoico). Apesar de serem substâncias amplamente utilizadas devido suas vantagens, facilidade de uso, compatibilidade com diferentes formulações cosméticas, baixo custo e boa eficácia, existem controvérsias sobre sua segurança para a saúde humana. A dermatite alérgica de contato (DAC) é uma dermatose inflamatória considerada uma das doenças ocupacionais mais comuns, sendo caracterizada por eritema, pápulas e vesículas, seguidas de ressecamento e descamação. É causada por meio de agentes externos que desencadeiam reação inflamatória em contato com a pele. O objetivo desse estudo foi investigar a relação da DAC com o uso dos parabenos em cosméticos. Para isso, foi realizada uma revisão sistemática (RS) da literatura com meta-análise. As buscas foram realizadas no Pubmed, Scopus e Science Direct, além da busca manual nas referências dos estudos e em registros não indexados. Artigos publicados em caracteres não romanos e artigos não disponíveis na íntegra em nenhuma base de dados foram excluídos. As etapas da RS foram realizadas por dois revisores independentes, seguidas de consenso, e em caso de discordância outro pesquisador foi contatado. A meta-análise foi realizada no software CMA. A busca gerou 3.351 artigos, totalizando 3.339 após a exclusão de duplicatas. Após a etapa da triagem 110 estudos foram selecionados para leitura na íntegra, dos quais 14 tiveram os dados extraídos (8 observacionais retrospectivos, 2 descritivos observacionais, 1 observacional transversal, 1 *quasi* experimental e 2 relatos de caso). Destes, 12 estudos reportaram DAC frente ao uso dos parabenos, porém com baixa frequência (em um estudo com dados de 69.487 indivíduos, 1% foi positivo aos parabenos), e esses resultados positivos podem estar relacionados a uma sensibilização de pele já pré-existente. A meta-análise de braço único foi realizada com os 12 estudos observacionais. A análise quantitativa mostrou que a reação alérgica com o uso de produtos cosméticos contendo parabenos existe, sendo uma prevalência de 9 positivos em 1000 indivíduos, todavia este resultado está relacionado a uma pele já sensibilizada na maioria dos casos. Ainda que exista uma polêmica que envolve o uso dos parabenos em cosméticos, não há evidências robustas de que o uso destas substâncias possa não ser seguro para a saúde humana, especialmente considerando a DAC.

Palavras-chave: Dermatite. Parabeno. Conservantes. Cosméticos.

## ABSTRACT

Among the most used preservatives in pharmaceutical and cosmetic formulations, parabens (parahydroxybenzoic acid alkyl esters) stand out. Despite being widely used substances due to their advantages, ease of use, compatibility with different cosmetic formulations, low cost and good effectiveness, there are controversies about their safety for human health. Allergic contact dermatitis (ACD) is an inflammatory dermatosis considered one of the most common occupational diseases, being characterized by erythema, papules and vesicles, followed by dryness and desquamation. It is caused by external agents that trigger inflammatory reaction in contact with the skin. The aim of this study was to investigate the relationship between ACD and the use of parabens in cosmetics. For this, a systematic review (SR) of the literature was carried out with meta-analysis. The searches were performed in Pubmed, Scopus and Science Direct, in addition to the manual search in the study references and in non-indexed records. Articles published in non-Roman characters and articles not available in full in any database were excluded. The SR steps were carried out by two independent reviewers, followed by consensus, and in case of disagreement, another researcher was contacted. The meta-analysis was performed using the *Comprehensive Meta-Analysis* software (CMA). The search generated 3,351 articles, totaling 3,339 after excluding duplicates. After the screening stage, 110 studies were selected for full reading, of which 14 had the data extracted (8 retrospective observational, 2 observational descriptive, 1 cross-sectional observational, 1 quasi experimental and 2 case reports). Of these, 12 studies reported ACD against the use of parabens, but with low frequency (in a study with data of 69,487 individuals, 1% was positive for parabens), and these positive results may be related to pre-existing skin sensitization. The single-arm meta-analysis was performed with the 12 observational studies. Quantitative analysis showed that the allergic reaction with the use of cosmetic products containing parabens exists, with a prevalence of 9 positives in 1000 individuals, however this result is related to a skin already sensitized in most cases. Although there is a controversy surrounding the use of parabens in cosmetics, there is no robust evidence that the use of these substances may not be safe for human health, especially considering ACD.

Keywords: Dermatitis. Parabens. Preservatives. Cosmetic.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - FISIOPATOLOGIA DA DERMATITE ALÉRGICA DE CONTATO. .....	33
FIGURA 2 - A NOVA PIRÂMIDE PROPOSTA NA MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS .....	42
FIGURA 3 - ESQUEMA DAS ETAPAS PARA O DESENVOLVIMENTO DA METODOLOGIA .....	45
FIGURA 4 - FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ARTIGOS .....	48
FIGURA 5 - <i>FOREST PLOT</i> DO RESULTADO DA META-ANÁLISE GLOBAL DOS ESTUDOS OBSERVACIONAIS INCLUÍDOS NA RS .....	60
FIGURA 6 - ANÁLISE DO VIÉS DE PUBLICAÇÃO .....	62

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CLASSIFICAÇÃO PARA O EVENTO CLÍNICO.....	39
TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS (CONTINUA) .....	49
TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS (CONCLUSÃO).....	50
TABELA 3 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS (CONTINUA) .....	51
TABELA 3 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS (CONCLUSÃO).....	52
TABELA 4 - AVALIAÇÃO GLOBAL DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS OBSERVACIONAIS PELA FERRAMENTA NEWCASTLE OTTAWA .....	58
TABELA 5 - AVALIAÇÃO GLOBAL DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS DE RELATO DE CASO.....	59
TABELA 6 - RESULTADO DA META-ANÁLISE DOS ESTUDOS OBSERVACIONAIS INCLUÍDOS NA RS.....	60
TABELA 7 - RESULTADO DA META-ANÁLISE POR REGIÃO DOS ESTUDOS OBSERVACIONAIS INCLUÍDOS NA RS.....	61

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - PARÂMETROS DE CONTROLE MICROBIOLÓGICO PARA OS PRODUTOS DE HIGIENE PESSOAL, COSMÉTICOS E PERFUMES .....	25
QUADRO 2 - OS 21 TIPOS DE PARABENOS NA AVALIAÇÃO ATUAL .....	27
QUADRO 3 - DEFINIÇÃO E FUNÇÃO DOS PARABENOS .....	28
QUADRO 4 - DIAGNÓSTICO DA DERMATITE ALÉRGICA DE CONTATO ...	35
QUADRO 5 - SUBSTÂNCIAS DA BATERIA PADRÃO DE ALÉRGENOS .....	36
QUADRO 6 - POSSÍVEIS RESPOSTAS AO TESTE DE CONTATO, DE ACORDO COM O ICDRG.....	37
QUADRO 7 - TRATAMENTO DA DERMATITE ALÉRGICA DE CONTATO ...	38

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABC - Associação Brasileira de Cosmetologia  
ACS - *American Cancer Society*  
ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
CD - Células Dêrmicas  
CFA - *Consumer Federation of America*  
CIR - *Cosmetic Ingredient Review*  
CL - Células de langerhas  
CMA - *Comprehensive Meta-Analysis*  
CTFA - *Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association*  
DAC - Dermatite Alérgica de Contato  
DNA - *Deoxyribonucleic Acid*  
ECR - Ensaio Clínicos Randomizados  
FD&C Act - *Federal Food, Drug, and Cosmetic act*  
FDA - *Food and Drug Administration*  
FPLA - *Fair Packaging and Labeling Act*  
GBEDC - Grupo Brasileiro de Estudo em Dermatite de Contato  
HSC - Hipersensibilidade de Contato  
IC - Intervalo de Confiança  
ICDRG - *International Contact Dermatitis Research Group*  
IL - Interleucina  
IFN $\gamma$  - *Interferon gamma*  
I<sup>2</sup> - i-quadrado  
IVDK - *Information Network of Departments of Dermatology*  
LT - Linfócito T  
MBE - Medicina Baseada em Evidências  
N - Número de Pacientes  
NACDRG - *North American Contact Dermatitis Research Group*  
NIHR - *National Institute of Health Research*  
NOS - *Newcastle Ottawa*  
NR - Não relata  
OMS - Organização Mundial da Saúde

RNA - *Ribonucleic Acid*

RS - Revisão Sistemática

TNF $\alpha$  - *Alpha Tumor Necrosis Factors*

UFC/g ou ml - Unidade Formadora de Colônia por grama ou mililitro

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>18</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>21</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	21
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	21
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>22</b>
3.1 POTENCIAL DE RISCO EM COSMÉTICOS.....	22
3.2 CONSERVANTES .....	24
3.2.1 Parabenos (hidroxibenzoatos; ácido para-hidroxibenzóico ).....	26
3.2.2 Segurança do uso de parabenos .....	30
3.3 DERMATITE ALÉRGICA DE CONTATO (DAC).....	32
3.3.1 Fase de sensibilização ou Via aferente da DAC.....	33
3.3.2 Fase de provocação ou Via eferente da DAC .....	34
3.3.3 Fase de resolução da DAC .....	35
3.3.4 Diagnóstico da DAC .....	35
3.3.5 Tratamento da DAC .....	38
3.4 CLASSIFICAÇÃO PARA O EVENTO CLÍNICO .....	39
3.5 REVISÃO SISTEMÁTICA (RS) .....	39
3.5.1 Avaliação da qualidade metodológica .....	42
3.5.2 Meta-análise .....	43
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>44</b>
4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	44
4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	45
4.3 META-ANÁLISE DE BRAÇO ÚNICO .....	46
4.4 VIÉS DE PUBLICAÇÃO .....	47
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>48</b>
5.1 REVISÃO SISTEMÁTICA .....	48
5.1.1 Estudos incluídos na Revisão Sistemática .....	49
5.1.2 Síntese dos estudos incluídos.....	53
5.2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS .....	58
5.3 META-ANÁLISE DE BRAÇO ÚNICO .....	59

5.4 VIÉS DE PUBLICAÇÃO .....	61
5.5 DISCUSSÃO .....	62
<b>7 CONCLUSÃO .....</b>	<b>71</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>72</b>
<b>ANEXO 01 – FERRAMENTA PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA PARA ESTUDOS OBSERVACIONAIS: NEWCASTLE OTTAWA <sup>1</sup> .....</b>	<b>73</b>
<b>ANEXO 02 – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA PARA ESTUDOS DE RELATO DE CASO <sup>2</sup> .....</b>	<b>73</b>
<b>APÊNDICE 1 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA PARA REVISÃO SISTEMÁTICA.....</b>	<b>73</b>
<b>APÊNDICE 2 – PLANILHAS DE EXTRAÇÃO DE DADOS .....</b>	<b>73</b>
<b>APÊNDICE 3 – ESTUDOS EXCLUÍDOS A PARTIR DA LEITURA NA ÍNTEGRA COM JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>90</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os ésteres de alquil de ácido para-hidroxibenzóico, conhecidos como parabenos, foram utilizados como agentes antibacterianos e antifúngicos pela primeira vez em meados de 1920. Pouco tempo depois, foram inseridos como conservantes de medicamentos, produtos alimentícios e produtos cosméticos <sup>3</sup>.

Essas substâncias são normalmente classificadas como metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno e benzilparabeno, sendo que este último teve seu uso proibido pelo novo Painel de Especialistas *Cosmetic Ingredient Review* (CIR) devido à insuficiência dos dados disponíveis acerca da segurança do seu uso em cosméticos. Portanto, segundo o *Food and Drug Administration* (FDA), do Departamento de Saúde e Serviços Humanos do governo dos EUA, os parabenos mais comumente utilizados como conservantes são metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno e butilparabeno <sup>4</sup>.

Para manter a segurança acerca do uso desses componentes em cosméticos existe uma concentração máxima estabelecida: ácido 4-hidroxibenzóico (seus sais e ésteres), 0,4% (expresso como ácido) individual ou 0,8% (expresso como ácido) para misturas de sais ou ésteres <sup>5</sup>. Contudo, devido à alta eficiência dos parabenos, suas concentrações nas formulações freqüentemente não ultrapassam 0,3% individualmente, e 0,3% de metilparabeno e 0,1% de propilparabeno no sistema conservante mais corriqueiro <sup>3</sup>.

No presente, esses componentes continuam sendo amplamente empregados como conservantes não só em formulações cosméticas como também na produção de fármacos, alimentos e bebidas, pois possuem baixo custo e consideravelmente baixa toxicidade <sup>6</sup>.

Apesar do uso de parabenos ser permitido tanto pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) quanto pelo FDA e Comissão Européia, dentro da faixa de concentração estabelecida, existe uma controvérsia mundial sobre a segurança desses ingredientes para a saúde humana. Um estudo publicado em 2005 apontou que o uso dos parabenos em produtos cosméticos

pode causar alergias cutâneas <sup>7</sup>. Contudo, em um estudo observacional retrospectivo publicado em 2014 avaliando com 69.487 indivíduos já com suspeita de dermatite alérgica de contato (DAC), apenas 1% teve reações positivas aos parabenos. Sendo assim, os autores concluíram a sensibilização aos parabenos como sendo rara <sup>8</sup>.

A DAC é uma dermatose inflamatória de etiologia exógena sendo mais frequente em países industrializados, considerada uma das doenças ocupacionais mais comuns <sup>9; 10</sup>. É causada por agentes externos que desencadeiam reação inflamatória em contato com a pele, sendo que a doença geralmente se manifesta clinicamente como eczema <sup>9</sup>. Os agentes externos que podem desencadear a DAC incluem conservantes, acidulantes ou emulsificantes, os quais são comumente encontrados em formulações cosméticas <sup>11</sup>. Portanto, a DAC corresponde a uma reação inflamatória pelo contato da pele com substâncias químicas contidas em produtos de uso tópico <sup>10</sup>.

Existe um método para investigar e diagnosticar dermatites de contato em diferentes partes do mundo, o teste de contato. No entanto, a função do teste de contato é produzir, de forma controlada, a via de provocação da dermatite e, desta maneira, determinar o agente etiológico da doença <sup>11</sup>.

Principalmente por haver controvérsias a respeito da segurança dos parabenos em cosméticos, os especialistas que integram o painel CIR com o apoio de cientistas do FDA revisam constantemente estudos publicados sobre a segurança do seu uso em cosméticos <sup>4</sup>.

Atualmente, no Brasil e EUA, é empregado um termo que reivindica o uso de parabenos em formulações cosméticas, os chamados “*claims*”, de modo que os rótulos indicam “*free-from*” ou “livre de”, significando que aquele produto está livre de parabenos. Segundo a Associação Brasileira de Cosmetologia (ABC), a tendência de uso dos “*claims*” pode estar predominantemente baseada em reivindicações de *marketing*, e não em cuidados de segurança cientificamente comprovada <sup>12</sup>.

Considerando as contradições acerca do emprego dos parabenos como conservantes de produtos cosméticos, fez-se pertinente a elaboração de uma revisão sistemática seguida de meta-análise a fim de avaliar a segurança

dessas substâncias e na tomada de decisão quanto ao uso e a regulamentação das embalagens.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Sintetizar as evidências disponíveis a respeito da incidência de dermatite alérgica de contato após o uso de produtos cosméticos contendo parabenos.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Avaliar a relação do uso de cosméticos contendo parabenos com a dermatite alérgica de contato.

Elucidar a segurança dos parabenos em produtos cosméticos para o consumidor.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 POTENCIAL DE RISCO EM COSMÉTICOS

A agência brasileira de vigilância sanitária estabelece uma classificação para os produtos cosméticos (higiene pessoal, cosméticos e perfumes) em dois graus diferentes: grau 1, que inclui produtos caracterizados por propriedades básicas ou elementares, cuja comprovação de eficácia/segurança não seja inicialmente necessária e não requeiram informações detalhadas quanto ao modo de uso e restrições; e grau 2, que possuem indicações específicas, cujas características exigem comprovação de segurança e/ou eficácia, bem como informações e cuidados, modo de uso e restrições <sup>13</sup>.

Nos Estados Unidos não se exige que produtos e ingredientes cosméticos, com exceção dos aditivos coloridos, tenham a aprovação do FDA antes de serem comercializados. Todavia, existem leis e regulamentos que se aplicam aos cosméticos. As duas leis mais relevantes neste âmbito são a *Federal Food, Drug, and Cosmetic act* (FD&C Act) e a *Fair Packaging and Labeling Act* (FPLA). O FDA regula os cosméticos sob a autoridade dessas leis <sup>14</sup>.

Apesar do uso dos parabenos como conservantes de cosméticos ser permitido tanto pela ANVISA quanto pelo FDA e Comissão Europeia, dentro da faixa de concentração permitida por essas agências, existe uma controvérsia mundial sobre a segurança desses ingredientes para a saúde humana.

Atualmente, a maioria dos produtos cosméticos inseridos no mercado da Europa se encaixa no escopo das reivindicações de produtos. As reivindicações de produtos também são ferramentas de *marketing* utilizadas pelas empresas de cosméticos a fim de diferenciar seus produtos dos concorrentes, podendo assim contribuir para o funcionamento do mercado interno. Essas reivindicações devem atender corretamente seus objetivos e para isso é importante garantir a veracidade das informações fornecidas aos consumidores com o intuito de não induzi-los a erro, considerando o contexto e

qualquer tipo de ferramentas de *marketing* por meio das quais tais reivindicações são mostradas <sup>15</sup>.

Entretanto, membros da comissão europeia levantaram a questão de o critério “justiça” ser violado pelo ato de denegrir ingredientes autorizados, a exemplo das reivindicações que incluem produtos cosméticos “isento de parabeno”. Em um monitoramento realizado por esta comissão, cerca de 20% dos produtos reivindicavam o termo “livre de” e muitos deles eram “livre de parabenos”. No entanto, considerou-se o uso desse tipo de termo contrário ao critério de “justiça” por desonrar ingredientes legalmente autorizados, como é o caso dos parabenos. Por outro lado, membros da comissão declararam que os pedidos relativos à ausência de ingredientes como álcool, óleos essenciais ou sabão foram considerados compatíveis, pois é importante que o consumidor tenha o direito de optar por evitar esses ingredientes por razões específicas como religião ou alergias <sup>15</sup>.

Em documento técnico sobre alegações cosméticas preparado por um subgrupo de estudos e acordado pelo Grupo de Estudos em Cosméticos da Europa, consta como utilizar as reivindicações para os produtos cosméticos. O documento contém critérios relevantes incluindo conformidade legal, veracidade, suporte de evidência, honestidade, equidade e tomada de decisão informada. Em um trecho do documento os parabenos são citados, de modo que se essas substâncias estiverem de acordo com o regulamento podem ser utilizadas nos produtos cosméticos. Este documento não foi elaborado pela comissão europeia, portanto as visões expressas não são legalmente obrigatórias, sendo que a comissão europeia continua um trabalho sujeito a modificações. Todavia, o conteúdo deste documento teve sua aplicação a partir de 01 de julho de 2019. Esses critérios de “isenção de reclamações” podem fornecer uma proteção adequada e suficiente de consumidores e profissionais contra reivindicações enganosas <sup>16</sup>.

A Associação Brasileira de Cosmetologia relata que os “*claims*” (reivindicações) de cosméticos “*free-from*” ou “livre de” estão em voga. Contudo, essa tendência é predominantemente baseada em reivindicações de *marketing*, e não em cuidados de segurança cientificamente comprovada <sup>12</sup>.

## 3.2 CONSERVANTES

Os conservantes correspondem às substâncias adicionadas como ingredientes aos produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes com a finalidade de inibir o crescimento de micro-organismos durante a fabricação e estocagem, ou para conservar os produtos da contaminação durante o seu uso. Portanto, os conservantes possuem a finalidade de aumentar a vida útil dos produtos <sup>5</sup>.

Foi elaborada uma lista com diversas substâncias que podem atuar como conservantes de cosméticos com a devida permissão da ANVISA, entre essas ésteres de metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila e fenila. Portanto, os parabenos fazem parte dos ésteres de alquil de ácido para-hidroxibenzóico e são classificados conforme sua estrutura química. Estas substâncias podem ser utilizadas como conservantes em produtos cosméticos dentro da seguinte concentração estabelecida: ácido 4-hidroxibenzóico (seus sais e ésteres), 0,4% (expresso como ácido) individual ou 0,8% (expresso como ácido) para misturas de sais ou ésteres <sup>5</sup>.

Contudo, devido à alta eficiência dos parabenos, suas concentrações nas formulações freqüentemente não ultrapassam 0,3% individualmente, 0,3% de metilparabeno e 0,1% de propilparabeno no sistema conservante mais corriqueiro <sup>3</sup>.

Existem critérios de controle microbiológico preconizados pela ANVISA para garantir a segurança aos produtos consumidos pela população brasileira, incluindo os cosméticos. Esses critérios constituem limites de aceitabilidade para micro-organismos definidos em legislação <sup>17</sup>.

Cosméticos são considerados produtos não estéreis, de modo que são aceitos limites de contagem total de micro-organismos até 100 unidades formadoras de colônias (UFC)/mL e ausência de patogênicos. O sistema conservante de uma formulação deve garantir esses limites de aceitabilidade mesmo durante a exposição do cosmético aos fatores ambientais pelo o uso do consumidor. O regulamento atual sobre os critérios de controle microbiológico está definido na resolução 481, de 23 de setembro de 1999, conforme o Quadro 1, descrito abaixo. Por ser considerado antigo pela agência se faz

necessária a atualização considerando os avanços na elaboração dos produtos de higiene, cosméticos e perfumes, semelhantemente com os estudos a respeito da microbiologia <sup>17</sup>.

QUADRO 1 - PARÂMETROS DE CONTROLE MICROBIOLÓGICO PARA OS PRODUTOS DE HIGIENE PESSOAL, COSMÉTICOS E PERFUMES

	ÁREA DE APLICAÇÃO E FAIXA ETÁRIA	LIMITES DE ACEITABILIDADE
<b>TIPO - I</b>	Produtos para uso infantil; Produtos para área dos olhos; Produtos que entram em contato com mucosa;	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Contagem de micro-organismos mesófilos totais aeróbios, não mais que 10<sup>2</sup> UFC/g ou ml Limite máximo: 5 x 10<sup>2</sup> UFC/g ou ml;</li> <li>b. Ausência de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> em 1g ou 1ml;</li> <li>c. Ausência de <i>Staphylococcus aureus</i> em 1g ou 1ml;</li> <li>d. Ausência de Coliformes totais e fecais;</li> </ul>
<b>TIPO - II</b>	Demais produtos cosméticos susceptíveis à contaminação microbiológica	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Contagem de micro-organismos mesófilos totais aeróbios, não mais que 10<sup>3</sup> UFC/g ou ml; Limite máximo: 5 x 10<sup>2</sup> UFC/g ou ml;</li> <li>b. Ausência de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> em 1g ou 1ml;</li> <li>c. Ausência de <i>Staphylococcus aureus</i> em 1g ou 1ml;</li> <li>d. Ausência de Coliformes totais e fecais em 1g ou 1ml;</li> <li>e. Ausência de Clostrídios sulfito redutores em 1g (exclusivamente para talcos).</li> </ul>

FONTE: Adaptado: RESOLUÇÃO – RES N° 481, DE 23 DE SETEMBRO DE 1999 <sup>17</sup>

Lundov, em seu estudo, descreve que os gêneros *Pseudomonas* e *Staphylococcus* são frequentemente encontrados em cosméticos contaminados devido à sua capacidade de multiplicação em diversos substratos diferentes. Ademais, bolores e leveduras, como *Aspergillus spp.* e *Candida spp.*, também são comumente encontrados em produtos cosméticos contaminados <sup>18</sup>.

O teste desafio do sistema conservante, também conhecido como *Challenge Test*, ou teste de eficácia antimicrobiana, consiste na contaminação proposital e exagerada do cosmético com micro-organismos específicos e avaliação da amostra em intervalos de tempo definidos, com o propósito de avaliar a descontaminação do cosmético pelo conservante <sup>19</sup>. O *The Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association* (CTFA) estabeleceu critérios de aceitabilidade que determinam que um produto pode ser aprovado no teste de preservação se a redução de bactérias vegetativas for maior que 99,9% e a de fungos maior que 90%, dentro de um prazo de sete dias <sup>20</sup>.

Os conservantes utilizados devem estar em conformidade com o estabelecido na RDC nº29 de 01 de junho de 2012. O teste é realizado em no mínimo duas fases: a primeira, após a definição da fórmula do produto; e a segunda, após o término do teste de estabilidade e ou compatibilidade da formulação com o material de acondicionamento. O crescimento de micro-organismos deve ser controlado durante o período de validade do produto para não trazer riscos à saúde do consumidor, principalmente quando se trata de agentes patogênicos. Por esse motivo os fabricantes devem enviar dados microbiológicos à ANVISA conforme a norma vigente. Os métodos de análise estão descritos em farmacopeias, Guia ABC de Microbiologia, Guideline do CTFA, entre outros <sup>19; 5</sup>.

### 3.2.1 Parabenos (hidroxibenzoatos; ácido para-hidroxibenzóico )

Os parabenos foram utilizados como agentes antibacterianos e antifúngicos pela primeira vez em meados de 1920 e pouco tempo depois foram inseridos como conservantes de medicamentos, alimentos e cosméticos <sup>3</sup>.

Dentre os conservantes mais comuns em formulações cosméticas e farmacêuticas estão os ésteres de alquil de ácido para-hidroxibenzóico, classificados como metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno e benzilparabeno (este último proibido no novo Painel de Especialistas CIR por ser considerado não seguro). Todavia, segundo o Painel de Especialista CIR,

atualmente, são conhecidos 21 tipos de parabenos, conforme demonstrado no Quadro 2 <sup>4</sup>.

QUADRO 2 - OS 21 TIPOS DE PARABENOS NA AVALIAÇÃO ATUAL

Benzilparabeno**	Propilparabeno de potássio*
Butilparabeno	Propilparabeno
Parabeno de cálcio*	Butilparabeno de sódio
Etilparabeno	Etilparabeno de sódio
Isobutilparabeno	Isobutilparabeno de sódio
Isopropilparabeno	Isopropilparabeno de sódio *
Metilparabeno	Metilparabeno de sódio
Butilparabeno de potássio *	Parabeno de sódio *
Etilparabeno de potássio *	Propilparabeno de sódio
Metilparabeno de potássio *	Ácido 1-hidroxibenzóico *
Parabeno de potássio	

FONTE: Adaptado de PAINEL CIR (2019) <sup>4</sup>

LEGENDA: \*Não relatado como sendo de uso contínuo; \*\*Não seguro

Esses componentes são amplamente utilizados como conservantes antimicrobianos não só em cosméticos como também em fármacos, alimentos e bebidas, uma vez que possuem baixo custo e consideravelmente baixa toxicidade <sup>4; 6</sup>. Portanto, segundo o FDA, do Departamento de Saúde e Serviços Humanos do governo dos EUA, os parabenos mais comumente utilizados como conservantes são metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno e butilparabeno.

De acordo com o FDA os rótulos contendo as substâncias que compõem os produtos geralmente listam mais de um parabeno na mesma formulação. Além disso, os parabenos são regularmente usados em combinação com outros tipos de conservantes para melhor proteger o produto contra uma ampla variedade de micro-organismos. Os cosméticos que podem conter parabenos em sua formulação incluem maquiagem, hidratantes, produtos para cabelos e produtos para barbear, entre outros. Algumas marcas de desodorantes atualmente não contêm parabenos <sup>14</sup>.

No Brasil, o assunto relativo à concentração de parabenos como conservantes em cosméticos sofre um controle, de modo que a quantidade presente nos cosméticos é bastante rígida. A RDC nº29 de 01 de junho de 2012 da ANVISA regulamenta que a concentração máxima permitida do uso de parabenos individual é de 0,4% e para mistura de sais ou ésteres é de 0,8% <sup>5</sup>.

### 3.2.1.1 Definição e função dos parabenos

De acordo com o *Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook*, os ingredientes que compõem o grupo dos principais parabenos são primeiramente relatados para funcionar em cosméticos como conservantes, e posteriormente como ingredientes de fragrância, como demonstrado no Quadro 3, a seguir <sup>4</sup>:

QUADRO 3 - DEFINIÇÃO E FUNÇÃO DOS PARABENOS

PARABENO	DEFINIÇÃO	FUNÇÃO
Metilparabeno	Éster do álcool metílico e do ácido 4-hidroxibenzóico.	Conservantes, Ingrediente de fragrância.
Etilparabeno	Éster do álcool etílico e do ácido 4-hidroxibenzóico.	
Propilparabeno	Éster do álcool n-propílico e do ácido 4-hidroxibenzóico.	
Butilparabeno	Éster do álcool butílico e do ácido 4-hidroxibenzóico.	

FONTE: Adaptado de CIR (2019) <sup>4</sup>

### 3.2.1.2 Eficácia dos parabenos como conservantes de cosméticos

Embora os parabenos sejam amplamente utilizados como conservantes de cosméticos, o mecanismo de ação desses biocidas ainda é desconhecido. A possibilidade é que o mecanismo de ação tenha relação com a síntese de DNA e RNA, sobre enzimas-chave ATPases e fosfotransferases <sup>21</sup>. Soni sugere que a chave do mecanismo de ação seja sobre a membrana e processos mitocondriais, por meio de efeitos inibitórios sobre o transporte pela membrana dos micro-organismos <sup>3</sup>.

Acerca da atividade antimicrobiana dos parabenos, sabe-se que ocorre o aumento desta com o aumento da cadeia alquil do grupo éster, contudo, o uso de ésteres com menor cadeia torna-se mais comum devido à alta solubilidade em água. Para uma atividade antimicrobiana aprimorada, recomenda-se o sinergismo da combinação de dois hidroxibenzoatos de cadeia alquil curta. Portanto, em mistura os parabenos são mais efetivos <sup>22</sup>.

Combinações de metilparabeno e propilparabeno são adicionadas a formulações aquosas em virtude de seus alegados efeitos sinérgicos <sup>23</sup>. Turakka e colaboradores estudaram a eficácia antimicrobiana do metilparabeno isolado comparado a uma mistura de metilparabeno e propilparabeno em creme, obtendo como resultado a maior eficácia desta última. <sup>24</sup>.

Dungore relatou o metilparabeno agindo sinergicamente com a norfloxacina contra a bactéria *Escherichia coli* <sup>3</sup>. Em outro estudo, Scalzo mostrou que um polímero hidrofílico (Carbopol), amplamente empregado em muitas formulações, exerce sinergismo na atividade antimicrobiana de metilparabeno contra *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* <sup>25</sup>.

De forma geral, os parabenos são mais ativos contra fungos do que contra bactérias <sup>26</sup>. Porém, apresentam propriedades antibacterianas principalmente contra bactérias gram-positivas, com um amplo espectro de ação <sup>3;6</sup>.

Para o FDA não há regras especiais aplicadas exclusivamente aos conservantes de cosméticos. A lei trata conservantes de cosméticos da mesma forma que outros ingredientes que compõem o produto. Isso significa que os cosméticos devem ser seguros para os consumidores quando usados de

acordo com as instruções no rótulo ou da forma rotineira, e devem ser rotulados adequadamente <sup>27</sup>.

### 3.2.2 Segurança do uso de parabenos

Os impactos sobre a saúde humana do uso de produtos cosméticos que contenham parabenos na formulação consistem em tema polêmico e preocupam alguns consumidores.

Em 2004, Harvey publicou um estudo correlacionando o desenvolvimento de câncer de mama com os parabenos, e a partir daí o assunto se tornou questionável <sup>28</sup>. Em contrapartida, a *American Cancer Society* (ACS) se posicionou a respeito do estudo de Harvey dizendo que os pesquisadores procuraram apenas a presença de parabenos em amostras de câncer de mama <sup>29</sup>. O estudo não mostrou que os parabenos causaram ou contribuíram para o desenvolvimento do câncer de mama, apenas mostrou que eles foram utilizados pela população estudada. Isto significa que a segurança do uso desses conservantes ainda não está bem estabelecida e não existem provas decisivas que possam relacionar os parabenos com o desenvolvimento de câncer.

Embora os parabenos atuem como disruptores ou desreguladores endócrinos e apresentem fracas propriedades semelhantes ao estrogênio, de acordo com a Sociedade Americana de Câncer, as quantidades desse hormônio produzidas pelo organismo são centenas a milhares de vezes maiores. Ademais, os estrógenos naturais (ou aqueles tomados como reposição hormonal) têm probabilidade muito maior de cumprir um papel no desenvolvimento do câncer de mama quando comparados aos parabenos utilizados nas concentrações recomendadas <sup>29</sup>.

Segundo Calafat (2010), ao analisar amostras de urina de um grupo populacional americano, foi constatado que 92% dos indivíduos avaliados apresentaram metilparabeno e propilparabeno na urina, enquanto 50% dos indivíduos testados apresentaram etilparabeno e butilparabeno, comprovando que a maioria das pessoas é exposta a essas substâncias. As concentrações de parabenos obtidas nas amostragens podem ter correlação com o consumo

de alimentos ou com a utilização diária de produtos farmacêuticos e de cuidados pessoais <sup>30</sup>.

Ainda que não haja riscos claros para a saúde relativos ao uso de parabenos, as pessoas preocupadas com a exposição a essas substâncias podem evitar produtos que as contenham, até mesmo porque todo produto cosmético deve listar em seu rótulo o rol das substâncias contidas em sua formulação <sup>29</sup>.

De forma geral, os cosméticos podem ser utilizados diariamente e por um longo período. Para tanto, a segurança desses produtos deve ser garantida, já que exposição a quantidade de diversos componentes cosméticos pode causar reações indesejadas no consumidor, podendo ser ocasionada em especial pela presença de determinadas substâncias na formulação <sup>31</sup>.

Um estudo publicado em 2005 aponta que o uso dos parabenos em produtos cosméticos pode causar alergias cutâneas <sup>7</sup>. Em contrapartida, em estudo observacional retrospectivo publicado em 2015 realizado em 69.487 indivíduos com suspeita de dermatite alérgica de contato, apenas 1% da população obteve reações positivas aos parabenos. Sendo assim, o autor conclui a sensibilização a parabenos como sendo rara <sup>8</sup>.

O FDA pode agir contra um produto cosmético no mercado que não esteja em conformidade com a legislação vigente. No entanto, para ter uma ação contrária a um cosmético por motivos de segurança, é necessário ter informações científicas confiáveis que mostrem que o produto é nocivo se os consumidores usarem de acordo com as instruções no rótulo ou da maneira habitual <sup>32</sup>.

A respeito dos parabenos, os cientistas do FDA continuam revisando estudos publicados sobre a segurança do seu uso em cosméticos. No momento, não existem informações que mostrem que os parabenos usados em cosméticos afetam a saúde humana. Se o FDA determinar que exista algum risco à saúde, o órgão irá aconselhar o setor responsável bem como o público, e considerar as escolhas legais sob a autoridade da FD&C Act, a fim de proteger a saúde e o bem estar dos consumidores. Segundo a Lei Federal FD&C act, produtos e ingredientes cosméticos, exceto aditivos para cores, não necessitam da aprovação do FDA antes de serem comercializados nos EUA <sup>32</sup>.

### 3.3 DERMATITE ALÉRGICA DE CONTATO (DAC)

A dermatite de contato (DAC) é uma dermatose inflamatória de etiologia exógena, frequente em países industrializados e considerada uma das doenças ocupacionais mais comuns<sup>9; 10; 33</sup>. Sua causa se dá por meio de agentes externos que desencadeiam reação inflamatória em contato com a pele. Clinicamente, de forma mais freqüente a dermatite de contato se manifesta como eczema<sup>9</sup>.

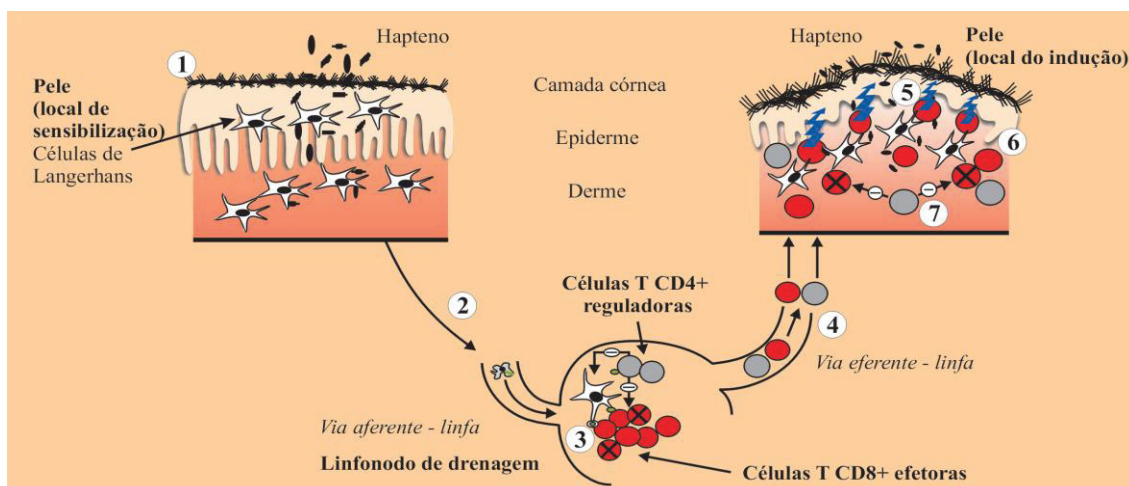
A pele, sendo a barreira mais externa do corpo humano, é a primeira a ter contato com fatores químicos e físicos oriundos do meio ambiente<sup>34</sup>. Os agentes externos que podem desencadear a dermatite de contato, presentes em formulações de uso tópico, incluem tanto o princípio ativo quanto outros ingredientes (conservantes, acidulantes, emulsificantes), os quais podem ser encontrados também em formulações cosméticas<sup>35</sup>.

A DAC, também chamada de hipersensibilidade de contato (HSC), corresponde a uma reação inflamatória cutânea mediada por células T resultante de repetidos contatos da pele com substâncias químicas não proteicas, denominadas haptenos<sup>10; 36</sup>. Portanto, o início da DAC é gerado pela aplicação tópica de haptenos sensibilizantes na pele<sup>34</sup>.

O aspecto clínico da DAC pode variar conforme a região do corpo acometida e a duração do quadro. A fase inicial é caracterizada por eczema agudo (eritema, edema, pápulas, vesículas) e até bolhas, conforme a intensidade da resposta alérgica. O eritema e edema são características prevalentes em regiões como pálpebras e genitais. A presença de secreções e crostas pode ser vista nas erupções subagudas. Lesões crônicas correspondem a liquenificação, descamação e, eventualmente, fissuras. O principal sintoma é o prurido<sup>9</sup>.

De acordo com Hennino<sup>34</sup> duas fases dissociadas têmoro-espacialmente são geralmente essenciais para atingir uma reação de DAC máxima: as fases de sensibilização (via aferente) e de provocação (via eferente) como demonstrado na Figura 1.

FIGURA 1 - FISIOPATOLOGIA DA DERMATITE DE CONTATO ALÉRGICA



FONTE: HENNINO et al. (2005) <sup>34</sup>

**LEGENDA: Fase de sensibilização (fase aferente):** (1) Os haptenos penetram na epiderme (2) e são captados pelas células epidérmicas incluindo as CD que migram para os linfonodos de drenagem, (3) onde apresentam peptídeos conjugados a haptenos às células T CD8+ efetoras e às T CD4+ reguladoras negativas. (4) Precursoros de células T específicas expandem-se clonalmente nos linfonodos de drenagem, recirculam pelo sangue e migram aos tecidos, inclusive a pele. **Fase de provocação (fase eferente):** (5) Quando o mesmo hapteno é aplicado sobre a pele, ele é captado pelas células epidérmicas, inclusive as CD e os queratinócitos, (6) que apresentam peptídeos conjugados a haptenos a células T específicas. A ativação de CD8+ induz a apoptose dos queratinócitos e a produção de citocinas e quimiocinas pelas células cutâneas, (7) o que leva ao recrutamento de leucócitos do sangue para a pele. As células T CD4+ podem bloquear a ativação/expansão dos efetores CD8+ nos linfonodos durante a sensibilização, e na pele durante a fase de provocação da DAC.

### 3.3.1 Fase de sensibilização ou Via aferente da DAC

Na fase de sensibilização, ou via aferente, a substância química (hapteno) quando entra em contato com a pele é considerada o agente desencadeante da DAC. Os haptenos são substâncias de baixo peso molecular e penetram no extrato córneo exercendo uma reação com os constituintes do sistema imunológico. Essas substâncias geram ligações covalentes com proteínas da pele, resultando em um conjugado hapteno-proteína (antígeno), o qual se liga a glicoproteínas da membrana plasmática das células de Langerhans. Os genes HLA-DR dão a especificidade ao transportador proteico (glicoproteína). Para que a sensibilização de contato ocorra, o hapteno deve permanecer na pele de 18 a 24 horas. Por conseguinte, as células de Langerhans (CL) localizadas na camada suprabasal da epiderme são apresentadoras de antígeno. A presença do complexo antígeno-células de Langerhans nos vasos linfáticos pode ser observada de duas a quatro horas

após o contato da pele com o antígeno. Em um período aproximado de cinco horas, os antígenos estão presentes nas áreas das células T dependentes dos linfonodos <sup>9</sup>.

O antígeno ligado à célula de Langerhans conecta-se com o Linfócito T (LT) helper (CD4+). O receptor da célula T é uma proteína de superfície CD4 ligada ao receptor de antígeno específico. Esta união antígeno-LT acontece no glânglio linfático regional, com o aumento de LT contra o antígeno. A interleucina-6 (IL-6) e o fator transformador de crescimento (TGF- $\beta$ ), produzidos pelas células de Langerhans, regulam a apresentação do antígeno pelas células de Langerhans às células T. Um grupo de células T se distingue em células de memória; outros se tornam LT efetores que circulam, pelo sangue, em todo corpo, disseminando a sensibilidade de contato. O tempo mínimo de conclusão da via aferente é de quatro a cinco dias <sup>37</sup>.

### 3.3.2 Fase de provocação ou Via eferente da DAC

A fase de provocação ou via eferente acontece algumas horas depois do contato subsequente da pele com o mesmo hapteno, que irá induzir a produção de quimiocinas, ativar células endoteliais e mastócitos, e a infiltração de neutrófilos, todos fundamentais para o recrutamento de células T específicas. As células T se comunicam com as células da pele que apresentam o antígeno e portam o hapteno. As células T CD8+ citotóxicas ativadas produzem citocinas tipo 1 (IFN $\gamma$ ) e induzem a ativação de células da pele e a morte programada dos queratinócitos, ocasionando o aumento da inflamação cutânea por meio da produção de um conjunto de citocinas e quimiocinas, as quais permitem o recrutamento de um infiltrado celular polimorfo característico de DAC. Esta fase de indução da DAC se estende por 72 horas em humanos. A reação inflamatória permanece por vários dias e diminui progressivamente mediante mecanismos de regulação negativa fisiológicos <sup>34</sup>.

### 3.3.3 Fase de resolução da DAC

A fase de resolução é considerada a terceira etapa do mecanismo imunológico da DAC e corresponde ao encerramento da reação inflamatória. Aproximadamente 48 horas depois do estímulo antigênico ocorre degranulação de mastócitos coincidindo com o início da queda da resposta imunológica. Isso sugere que a histamina liberada, agindo sobre as células T CD8 (células supressoras), esteja envolvida na fase de resolução da DAC. Além disso, a liberação de heparinase pelos linfócitos T age na produção de TNF $\alpha$ . Sendo assim, várias células que liberam elementos responsáveis pelo início da reação imunológica podem, também, a partir de uma etapa subsequente, iniciar a produção de outros fatores responsáveis pela resolução da resposta alérgica<sup>9</sup>;  
37.

### 3.3.4 Diagnóstico da DAC

O diagnóstico da DAC é realizado por meio de três etapas importantes, demonstradas no Quadro 4.

QUADRO 4 - DIAGNÓSTICO DA DERMATITE ALÉRGICA DE CONTATO

História clínica detalhada	Tempo de aparecimento das lesões (que é variável de acordo com o tipo de dermatose), o número de surtos apresentados, histórias anteriores relacionadas, atividades profissionais, outras atividades habituais e contato com substâncias químicas
Quadro clínico	Eczema agudo, subagudo ou crônico
Exame histopatológico	Indicado para auxiliar no diagnóstico diferencial de dermatoses não eczematosas

FONTE: DUARTE et al. (2000)<sup>9</sup>

Os testes de contato ou testes epicutâneos foram apresentados, como ferramenta diagnóstica, no final do século XIX, tendo sido aprimorados desde a sua introdução. Os testes são utilizados para investigar e diagnosticar dermatites de contato em diferentes partes do mundo. No entanto, a função do

teste de contato é produzir, de forma controlada, a via eferente (fase de provocação) e, desta maneira, determinar o agente etiológico da dermatite <sup>11</sup>.

Os testes de contato são úteis na identificação de substâncias às quais o indivíduo é alérgico. Todavia, deve ser interpretado com cautela, pois substâncias testadas, ainda que positivas, podem não ter relação com o problema atual, e a substância envolvida pode não ter sido testada. Outra possibilidade é que os componentes do teste possam ter perdido, por qualquer motivo, o padrão <sup>38</sup>.

Grupos internacionais de pesquisa estudam a incidência das dermatites de contato e mostram dados relevantes sobre novos alérgenos. Esses grupos têm contribuído para o estabelecimento de substâncias e conjuntos padronizados para os testes epicutâneos. Nos Estados Unidos, o *North American Contact Dermatitis Research Group* (NACDRG), e na Europa, o *International Contact Dermatitis Research Group* (ICDRG) estudam as principais substâncias que causam a dermatite de contato. No Brasil, desde 1996, o Grupo Brasileiro de Estudo em Dermatite de Contato (GBEDC) tem avaliado o predomínio de substâncias que causam este quadro e determinou as substâncias da bateria padrão de alérgenos. Atualmente, tem-se 22 elementos presentes em testes internacionais, acrescidos de mais oito substâncias relacionadas com medicamentos tópicos e de uso frequente no nosso meio, totalizando 30 substâncias, conforme o Quadro 5 <sup>11</sup>.

QUADRO 5 – SUBSTÂNCIAS DA BATERIA PADRÃO DE ALÉRGENOS

Antraquinona	Hidroquinona	Ppd-mix
Bálsamo do peru	Irgasan	Prometazina
Benzocaína	Kathon cg	Propilenoglicol
Bicromato de potássio	Lanolina	Quaternium 15
Butil fenol p-terciário	Mercaptobenzotiazol	Quinolina mix
Carbamix	Neomicina	Resina-epóxi
Cloreto de cobalto	Nitrofurazona	Sulfato de níquel
Colofônia	Parabenos	Terebintina
Etilenodiamina	Parafenilenodiamina	Timerosol
Formaldeído	Perfume-mix	Tiuram-mix

FONTE: Adaptado de LAZZARINI; DUARTE; FERREIRA (2013) <sup>11</sup>

Esta bateria padrão é aplicada em todo paciente com suspeita de dermatite de contato. Por vezes, dependendo da ocupação ou das atividades de lazer do indivíduo, é possível adicionar elementos ao teste, desde que corretamente manipulados e diluídos <sup>38</sup>.

Os testes de contato devem ser aplicados no dorso alto, por apresentar uma área maior, facilitando a adição de diversas substâncias. Outra região que pode ser utilizada para o teste é a porção superior dos braços e, esporadicamente, a porção superior das coxas. A retirada dos testes é feita após 48 horas da aplicação, em um local com boas condições de iluminação fazendo o uso de placas específicas para o tipo de contensor empregado, com orifícios correspondentes ao local dos alérgenos. É importante marcar com canetas de tinta definitiva, permitindo futuras leituras. Após a realização da leitura os resultados positivos e sua intensidade devem ser anotados em uma ficha apropriada ou no prontuário do paciente. O paciente deverá retornar ao local de atendimento para nova leitura entre 72-96 horas após a aplicação dos testes, pois a reação de sensibilização pode ocorrer até mais de 72 horas após o contato. Além disso, testes positivos em 48 horas podem tornar-se negativos em 72-96 horas, significando apenas irritação local pela oclusão do teste. Por meio de critérios morfológicos, recomendados pelo ICDRG e adotado no Brasil, é que a resposta do teste é avaliada. Estes critérios são mostrados no Quadro 6 <sup>11</sup>.

QUADRO 6 - POSSÍVEIS RESPOSTAS AO TESTE DE CONTATO, DE ACORDO COM O ICDRG

<b>?+</b>	<b>Duvidoso</b>
<b>+</b>	Reação leve; eritema, infiltração e pápulas eventuais
<b>++</b>	Reação forte; eritema, infiltração, pápulas e vesículas
<b>+++</b>	Reação muito forte; eritema intenso, infiltração e vesículas coalescentes
<b>IR</b>	Reação irritante, de vários tipos
<b>NT</b>	Não testado

FONTE: Adaptado de LAZZARINI (2013) <sup>11</sup>

### 3.3.5 Tratamento da DAC

A identificação do agente agressor da DAC é o primeiro passo a ser realizado, a fim de evitá-lo e auxiliar no tratamento mais correto. Para a identificação do alérgeno é necessário realizar o teste de contato <sup>9</sup>.

Os tratamentos incluem a terapia para os sintomas (anti-histamínicos) ou terapia imunossupressiva (corticoides, ciclosporina, etc.) <sup>9</sup>. O tratamento do eczema propriamente dito segue as regras gerais para essa dermatose, como demonstrado no Quadro 7.

QUADRO 7 - TRATAMENTO DA DERMATITE ALÉRGICA DE CONTATO

Eczema agudo	Compressas úmidas com permanganato de potássio de 1:40.000 até 1:60.000, líquido de Burrow ou água de Alibour 1/10 ou 1/20. Corticosteroides tópicos em creme e em casos extensos, por via oral. Prednisona 1mg/kg/dia, por cinco dias, com redução da dose pela metade e manutenção por período que pode variar de 10 a 14 dias. Importante no tratamento da DAC é a manutenção da terapia por no mínimo 10 dias (estudos comprovaram a persistência do alérgeno na pele por vários dias). Anti-histamínicos por via oral são úteis apenas no controle do prurido. Se houver infecção secundária, devem ser prescritos antibióticos, de preferência, por via sistêmica, uma vez que os tópicos são sensibilizantes comuns.
Eczema subagudo	Cremes corticoides e anti-histamínicos de uso sistêmico, se necessário. Corticoides sistêmicos apenas nos casos extensos.
Eczema crônico	Nesse caso, a preferência é pelos corticóides em forma de pomada ou unguento. Em alguns casos empregam-se corticosteroides oclusivos. Se as lesões se apresentarem como líquen simples crônico, fazem-se infiltrações intralesionais com triancinolona.

FONTE: Adaptado de DUARTE (2000) <sup>9</sup>

### 3.4 CLASSIFICAÇÃO PARA O EVENTO CLÍNICO

Segundo Marodin <sup>39</sup> existe uma classificação que deve ser levada em consideração quanto a um evento clínico. A mesma está demonstrada na Tabela 1.

TABELA 1 - CLASSIFICAÇÃO PARA O EVENTO CLÍNICO

Muito comum	$\geq 10\%$
Comum	$\geq 1\%$ e $< 10\%$
Incomum	$\geq 0,1\%$ e $< 1\%$
Raro	$\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$
Muito raro	$< 0,01\%$

Fonte: Adaptado de MARODIN (2009)<sup>39</sup>

### 3.5 REVISÃO SISTEMÁTICA (RS)

A quantidade de informações que dizem respeito à área da saúde tem aumentado consideravelmente nas últimas décadas. No entanto, para que os gestores de saúde tenham acessibilidade a essas informações, foram elaborados estudos de síntese de evidência, como as revisões sistemáticas, que podem ainda ser acompanhadas de análise estatística, como meta-análise <sup>40</sup>. Tais estudos surgiram no âmbito da Medicina Baseada em Evidências (MBE), visando o aumento da qualidade dos serviços de saúde uma vez que contemplam uma análise crítica das evidências disponíveis <sup>41</sup>.

Assim, as revisões sistemáticas têm a proposta de agrupar todas as informações existentes para responder a uma questão de pesquisa específica, usando métodos explícitos e sistemáticos <sup>42</sup>.

Como a revisão sistemática sintetiza os resultados de todos os estudos originais num determinado tema, é habitualmente considerada como evidência de alta qualidade e têm se tornado cada vez mais relevante. Desde 1989 tem havido um aumento do uso da revisão sistemática como metodologia de investigação, assim sendo, torna-se importante esclarecer as particularidades deste tipo de estudo. A revisão sistemática apresenta diversas vantagens em

relação à revisão narrativa tradicional. A revisão narrativa, não sistemática, é geralmente mais rápida e fácil de executar, mas é subjetiva, portanto, propensa a um maior número de vieses e erros. Este tipo de revisão não descreve o processo de pesquisa da literatura, a seleção dos artigos ou a avaliação da qualidade dos estudos. Costuma ser parcial, representando a visão dos autores sobre o tema. Em contrapartida, a RS é reprodutível e tende a ser imparcial. Visa reduzir o viés através do uso de métodos explícitos para realizar uma pesquisa bibliográfica abrangente e avaliar criticamente os estudos individuais

43.

Resumidamente, as revisões sistemáticas são úteis na avaliação de um conjunto de dados simultaneamente, correspondendo a um método progressista, sistemático, para obtenção de provas científicas relativas à saúde, fundamentando propostas de melhoria acerca de prevenção, diagnóstico, tratamento e reabilitação<sup>44; 45</sup>.

Destarte, hierarquicamente as revisões sistemáticas ocuparam por muitos anos o topo da pirâmide das evidências. Contudo, após ponderações a respeito da transitividade entre estudos primários e da qualidade das revisões sistemáticas, foi proposta a revisão da representação desta hierarquia na forma de pirâmide, conforme mostrado na Figura 2.

Algumas etapas, descritas abaixo, devem ser seguidas para a elaboração de uma revisão sistemática<sup>43; 47</sup>.

Construção do protocolo: assegura que a pesquisa será elaborada cuidadosamente. O protocolo é composto de alguns componentes importantes, tais como a pergunta da revisão, os critérios de inclusão, as estratégias de busca, de que forma as pesquisas serão avaliadas criticamente, a coleta e síntese dos dados.

Definição da pergunta: a definição da pergunta é uma tarefa extremamente importante na elaboração da revisão sistemática, proporciona a direção para a execução de todo o processo.

Busca dos estudos: uma busca ampla, com o mínimo de viés possível, diferencia a revisão de literatura tradicional (revisão narrativa) da revisão sistemática. A busca recupera artigos relacionados ao tema proposto, os quais serão selecionados em etapa posterior com base na pergunta de pesquisa.

Seleção dos estudos: checagem de todos os estudos selecionados por mais de um revisor independente, e em caso de discordância um terceiro revisor era contatado, determinando critérios de exclusão e inclusão.

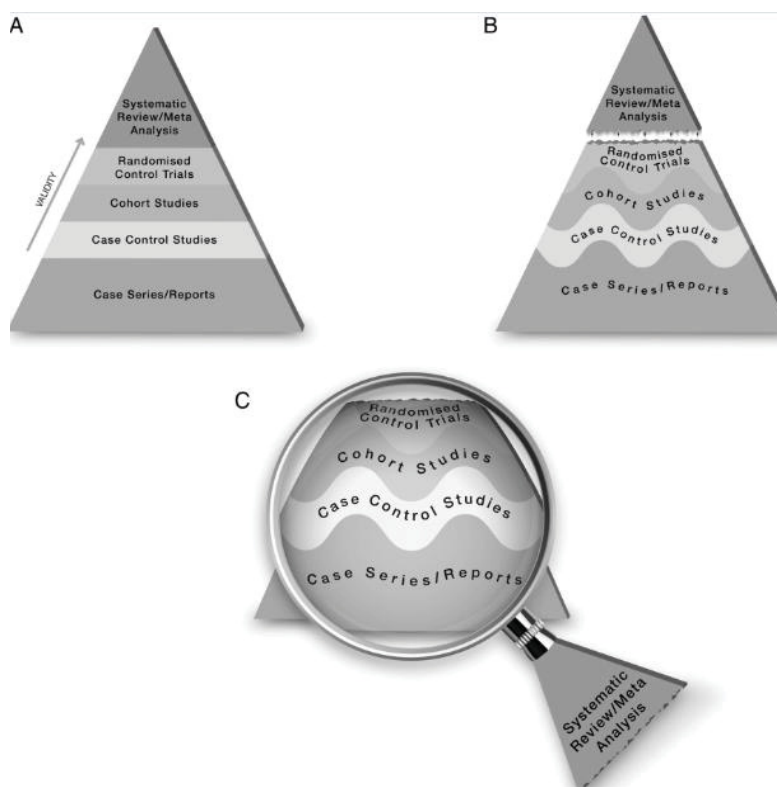
Avaliação crítica dos estudos: todos os estudos selecionados são avaliados com rigor metodológico, com o propósito de conferir se os métodos e resultados das pesquisas primárias são suficientemente válidos para serem considerados. Etapa realizada por mais de um revisor independente e em caso de discordância um terceiro revisor era contatado.

Coleta dos dados: todos os dados relevantes dos estudos selecionados serão coletados. A coleta está relacionada com a pergunta determinada no início do processo. Etapa realizada por mais de um revisor independente e em caso de discordância um terceiro revisor era contatado.

Síntese dos dados: pode ser qualitativa, quando os autores geralmente reportam os resultados na forma de texto contemplando as principais conclusões dos estudos incluídos; ou quantitativa, realizada por meio da meta-análise, de modo que o revisor estima os desfechos da intervenção investigada obtendo resultados estatísticos.

Os principais recursos do protocolo de revisão são registrados e mantidos como um registro permanente. O PROSPERO objetiva fornecer uma lista abrangente de protocolos de revisões sistemáticas para ajudar a evitar duplicação e reduzir a oportunidade de viés de relatório, permitindo a comparação da revisão concluída com o que foi planejado no protocolo. Esse banco de dados é financiado pelo *National Institute for Health Research* (NIHR). O número de registro da revisão sistemática se torna relevante por fornecer transparência no processo de revisão, auxiliando a combater o viés de publicação, promovendo o registro efetivo de revisões prospectivamente registradas, independentemente de elas serem publicadas ou não <sup>48</sup>.

FIGURA 2 - A NOVA PIRÂMIDE PROPOSTA DE MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS



FONTE: Traduzido de MURAD et al. (2016) <sup>46</sup>

LEGENDA: (A) Pirâmide tradicional. (B) Revisão da pirâmide: (1) as linhas que separam os desenhos do estudo ficam onduladas (classificação das recomendações, desenvolvimento e avaliação), (2) as revisões sistemáticas são “cortadas” na pirâmide. (C) A pirâmide revisada: revisão sistemática é uma lente através da qual as evidências são vistas/aplicadas.

### 3.5.1 Avaliação da qualidade metodológica

Fator relevante nos estudos de revisões sistemáticas corresponde à avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés dos estudos incluídos. A *Cochrane Collaboration* propõe ferramentas que podem ser utilizadas nestas questões, permitindo a avaliação de parâmetros como apresentação dos resultados que os autores se propuseram a avaliar, a qualidade e relevância dos desfechos avaliados, a possibilidade de o estudo apresentar outras fontes de viés <sup>42</sup>.

Uma ferramenta comumente utilizada para avaliar a qualidade de estudos observacionais é a *Newcastle Ottawa* <sup>49</sup> (ANEXO 01), a qual possui escalas independentes para estudos de coorte e caso-controle. As escalas

contêm oito itens segmentados em três partes: seleção, comparabilidade, exposição (caso-controle) ou desfecho (coorte). Quando o estudo está de acordo atribui-se uma estrela para cada item, portanto, cada uma das partes poderá obter no máximo quatro estrelas (seleção), duas estrelas (comparabilidade) e três estrelas (exposição ou desfecho). Sendo assim, quanto mais próximo do máximo total de estrelas (8 ou 9) melhor será considerada a qualidade metodológica do estudo.

Para avaliação da qualidade de estudos do tipo relato de caso, , pode-se empregar ferramenta que abrange critérios anteriores de Pierson, critérios de causalidade estabelecidos em 1965 pelo epidemiologista inglês Bradford Hills e modificações da escala *Newcastle Ottawa*, que convergem em oito questões que podem ser separadas em quatro domínios: seleção, apuração, causalidade e relatórios <sup>2</sup>. Essa ferramenta encontra-se no Anexo 2.

### 3.5.2 Meta-análise

A maneira mais elaborada de resumir e divulgar os dados obtidos em revisões sistemáticas é por meio de meta-análise, esse tipo de análise permite que os estudos possam ser analisados globalmente ou por subgrupo, além de permitir a avaliação visual da variação entre os resultados dos estudos incluídos, aumentando a capacidade estatística da RS <sup>50; 51</sup>.

O gráfico típico para exibir os resultados de uma meta-análise é chamado de gráfico de floresta (*forest plot*). A heterogeneidade, que diz respeito a variabilidade que não se deve ao acaso, pode ser medida principalmente pelo cálculo do i-quadrado ( $I^2$ ), que varia de 0 a 100%. Portanto, comumente o resultado é expresso em porcentagem, sendo que inconsistências de até 25% são consideradas baixas, 50% intermediárias e acima de 75% altas. Quanto maior a heterogeneidade, maior o questionamento sobre a validade de combinar resultados <sup>52; 53</sup>.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

A fim de reunir evidências sobre a possível toxicidade cutânea do uso de parabenos como conservantes de cosméticos, foi realizada uma revisão sistemática da literatura. O delineamento da pesquisa foi feito por meio das recomendações da Colaboração Cochrane para revisões sistemáticas descritas em “*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, The Cochrane Collaboration, 2011*”<sup>42</sup>.

Esta revisão sistemática foi submetida à base PROSPERO (número de registro CRD42019135888).

Este estudo foi conduzido por meio de buscas no Pubmed, Scopus e Science Direct. Esta etapa foi complementada por meio de busca manual nas referências dos estudos incluídos e em registros não indexados. Para a busca foram utilizados os seguintes descritores: dermatite (*dermatitis*), parabeno (*paraben*), 4 ácido hidroxibenzoico (*4 Hydroxybenzoic Acids*), toxicidade (*toxicity*), segurança (*safety*) e alergia (*allergy*). Os termos foram combinados por meio dos operadores booleanos “AND” e “OR” (ver APÊNDICE 1 para estratégias de busca completas).

### 4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

O acrônimo “PICOS” foi utilizado como base para estabelecimento dos critérios de elegibilidade dos estudos (P - população, I - intervenção, C – comparador, O - desfechos, do inglês *outcome* e S - desenho do estudo, do inglês *study design*)<sup>42</sup>.

A questão norteadora foi: Existe relação entre o uso de produtos cosméticos contendo parabenos e a incidência de dermatite alérgica de contato?

(P) *Population*: População com a pele saudável ou com suspeita de dermatite alérgica de contato ou outras reações dermatológicas devido ao uso de cosméticos contendo parabenos em sua formulação;

(I) *intervention*: Parabeno em qualquer concentração;

(C) *comparator*: Placebo ou sem comparador;

(O) *outcome*: Dermatite alérgica de contato ou outras reações dermatológicas;

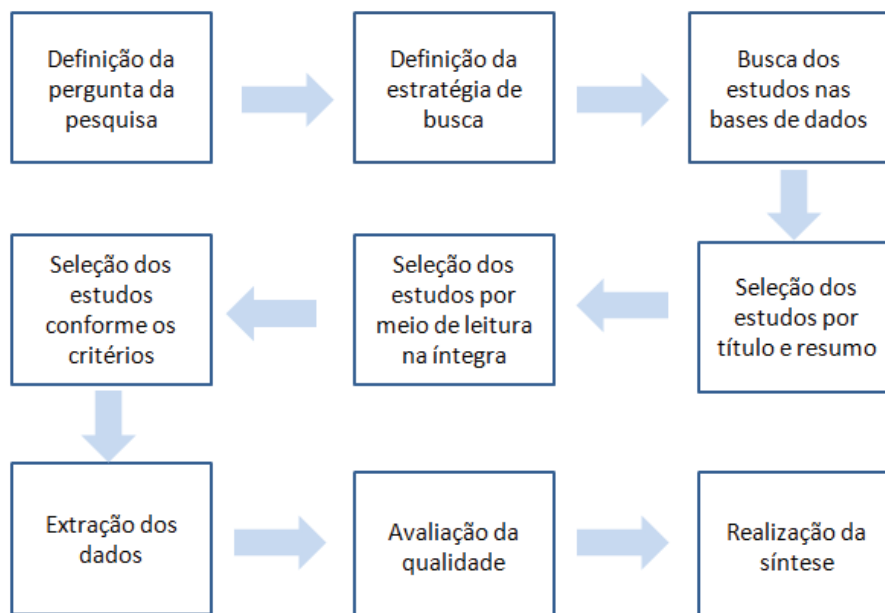
(S) *study design*: Estudos observacionais (transversal, coortes, caso-controle, relatos de caso, séries de caso) e estudos intervencionais (ensaios clínicos randomizados ou quasi experimentais).

#### 4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os estudos não disponíveis na íntegra em nenhuma base de dados e que não foram encontrados após tentativas de contato com os autores foram excluídos, bem como artigos publicados em caracteres não romanos. Estudos conduzidos em pacientes com reações dermatológicas já diagnosticadas também foram excluídos desta revisão sistemática.

Na Figura 3 é possível observar um esquema representativo resumido das etapas do processo para realização da revisão sistemática.

FIGURA 3 - ESQUEMA DAS ETAPAS PARA O DESENVOLVIMENTO DA METODOLOGIA



FONTE: O autor (2019)

Após a busca sistemática nas bases de dados eletrônicas, dois revisores independentes realizaram a leitura dos títulos e resumos dos estudos recuperados (triagem) aplicando os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Após essa etapa foi feita uma reunião de consenso entre os revisores. Quando havia dúvidas o estudo era incluído na fase de elegibilidade, para análise na íntegra. Em seguida, os artigos selecionados na etapa de triagem foram lidos na íntegra pelos revisores (etapa de elegibilidade), novamente de maneira independente, sendo selecionados para extração de dados aqueles que cumprissem com os critérios de inclusão estabelecidos. Outra reunião de consenso foi realizada após essa etapa. Nos consensos, se houvesse discordâncias, um terceiro revisor era consultado, sempre observando os critérios de inclusão e exclusão.

Os artigos que atenderam a todos os critérios foram incluídos para extração de dados, a qual também foi realizada em duplicata por dois revisores independentes com auxílio de planilhas pré-elaboradas no Microsoft Excel®. Foram extraídas informações basais dos estudos (autores, ano de publicação, país), tipo do estudo, número de indivíduos, idade, sexo, tipo de cosmético, tipo de parabeno, porcentagem e características do parabeno, tempo de exposição, tipo de teste, desfecho, resultado e conclusão do autor. Após essa etapa, os revisores realizaram reuniões de consenso junto com a participação de um terceiro revisor para resolução de conflitos e discordâncias. Para a organização das referências e triagens foi utilizado o gerenciador Endnote versão X7.

#### 4.3 META-ANÁLISE DE BRAÇO ÚNICO

A análise quantitativa dos estudos incluídos nessa RS foi realizada com auxílio do software CMA® (*Comprehensive Meta-Analysis*) - (Versão 2.0 Biostat, Englewood, NJ), tratando-se de uma meta-análise de braço único. Modelo de efeitos randômicos e intervalo de confiança (IC) de 95%. A heterogeneidade foi avaliada pelo cálculo do  $i^2$ , sendo consideradas, neste estudo, altas heterogeneidades acima de 50%.

#### 4.4 VIÉS DE PUBLICAÇÃO

Os dados selecionados para compor a meta-análise podem estar influenciados pelo viés de publicação, o qual foi avaliado com auxílio do software CMA® (*Comprehensive Meta-Analysis*) versão 2.0. O viés de publicação compreende a tendência de os resultados publicados estarem sistematicamente diferentes da realidade. Nos estudos de RS, a presença desse viés pode ser identificada por meio de gráfico de funil e de testes estatísticos. Este tipo de análise é recomendado para meta-análise com pelo menos dez estudos ou mais e é baseada em questões de estimativa e precisão

50

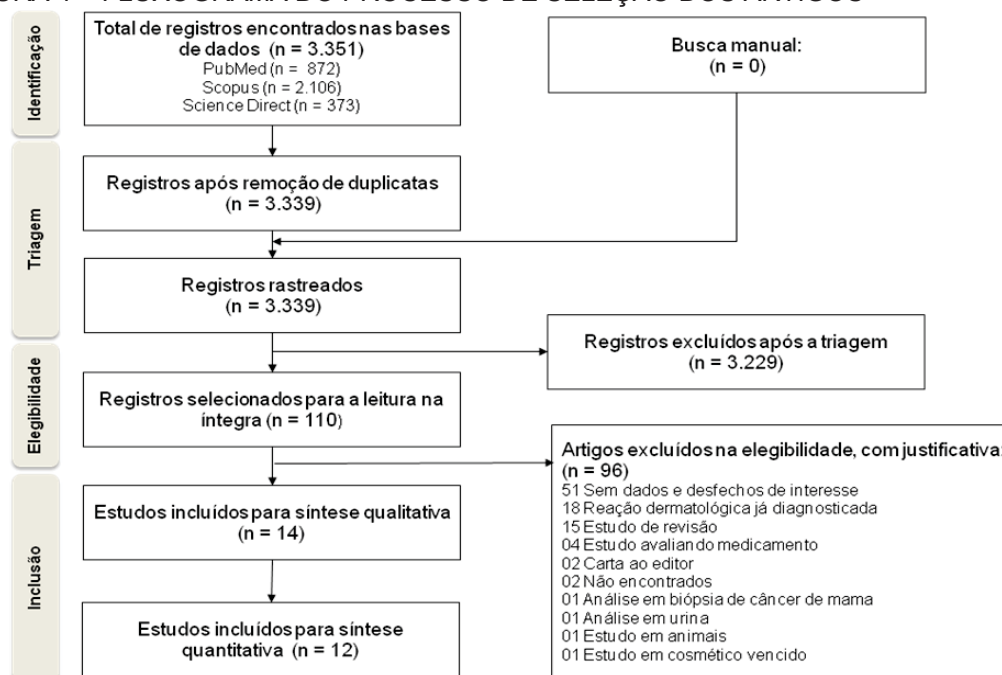
## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 REVISÃO SISTEMÁTICA

Um total de 3.351 registros foram inicialmente identificados por meio das buscas nas bases de dados eletrônicas, empregando-se as estratégias de busca descritas no Apêndice 1. Desses registros, 872 são provenientes do Pubmed, 2.106 da base de dados SCOPUS e 373 da base de dados Science Direct. Após a retirada de 12 duplicatas, foram triados os títulos e resumos de 3.339 artigos, sendo 110 deles selecionados para leitura na íntegra. Após esta etapa, foram elegíveis 14 artigos para análise, englobando estudos observacionais retrospectivos (n=8), observacionais descritivos (n=2), observacional transversal (n=1), relato de caso (2) e *quasi* experimental (1). Nenhum estudo foi recuperado por meio da busca manual.

As etapas para seleção dos estudos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos para a revisão sistemática estão representadas na Figura 4. As características coletadas de cada estudo incluído nesta revisão sistemática estão descritas nas tabelas 2 e 3.

FIGURA 4 – FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ARTIGOS



FONTE: O autor (2019)

### 5.1.1 Estudos incluídos na Revisão Sistemática

TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLuíDOS (CONTINUA)

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>País</b>	<b>Condição clínica dos pacientes</b>	<b>Pacientes (N)</b>	<b>Idade</b>	<b>Sexo</b>	<b>Tempo de uso e/ou tempo de estudo</b>	
Cooper <sup>54</sup>	1998	Relato de caso	Reino Unido	Suspeita de alergia a cosméticos	1	74	Feminino	Após usar cosmético	
Henry <sup>55</sup>	1979		México	Saudável	1	31	Masculino	15-20 min após usar o cosmético	
Adams <sup>56</sup>	1985	Observacional Retrospectivo	Estados Unidos da América	Suspeita de dermatite alérgica de contato	281.100	20 a 60	NR	1977-1983	
Akasya-H <sup>57</sup>	2002		Turquia		542	33,5	303 F/ 239 M	1996-1999	
Dinkloh <sup>8</sup>	2015		Alemanha, Suíça e Áustria		69.487	NR	NR	2006-2011	
Duarte <sup>58</sup>	2011		Brasil		2618	NR	NR	1999-2009	
Romaguera <sup>59</sup>	1983		Espanha		58.128	NR	NR	NR	
Sarma <sup>60</sup>	2010		Índia		70	1 a 15	41 F/ 29 M	48h/2005-2008	
Schnuch <sup>61</sup>	2011		Alemanha, Suíça e Áustria		200.000	NR	NR	1996-2009	
Zhao <sup>62</sup>	2015		China		481	Saudável	18 a 33	332 F/ 149 M	2 dias/Abril 2014 a maio 2014

TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLuíDOS (CONCLUSÃO)

Gómez <sup>63</sup>	2002	Descritivo Observacional	Espanha	Suspeita de dermatite alérgica eczematosa de contato	351	40,6 (14 a 70)	NR	2000
Lee <sup>64</sup>	2012		Coréia	Suspeita de dermatite alérgica de contato	584	16 a 83	480F/104M	2 dias/ 2010-2011
Rodrigues <sup>65</sup>	2015	Observacional Transversal	Brasil		125	1 a 19	96F/29M	48h/ 2003-2010
Dogra <sup>66</sup>	1994	Quasi Experimental	Índia	Suspeita de alergia a cosméticos	200	21 a 30	F	NR

FONTE: O Autor (2019)

LEGENDA: N=número de pacientes; NR=não relata; M=masculino; F=feminino.

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLuíDOS (CONTINUA)

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Pacientes (N)</b>	<b>Tipo de parabeno</b>	<b>Tipo de teste</b>	<b>Concentração do parabeno testado (%)</b>	<b>Desfecho</b>	<b>Resultado</b>
Cooper <sup>54</sup>	1998	1	Propilparabeno, etilparabeno e butilparabeno	Teste de contato	Não relata	Dermatite alérgica de contato	Positivo
Henry <sup>55</sup>	1979	1	Metilparabeno, etilparabeno e propilparabeno		5%	Reações Cutâneas	Positivo para metilparabeno e etilparabeno; Negativo para propilparabeno
Adams <sup>56</sup>	1985	281.100	Mistura de parabenos		Não relata	Reações Cutâneas	Dos 713 pacientes com reações, 19 foram positivos aos parabenos (<0,01%)
Akasya-H <sup>57</sup>	2002	542	Mistura de parabenos		12%		Negativo
Dinkoh <sup>8</sup>	2015	69.487	Mistura de parabenos		16%		Positivo para 695 pacientes (1%)
Duarte <sup>58</sup>	2011	2.618	NR		Não relata		28 positivos (1,1%)
Romaguera <sup>60</sup>	1983	58.128	Mistura de parabenos		Não relata		37 positivos (<0,07%)

TABELA 3 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLuíDOS (CONCLUSÃO)

Sarma <sup>60</sup>	2010	70	NR		Não relata		30 positivos (44%)
Schnuch <sup>61</sup>	2011	200.000	NR		16%		1.752 positivos (<0,9%)
Zhao <sup>62</sup>	2015	481	Mistura de parabenos		16%	Alergia de contato	2 positivos (0,4%)
Gómez <sup>63</sup>	2002	351	NR		Não relata	Dermatite eczematosa de contato	2 positivos (0,6%)
Lee <sup>64</sup>	2012	584	NR		16%	Sensibilidade cutânea	18 positivos (3%)
Rodrigues <sup>65</sup>	2015	125	Mistura de parabenos		15%	Dermatite alérgica de contato	Negativo
Dogra <sup>66</sup>	1994	200	Etilparabeno e metilparabeno		15%	Reação alérgica de contato	40 positivos para etilparabeno e 37 positivos para metilparabeno (total 38,5%)

FONTE: O Autor (2019)

LEGENDA: N=número de pacientes; NR=não relata.

### 5.1.2 Síntese dos estudos incluídos

Henry, 1979 <sup>55</sup>: relato de caso de um indivíduo mexicano do sexo masculino, de 31 anos, saudável, porém com queixas de urticária, vermelhidão e coceira presentes na pele 15 a 20 minutos após a aplicação de um produto cosmético comum para a pele - incluindo um creme hidratante contendo oxicolesterina, glicerina, álcool cetílico, petrolato ésteres de mistura e parabenos (Lubriderm creme) e uma loção hidratante contendo óleo mineral, monoestearato de glicerila, álcool cetílico, glicerina, triisopropil lanolina, palmitato de isopropila, propilenoglicol, parabenos, silicone e perfume (loção para terapia intensiva vaselina). Entre as substâncias presentes no teste de contato estavam o metilparabeno (5%), etilparabeno (5%) e propilparabeno (5%). O teste revelou reações cutâneas positivas ao metilparabeno e etilparabeno, sendo negativo para propilparabeno. O paciente foi orientado a evitar o uso de parabenos, o que seria a melhor maneira de impedir seu problema de pele.

Romaguera<sup>60</sup>, 1983: estudo observacional retrospectivo para avaliar 58.128 testes de contato de indivíduos com suspeita de dermatite alérgica de contato na Espanha. O teste de contato continha mistura de parabenos entre outras substâncias. O estudo não deixa claro qual cosmético foi testado para mistura de parabenos e não traz a porcentagem empregada destes conservantes. Entre os indivíduos incluídos no estudo 37 tiveram os testes positivos para o parabeno. Não foi relatada uma conclusão específica sobre este resultado.

Adams, 1985 <sup>56</sup>: estudo observacional retrospectivo realizado nos EUA. O estudo avaliou cinco anos de reações cosméticas num total de 281.100 testes de indivíduos com suspeita de dermatite alérgica de contato por cosméticos. Os produtos eram diversos, tais como produtos para bebê, preparações para banho, produtos de maquiagem para os olhos, produtos de fragrância, cores de cabelo, preparações capilares, maquiagem, preparações para unhas, produtos de higiene oral, limpeza pessoal, preparações de barbear, produtos de cuidados com a pele, bronzeadores e protetores solares. Todos os indivíduos da pesquisa realizaram teste de contato para avaliar se

apresentavam algum tipo de alergia ou não, e qual substância estaria provocando um eventual quadro alérgico. Dos 713 indivíduos que tiveram reações cutâneas, 19 foram positivos para o conservante parabeno. O estudo define reações cutâneas como: sensibilização (dermatite alérgica de contato), irritação, fotoalergia, fototoxicidade e outros. Os autores destacam a necessidade para uma investigação cuidadosa de possíveis cosméticos que causam dermatite. O estudo não relata o tipo específico de parabeno e nem a porcentagem utilizada no teste.

Dogra, 1994<sup>66</sup>: estudo *quasi* experimental realizado na Índia com 200 mulheres de 21 a 30 anos de idade com suspeita de reação alérgica a cosméticos. O tipo de teste realizado foi o teste de contato contendo metilparabeno e etilparabeno (15%), entre outras substâncias. Entre os cosméticos apresentados no estudo estavam incluídos batom, creme, lápis de sobrancelha e rouge. Não foram relatados o tempo de estudo e os testes. Ao final do estudo 40 mulheres apresentaram reações alérgicas positivas com o etilparabeno e 37 mulheres apresentaram reações positivas com o metilparabeno.

Cooper, 1998<sup>54</sup>: o estudo corresponde a um relato de caso de uma mulher de 74 anos do Reino Unido que relatou prurido e eritema grave da face e couro cabeludo, com edema palpebral, após o uso de shampoo de alcatrão. Não havia doença de pele prévia e ela era usuária pouco frequente de cosméticos. Os testes de contato realizados para mistura de parabenos e bálsamo do Peru foram positivos. A lista de substâncias que compõem o shampoo incluía parabenos. Testes adicionais com componentes individuais da mistura de parabenos mostraram resultados positivos ao propilparabeno, etilparabeno e butilparabeno. Os sintomas desapareceram com a suspensão do uso do produto cosmético. Os autores concluíram que dermatite alérgica de contato causada por parabenos presentes em shampoo é incomum, exceto na pele danificada, sendo freqüente em ferida de úlcera de perna ou eczema venoso.

Akasya-Hillenbrand, 2002<sup>57</sup>: estudo observacional retrospectivo realizado na Turquia. O estudo avaliou os resultados do teste de 542 pacientes (303 mulheres e 239 homens) com suspeita de dermatite alérgica de contato,

entre junho de 1996 e julho de 1999. A idade dos pacientes variava de 3 a 82 anos. Todos os indivíduos da pesquisa realizaram teste de contato para avaliar se apresentavam algum tipo de alergia ou não, e qual substância estaria provocando uma eventual alergia. A porcentagem da mistura de parabeno do teste foi de 12%. Todos os pacientes do estudo apresentaram reação negativa à mistura de parabenos. Os autores concluíram que a taxa de sensibilização de contato de alguns alérgenos com uma frequência relativamente baixa de teste positivo, como é o caso dos parabenos neste estudo, deve ser melhor investigada.

Gómez, 2002<sup>63</sup>: estudo descritivo observacional realizado na Espanha, no ano 2000, com 351 indivíduos (média de idade de 40,6 anos) com suspeita de dermatite eczematosa alérgica de contato. Os cosméticos relatados no estudo foram: cremes faciais, produtos capilares (principalmente corantes), maquiagem, perfumes e protetores solares. Foi realizado teste de contato contendo parabenos em todos os indivíduos do estudo, porém não foram relatados o tipo e a porcentagem de parabenos. O estudo traz como resultado 2 indivíduos positivos para parabenos. Os autores recomendam que estudos semelhantes sejam realizados periodicamente, a fim de observar diversas variações de alérgenos responsável pela hipersensibilidade a produtos cosméticos.

Sarma, 2010<sup>60</sup>: estudo observacional retrospectivo para avaliar 70 testes de contato de crianças e adolescentes com suspeita de dermatite alérgica de contato na Índia, sendo 41 meninas e 29 meninos com idade entre 1 e 15 anos. O estudo não relata o tipo de cosmético, o tipo de parabeno e a porcentagem do parabeno no teste de contato que foi realizado e avaliado 48 horas depois. Os testes foram realizados entre os anos de 2005 e 2008. Entre os indivíduos incluídos no estudo 30 tiveram os testes positivos aos parabenos. O autor conclui que apesar do parabeno ser o mais amplamente utilizado conservante em cosméticos, medicamentos e alimentos, sua ação alérgica é rara. Curiosamente, o parabeno foi o alérgeno mais comum neste estudo, e possivelmente a concentração de parabenos usada em produtos indianos é acima do nível padrão (0,1-0,3%). Esta descoberta precisa ser validada em um estudo maior.

Schnuch, 2011 <sup>61</sup>: estudo observacional retrospectivo realizado com dados de 200.000 indivíduos com suspeita de dermatite alérgica de contato por meio da *Information Network of Departments of Dermatology (IVDK)*, uma rede de vigilância de alergias de contato na Alemanha, Suíça e Áustria. Os resultados dos testes de todos os pacientes avaliados nos departamentos participantes são eletronicamente registrados, juntamente com dados demográficos e clínicos importantes. Os testes haviam sido realizados entre 1996 e 2009. O objetivo do estudo foi examinar a frequência de sensibilização a conservantes, incluindo tendências de tempo. Entre os alérgenos incluídos nos testes estava a mistura de parabenos (16%). O estudo não relata o tipo de cosmético utilizado e de todos os testes avaliados 1.752 foram positivos aos parabenos.

Duarte, 2011 <sup>58</sup>: estudo observacional retrospectivo avaliando 2.618 testes de indivíduos brasileiros com suspeita de dermatite de contato alérgica, entre 1999 e 2009. O objetivo do estudo foi avaliar a incidência de dermatite alérgica de contato em pacientes tratados em consultórios particulares, determinar os principais alérgenos e comparar os resultados com os dos pacientes atendidos pelos serviços públicos de saúde. Todos os indivíduos realizaram teste de contato contendo parabeno entre outras substâncias. O estudo não relata o tipo e a porcentagem de parabenos. Neste estudo, 28 indivíduos apresentaram resultados positivos para parabenos.

Lee, 2012 <sup>64</sup>: estudo descritivo observacional realizado de janeiro de 2010 a março de 2011 em 584 indivíduos (480 mulheres e 104 homens) com idade entre 16 a 83 anos, com suspeita de dermatite alérgica de contato por cosméticos, na Coreia. O objetivo do estudo foi investigar a prevalência de alergia a conservante em pacientes de 11 hospitais de dermatologia diferentes. Os indivíduos foram testados por dois dias com o teste de contato adesivo contendo vários alérgenos, entre eles a mistura de parabenos (16). Do total dos indivíduos incluídos, 18 apresentaram sensibilização de pele devido à mistura de parabenos. O estudo não explica o tipo de sensibilidade e não aborda os parabenos na discussão e conclusão.

Dinkloh, 2014 <sup>8</sup>: estudo observacional retrospectivo realizado com dados da Rede de Informações dos Departamentos de Dermatologia de

indivíduos da Alemanha, Suíça e Áustria, entre 2006 e 2011. O objetivo do estudo foi descrever a frequência de sensibilização por contato devido a cosméticos em uma grande população clínica e um possível padrão particular de alérgenos. Dados de 69.487 indivíduos foram incluídos no estudo. Todos os indivíduos realizaram teste de contato que continha mistura de parabeno (16%) entre as substâncias testadas. Entre os produtos cosméticos citados no estudo estavam os cremes e filtros solares. Reações positivas à mistura de parabeno foi observada em 695 pacientes (1% dos indivíduos incluídos no estudo observacional). Os autores concluíram que os parabenos são seguros do ponto de vista do alergista. Portanto, entre os conservantes do estudo a sensibilização por parabeno foi rara.

Rodrigues, 2015 <sup>65</sup>: estudo observacional transversal com o objetivo de avaliar os resultados dos testes de contato adesivo em crianças e adolescentes com suspeita de dermatite alérgica de contato, comparando os resultados desses dois grupos etários, entre os anos 2003 e 2010. Foram incluídas no estudo 125 crianças e adolescentes de 1 a 19 anos (96 meninas e 29 meninos) com suspeita de dermatite alérgica de contato em uma clínica de dermatologia no Brasil. O estudo não relata o tipo de cosmético utilizado. Entre os alérgenos incluídos no teste estava a mistura de parabeno (15%). A leitura foi realizada 48 e 96 horas após a aplicação do teste. Somente a última leitura foi considerada para a análise estatística. Nenhuma das crianças e adolescentes testados apresentou qualquer tipo de sensibilidade aos parabeno. O estudo destaca a importância do acompanhamento dos pacientes testados para verificar efetivamente as prováveis fontes de alérgenos e a relevância clínica de testes positivos. Um estudo multicêntrico de crianças e adolescentes no Brasil é recomendado para melhor avaliar essa questão.

Zhao, 2015 <sup>62</sup>: estudo observacional retrospectivo para avaliar testes de contato de 481 indivíduos saudáveis (332 mulheres e 149 homens) da China, entre abril de 2014 e maio de 2014. A faixa etária variava de 18 a 33 anos. Os testes foram observados e avaliados em 48 horas em todos os indivíduos. Entre os alérgenos testados estava presente a mistura de parabeno (16%). O estudo não relata o tipo de cosmético. Entre todos os testes avaliados no estudo dois foram positivos para mistura de parabeno, de modo que os

indivíduos apresentaram alergia de contato. O autor destaca a necessidade de mais pesquisas com a população chinesa, uma vez que está cada vez mais freqüente a utilização de cosméticos que contêm algum tipo de conservante por esta população.

## 5.2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Todas as coortes incluídas nesta revisão sistemática foram avaliadas quanto à qualidade metodológica por meio da escala Newcastle Ottawa (NOS). Os resultados obtidos variaram de 5 a 9 estrelas, indicando que, em média, os estudos foram de boa qualidade (Tabela 4).

TABELA 4 - AVALIAÇÃO GLOBAL DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS OBSERVACIONAIS PELA FERRAMENTA NEWCASTLE OTTAWA

Autor/ Ano	Tipo de estudo	Seleção				Comparabilidade	Desfecho			Resultado
		1	2	3	4	5	6	7	8	
Adams 1985 <sup>56</sup>	Observacional Retrospectivo	*		*	*		*	*	*	6
Akasya-H 2002 <sup>57</sup>		*		*	*		*	*	*	6
Dinkloh 2015 <sup>8</sup>		*	*	*	*	**	*	*	*	9
Duarte 2011 <sup>58</sup>		*		*	*		*	*	*	6
Romaguera 1983 <sup>59</sup>		*		*	*		*		*	5
Sarma 2010 <sup>60</sup>		*		*	*		*	*	*	6
Schnuch 2011 <sup>61</sup>		*		*	*		*	*	*	6
Zhao 2015 <sup>62</sup>		*		*	*		*	*	*	6
Gómez 2002 <sup>63</sup>	Descritivo Observacional	*		*	*		*	*	*	6
Lee 2012 <sup>64</sup>		*	*	*	*	**	*	*	*	9
Rodrigues 2015 <sup>65</sup>	Observacional Transversal	*		*	*		*	*	*	6
Dogra 1994 <sup>66</sup>	<i>Quasi</i> Experimental	*		*	*		*		*	5

FONTE: O autor (2019)

LEGENDA: 1 = Representatividade da coorte exposta; 2 = Seleção da coorte não exposta; 3 = Verificação da exposição; 4 = Ausência do desfecho de interesse no início do estudo; 5 = Comparabilidade do desenho ou análise das coortes; 6 = Avaliação do desfecho; 7 = O acompanhamento foi longo o suficiente para ocorrer o desfecho?; 8 = Adequação do acompanhamento das coortes.

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos do tipo relato de caso foi realizada por meio da ferramenta que abrange critérios anteriores de Pierson, critérios de causalidade estabelecidos em 1965 pelo epidemiologista inglês Bradford Hills e modificações da escala NOS, que convergem em oito questões que podem ser separadas em quatro domínios: seleção, apuração, causalidade e relatórios <sup>2</sup>. Os resultados obtidos indicam que, em média, os estudos foram de boa qualidade (Tabela 5).

TABELA 5 - AVALIAÇÃO GLOBAL DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS DE RELATOS DE CASO

Autor/ Ano	Seleção	Verificação		Causalidade				Relatórios
	01	02	03	04	05	06	07	08
Cooper 1998 <sup>54</sup>	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Henry 1979 <sup>55</sup>	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim

FONTE: O autor (2019)

LEGENDA: 1 = O (s) paciente (s) representa (m) toda a experiência do investigador? O método de seleção é claro?; 2 = A exposição foi verificada adequadamente?; 3 = O resultado foi apurado adequadamente?; 4 = Foram excluídas outras causas alternativas que podem explicar a observação?; 5 = Houve um fenômeno de desafio / re-desafio?; 6 = Houve um efeito dose-resposta?; 7 = O acompanhamento foi longo o suficiente para ocorrer o desfecho?; 8 = O caso é descrito com detalhes suficientes para permitir que outros investigadores repliquem a pesquisa?

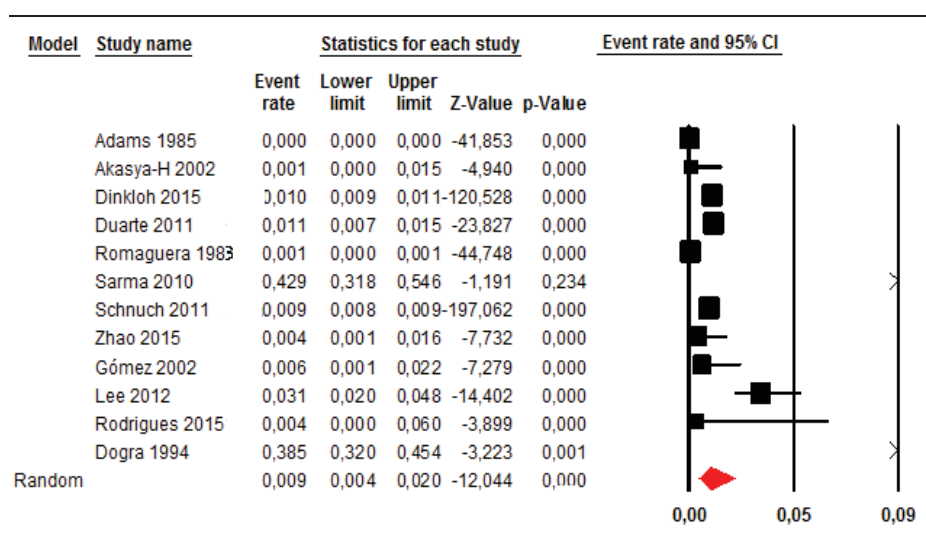
### 5.3 META-ANÁLISE DE BRAÇO ÚNICO

Com o propósito de analisar quantitativamente os dados encontrados por meio da revisão sistemática, realizou-se meta-análise de braço único dos estudos observacionais incluídos. Apenas dois estudos incluídos nessa RS ficaram de fora da meta-análise por se tratarem de relatos de caso, portanto somente os estudos observacionais foram analisados de forma quantitativa.

Assim, foi possível avaliar de forma global e regional a incidência de DAC em relação ao uso de produtos cosméticos contendo parabenos. Os 12 estudos de coorte incluídos na meta-análise, por se tratar de estudos heterogêneos optou-se pelo modelo de efeitos randômicos na análise. Assim como o Gráfico 1, a Tabela 6 apresenta o resultado da taxa global de ocorrência de DAC (0,9% [IC 95% 0,4% - 2,0%]). Os resultados demonstram

uma heterogeneidade alta (99,4%) entre os estudos analisados. Como na maioria dos estudos incluídos nessa RS que demonstraram o teste de contato positivo para os parabens os pacientes testados já apresentavam uma pele sensibilizada, pode-se considerar que esse aumento da chance de DAC está relacionado principalmente à pele danificada. Quando os estudos realizados nos países da Ásia e Europa foram retirados da análise, a mudança do valor da heterogeneidade se apresentou insignificante.

FIGURA 5 – FOREST PLOT DO RESULTADO DA META-ANÁLISE GLOBAL DOS ESTUDOS OBSERVACIONAIS INCLUÍDOS NA RS



FONTE: O autor (2020)

TABELA 6 - RESULTADO DA META-ANÁLISE GLOBAL DOS ESTUDOS OBSERVACIONAIS INCLUÍDOS NA RS

Estudos (n)	Ponto estimado	Limite inferior	Limite superior	Heterogeneidade	Valor de p
12	0,009	0,004	0,020	99,432	0,000

FONTE: O autor (2020)

Na tabela 7, a região da América do Norte teve uma heterogeneidade zero, este resultado é justificado por ser apenas um estudo, não há nenhum outro pra comparar, ou seja, a heterogeneidade não se aplica para este caso. A região da Ásia resultou em 97,790% sua heterogeneidade e mostra uma prevalência da DAC de 48 positivos a cada 1000 indivíduos. Seguida da América do Sul com uma prevalência de 11 positivos a cada 1000 indivíduos e

com uma heterogeneidade zero entre os estudos. Na região da Europa a heterogeneidade resultou em 98,883% e mostra uma prevalência de 4 positivos em 1000 indivíduos.

TABELA 7 - RESULTADO DA META-ANÁLISE POR REGIÃO DOS ESTUDOS OBSERVACIONAIS INCLUÍDOS NA RS

<b>Região</b>	<b>Estudos (n)</b>	<b>Ponto estimado</b>	<b>Limite inferior</b>	<b>Limite superior</b>	<b>Heterogeneidade</b>	<b>Valor de p</b>
América do Norte	1	0,000	0,000	0,000	NA	0,000
América do Sul	2	0,011	0,007	0,015	0,000	0,000
Ásia	5	0,048	0,009	0,221	97,790	0,001
Europa	4	0,004	0,002	0,007	98,883	0,000
Total	12	0,002	0,001	0,002	99,432	0,000

FONTE: O autor (2020)

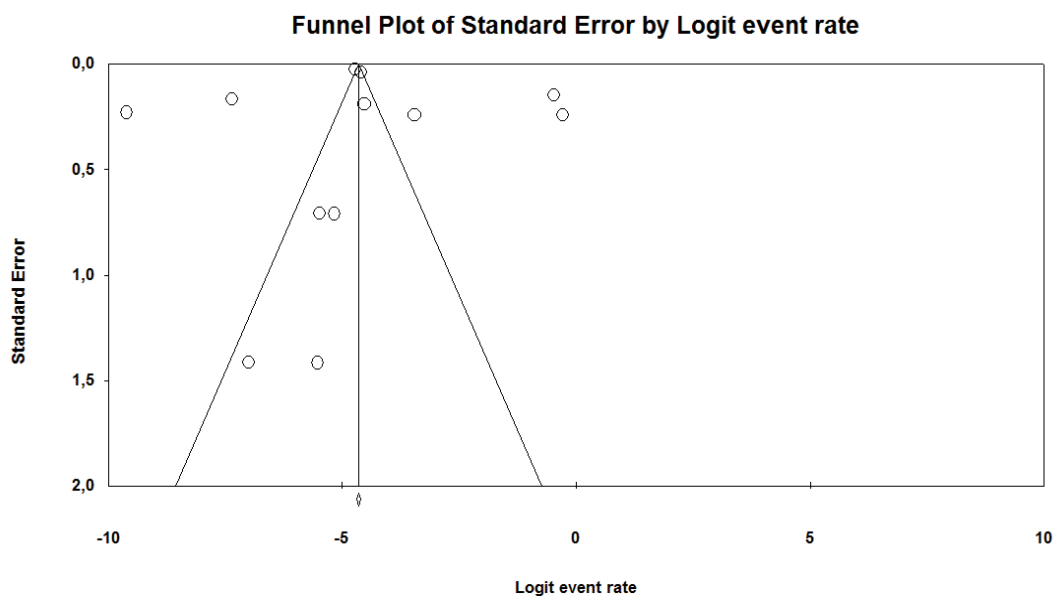
LEGENDA: NA = não se aplica

A maior intenção dessa RS seria avaliar os estudos com pacientes saudáveis em relação a DAC por parabeno, fazendo uma comparação com estudos cujo os pacientes já tinham um diagnóstico para a doença. Porém, dos estudos selecionados apenas dois foram realizados com dados de pacientes saudáveis.

#### 5.4 VIÉS DE PUBLICAÇÃO

Na figura 6 está representado o gráfico de funil, o qual mostra os estudos em uma distribuição assimétrica, o que sugere a presença de viés de publicação.

FIGURA 6 – RESULTADO DO VIÉS DE PUBLICAÇÃO



FONTE: O autor (2020)

## 5.5 DISCUSSÃO

Existem diversas substâncias que atuam como conservantes em cremes, loções, óleos e produtos de beleza em geral, sendo um dos componentes mais conhecidos os parabênos. Esses possuem um amplo espectro de ação antimicrobiana, são incolores, inodoros, estáveis e de baixo custo. Apesar dos parabênos serem populares, desde a década de 1960 o seu uso e segurança com respeito à DAC é questionável. Portanto, a sua atuação como conservante em produtos cosméticos, farmacêuticos e industriais gera preocupação acerca do possível risco à saúde humana<sup>7; 67</sup>. Ainda que exista uma polémica que envolve o uso dos parabênos em cosméticos, essa classe de conservantes químicos resiste a extensos testes realizados por algumas organizações norte-americanas e europeias. É perceptível que o uso de “*claim*” (livre de parabeno) vem ganhando espaço na mídia, e a utilização do termo pode ter relação que se limita ao *marketing*, uma vez que é permitido por agências competentes o uso dessas substâncias dentro da concentração indicada. Contudo, o receio da possibilidade de os parabênos induzirem a DAC é persistente<sup>58; 68</sup>. Portanto, cientistas do FDA prosseguem revisando diversas

publicações acerca da segurança dos parabenos e atualmente essa agência federal não possui informações que comprovem que o uso de parabenos em cosméticos pode afetar a saúde humana <sup>14</sup>.

No presente estudo de revisão sistemática, foram obtidos e avaliados 14 estudos que abordam o uso de algum tipo de cosmético contendo parabenos como um meio de conservação e sua possível relação com a dermatite alérgica de contato. Em todos os 14 estudos avaliou-se a presença de algum tipo de alergia utilizando o teste de contato. Portanto, por meio desta revisão sistemática, pudemos identificar as taxas de ocorrência de toxicidade relacionada ao uso de produtos contendo parabenos em pessoas saudáveis ou com suspeita de algum tipo de reação dermatológica, principalmente a dermatite alérgica de contato.

Os estudos incluídos foram realizados em diferentes países, tais como EUA, Turquia, Reino Unido, Alemanha, Suíça, Áustria, Índia, Brasil, Espanha, México, Coréia, e China, evidenciando que estudos contemplando essas substâncias tem sido conduzidos em diversas regiões do mundo.

Dois estudos incluídos nesta RS foram realizados em uma população da Índia, sendo um deles um estudo do tipo *quasi* experimental em 200 mulheres com faixa etária entre 21 e 30 anos. Os tipos de parabenos investigados por meio de teste de contato foram etilparabeno e metilparabeno, sendo ambos testados com 15% de concentração. O etilparabeno teve resultado positivo em 40 mulheres e o metilparabeno em 37 mulheres, ou seja, este estudo mostrou taxas aproximadamente quatro vezes maior de DAC frente à exposição aos parabenos quando comparado com os demais estudos incluídos <sup>66</sup>. Apesar da positividade considerável, além de todas as mulheres envolvidas no estudo não serem totalmente saudáveis, de modo que apresentavam suspeita de alergia a cosméticos, o autor não deixa claro o tempo do estudo e não conclui os resultados obtidos. O outro estudo realizado na Índia foi do tipo observacional retrospectivo, envolvendo 70 pacientes com faixa etária entre 1 e 15 anos, sendo 41 meninas e 29 meninos. O estudo não relata o tipo e porcentagem dos parabenos testados. De todos os pacientes analisados, 30 obtiveram resultados positivos no teste de contato. Apesar do resultado substancialmente elevado, todos os pacientes tinham suspeita de dermatite alérgica de contato.

O autor conclui o estudo dizendo que apesar dos parabenos serem comumente utilizados como conservantes em cosméticos sua ação alérgica é rara. Ademais, provavelmente a concentração de parabenos usada em mercadorias indianas está acima do nível padrão permitido (0,1-0,3%), de modo que os resultados obtidos precisam ser validados em um estudo maior <sup>60</sup>.

Dois estudos do tipo relato de caso foram incluídos nessa RS. O primeiro deles, realizado por Henry, no México, relata um homem saudável de 31 anos que apresentou um tipo de irritação 15 a 20 minutos após utilizar um cosmético. Foi realizado teste de contato o qual teve resultado positivo para o metilparabeno e etilparabeno. O paciente foi orientado a evitar o uso de produtos contendo parabenos, porém o autor relata que apesar dessa ser a melhor forma de impedir o problema de pele do paciente, isso pode ser difícil, dada a alta quantidade de produtos que contêm os conservante e que não possui rótulos precisos nos recipientes. Sensibilização aos parabenos, seja imediata ou hipersensibilidade retardada, apresenta um diagnóstico difícil e um desafio terapêutico para o médico <sup>55</sup>. O segundo relato de caso foi realizado por Cooper, no Reino Unido, que reporta o caso de uma mulher de 64 anos apresentando prurido e eritema após fazer uso de um shampoo contendo parabenos na formulação. O teste de contato foi positivo para uma mistura de parabenos. O autor relata que a dermatite alérgica de contato por parabenos contidos na formulação de shampoos é incomum, exceto na pele danificada. Portanto, apesar do primeiro relato de caso tratar de um paciente saudável, é possível concluir pelo estudo de Cooper que na pele já danificada por algum tipo de irritação é mais provável a ocorrência de dermatite pelo contato com o uso de produtos cosméticos contendo parabenos, uma vez que a pele já está sensibilizada <sup>54</sup>.

A maioria dos estudos incluídos nesta RS que obtiveram resultados positivos aos parabenos observaram este quadro em quantidade pequena da população estudada. Por exemplo, alguns dos estudos realizados em populações dos Estados Unidos, Alemanha, Suíça, Áustria, Brasil e Espanha obtiveram um resultado positivo para parabenos próximo ou menor que 1%.

O estudo observacional retrospectivo realizado numa população de 281.100 pacientes dos Estados Unidos evidenciou taxas de aproximadamente

0,01% de reações cutâneas aos parabenos. É importante ressaltar que todos esses indivíduos envolvidos já apresentavam suspeita de alergia. O artigo é concluído apresentando a necessidade de mais estudos a respeito deste tema<sup>56</sup>.

Outros dois estudos foram realizados em grandes populações incluindo resultados de pacientes da Alemanha, Suíça e Áustria, totalizando 200.000 pacientes para o primeiro estudo, o qual foi realizado por Schnuch e demonstrou um resultado positivo para parabenos em menos de 1% de toda a população estudada<sup>61</sup>. O segundo estudo foi realizado num total de 69.487 pacientes por Dinkloh e demonstrou resultados positivos aos testes com parabenos em 695 pacientes, ou seja, 1% de toda a população testada. Ainda, apesar de haver resultados positivos para os parabenos em ambos os estudos, os pacientes envolvidos também já apresentavam suspeita de dermatite de contato como demonstrado e discutido o parágrafo anterior. Portanto, no segundo estudo o autor conclui que a sensibilização com o uso dos parabenos é rara e que os mesmos são seguros no ponto de vista de especialistas<sup>8</sup>.

Dentre os estudos incluídos nessa RS, dois são brasileiros. Um é do tipo observacional retrospectivo, realizado por Duarte em uma população de 2.618 pacientes já com suspeita de dermatite de contato, dos quais 28 obtiveram o teste de contato positivo para parabenos<sup>58</sup>. O segundo estudo brasileiro é do tipo observacional transversal, realizado por Rodrigues em uma população de 125 pacientes, dos quais nenhum obteve resultado positivo para parabenos. É possível concluir que ambos os estudos trazem resultados demonstrando que o uso dos parabenos pode ser seguro, raramente sendo capaz de causar reação alérgica<sup>65</sup>.

Dois estudos incluídos nessa RS foram realizados na Espanha, sendo um deles do tipo descritivo observacional analisando uma população de 351 pacientes com suspeita de dermatite alérgica de contato, dos quais somente dois obtiveram resultados positivos para os parabenos. O autor, apesar de concluir seu trabalho defendendo que estudos semelhantes devem ser realizados para melhores conclusões sobre a segurança dos parabenos, na população estudada menos de 1% dos indivíduos obteve resultados positivos<sup>63</sup>. O segundo estudo realizado na Espanha é do tipo observacional

retrospectivo e avaliou uma população de 58.128 pacientes, também com suspeita de dermatite de contato. Do total da população envolvida no estudo apenas 37 obtiveram resultado positivo aos parabenos. O estudo foi realizado por Romaguera e, apesar do autor não trazer uma conclusão acerca dos resultados obtidos com os parabenos, é perceptível o efeito raro desses conservantes em uma grande população estudada, em que menos de 0,1% obteve resultado positivo <sup>59</sup>.

O estudo realizado na Coreia, por Lee, foi do tipo descritivo observacional e avaliou uma população de 584 pacientes, dos quais 18 obtiveram os resultados de testes de contato positivos para os parabenos. Apesar do autor não relatar uma conclusão sobre o uso dos parabenos, assim como os demais estudos já discutidos até aqui, é possível observar um resultado consideravelmente baixo de irritação com o uso de produtos contendo esses componentes, de modo que aproximadamente 3% de toda a população estudada obteve resultado positivo. É importante salientar que este estudo deixa claro que todos os indivíduos avaliados já tinham alguma suspeita de dermatite alérgica de contato, ou seja, não eram pacientes saudáveis <sup>64</sup>.

O estudo realizado na China por Zhao é do tipo observacional retrospectivo e avaliou uma população de 481 pacientes saudáveis. Destes, dois apresentaram testes de contato com resultados positivos para os parabenos numa concentração de 16%, ou seja, um resultado relativamente baixo (menor de 1%). Ainda assim o autor conclui relatando a necessidade de mais pesquisas com a população chinesa <sup>62</sup>.

O estudo realizado na Turquia por Akasya-Hillenbrand avaliou uma população de 542 pacientes, dos quais nenhum obteve resultado positivo à mistura de parabenos. Como os demais estudos observacionais, neste estudo também foi empregado o teste de contato para a obtenção dos resultados. Por meio desses resultados, mais uma vez podemos concluir que o uso de produtos cosméticos contendo parabenos em sua formulação pode ser seguro. É importante lembrar que os indivíduos envolvidos neste estudo tinham suspeita de dermatite alergia, isto é, a chance de aumentar a dermatite com o uso de parabenos poderia ser maior pelo fato da pele já estar sensibilizada, e ainda assim os resultados foram negativos ao se tratar dos parabenos.

Todavia, o autor conclui o estudo dizendo que a taxa de sensibilização de contato de alguns alérgenos com uma frequência relativamente baixa de resultado positivo, como é o caso dos parabenos e outros conservantes, deve ser melhor investigada <sup>57</sup>.

Considerando a classificação para evento clínico proposta por Marodin <sup>39</sup> (TABELA 1), os estudos observacionais incluídos nesta RS, foram classificados como comum (3 estudos), incomum (3 estudos), raro (1 estudo), muito raro (1 estudo), e negativos (2 estudos) relacionados a reações alérgicas com o uso de produtos contendo parabenos.

Quanto à meta-análise de braço único, observou-se que a heterogeneidade entre os estudos incluídos na análise se apresentou alta. A causa dessa heterogeneidade pode estar relacionada a variações clínicas, metodológicas e estatísticas dos estudos incluídos. E a análise realizada por região mostrou que a Ásia (0,048) apresentou uma maior prevalência da DAC por parabenos, o que pode ser justificada pelos estudos realizados na Índia que apresentaram um número de positivos significativo.

Um grupo americano formado por pesquisadores de diversas especialidades como dermatologistas, toxicologistas, químicos, advogados de proteção ao consumidor e especialistas em saúde pública, sendo todos esses profissionais de renome internacional, deu início a *Cosmetic Ingredient Review* (CIR). Este departamento foi fundado em 1976 com o envolvimento e suporte do FDA, da *Consumer Federation of America* (CFA) e da indústria de cosméticos dos EUA. Nos últimos 40 anos este Painel de especialista tem ganhado renome no que diz respeito à proteção da saúde pública, analisando e avaliando as questões de segurança acerca de ingredientes que compõem os cosméticos <sup>4</sup>.

Um dos últimos estudos realizado pelo painel de especialistas do CIR foi conduzido em setembro de 2018, avaliando a segurança do uso de parabenos em cosméticos. Neste estudo, Heldreth, diretor executivo do CIR, relata que o Painel de Especialistas CIR já examinou o uso e a segurança dos parabenos em cosméticos por diversas vezes, e nesta última análise emitiu um relatório preliminar de emenda, concluindo que 20 tipos diferentes de parabenos são

seguros em cosméticos, desde que estejam dentro da prática atual de uso e em concentrações consideradas seguras <sup>69</sup>.

Nos dias 16 e 17 de setembro de 2019 houve uma nova reunião a respeito da segurança dos parabenos pelo Painel de Especialistas *Cosmetic Ingredient Review*, que emitiu e lançou uma nova revisão no dia 7 de outubro de 2019, avaliando 21 tipos de parabenos (QUADRO 2). Este novo painel concluiu que 20 dos 21 parabenos incluídos na revisão são seguros em cosméticos nas atuais práticas de uso desde que a soma total de parabenos em qualquer formulação não ultrapasse o valor de 0,8%. Nesta nova avaliação o benzilparabeno foi considerado não seguro devido aos dados disponíveis não serem considerados suficientes para apoiar uma conclusão de segurança para esta substância em cosméticos <sup>4</sup>. Apesar dos diferentes tipos de parabenos avaliados por meio de teste de contato nos estudos incluídos nesta RS estarem dentro da lista de parabenos permitidos pelo painel da CIR, sabe-se que as concentrações utilizadas em testes de contato são muito acima das recomendadas pelas agências.

Entre os 20 parabenos considerados seguros, alguns não contêm relatos de uso contínuo, com a expectativa de que se este grupo for usado futuramente, dentro das concentrações adequadas, também poderão ser considerados seguros <sup>69</sup>.

Heldreth <sup>69</sup> também relata a preocupação do Painel de Especialistas do CIR a respeito do potencial de bioacúmulo dos parabenos, podendo distribuir-se pelos tecidos. Ademais, apesar de estudos recentes usando testes analíticos sensíveis demonstrarem a presença de parabenos em diferentes tecidos humanos, acredita-se que os dados ainda não são claros sobre este acúmulo nos tecidos ser permanente, de modo que seriam necessários mais estudos. O autor considera que se os parabenos forem aplicados na pele, são metabolizados em ácido 4-hidroxibenzoico, o qual é seguro sob típicas condições de uso.

De maneira geral, conforme os resultados obtidos por meio desse estudo, considerando as vantagens, facilidade de uso, compatibilidade com diferentes formulações cosméticas, baixo custo e boa eficácia, não há evidência de que os parabenos sejam tóxicos ou que possam aumentar a

incidência de DAC quando presentes em produtos cosméticos. Portanto, podemos considerar que produtos isentos de parabenos não parecem ser vantajosos ao consumidor, uma vez que os mesmos geralmente apresentam maior custo no mercado. Todavia, como medida de segurança, consumidores que já tenham sido diagnosticados com DAC podem ser orientados a evitar o uso de produtos cosméticos contendo parabenos, uma vez que a chance de aumentar a dermatite com o uso de parabenos pode ser maior pelo fato da pele já estar sensibilizada <sup>54</sup>.

A presente revisão sistemática seguida de meta-análise de braço único se limitou a investigar a relação do uso dos parabenos em cosméticos com a incidência de reações dermatológicas, portanto, outros problemas relacionados aos parabenos não foram alvo deste estudo. Porém, existem algumas pesquisas que investigam se o contato com parabenos pode estar relacionado com incidência de tumores e sua possível ação como desregulador endócrino, uma vez que essa ação pode provocar, nas mulheres, alterações relacionadas com a diferenciação sexual e alteração no tecido do ovário, com tendência a formar ovário policístico, o que pode causar o aumento da incidência de câncer de mama, vaginal e no colo do útero <sup>70</sup>. Darbre <sup>71</sup> demonstrou em sua pesquisa que os parabenos possuem atividade estrogênica e androgênica em estudos *in vitro* e *in vivo*, e o possível papel dos parabenos no desenvolvimento do câncer de mama <sup>72</sup>. Todavia, são necessárias maiores investigações acerca deste tema a fim de evidenciar se os parabenos por si só seriam capazes de induzir o aparecimento de câncer.

No ano de 2009, Mundy e colaboradores publicaram um estudo a respeito de um fungo oportunista e sua expressão após exposição a alguns conservantes de cosméticos. O estudo relata que o uso de cosméticos contendo parabenos como conservantes em suas formulações pode aumentar a chance de desenvolvimento de infecção vaginal por *Candida glabrata* <sup>73</sup>. Segundo Heldreth, apesar dessa afirmação, os ensaios de cultura foram dosados com concentrações elevadas se comparadas com as concentrações usuais para cosméticos, ou seja, no estudo os produtos descritos possuem conservantes com 15-20% de concentração, sendo a concentração máxima permitida em cosméticos 0,5% <sup>69</sup>.

Em 2018 foi publicado um estudo a respeito do uso de cosméticos vaginais, no qual os autores sustentaram e afirmaram a ideia de que os parabenos contidos em cosméticos para regiões íntimas femininas podem causar danos irreparáveis em espermatozóides, impossibilitando a fertilização de mulheres que fazem uso de desses produtos <sup>74</sup>. Porém, segundo Heldreth <sup>69</sup>, os resultados dos ensaios não demonstraram efeitos significativos, além do estudo não apresentar um suporte referencial que realmente sustentasse suas afirmações.

Apesar da crescente preocupação relacionada à segurança do uso de parabenos como conservantes de alimento, produto farmacêutico e cosmético, ainda há uma escassez de estudos que possam de fato evidenciar a toxicidade do uso dessas substâncias para a saúde humana. Logo, entendemos que o resultado do presente estudo é extremamente relevante para o planejamento de novas pesquisas referentes ao tema.

## 7 CONCLUSÃO

Frente a todos os dados coletados e analisados nesta revisão sistemática, observamos que nos poucos casos em que houve a incidência de dermatite alérgica de contato com o uso de cosméticos contendo parabenos a reação era freqüentemente atribuída à aplicação de parabenos na pele já danificada. Portanto, em suma, temos que não existem evidências de que o uso de produtos cosméticos contendo parabenos em suas formulações possa não ser seguro para a saúde humana, especialmente considerando a dermatite alérgica de contato.

A meta-análise de braço único dos estudos observacionais incluídos evidenciou que a reação alérgica com o uso de produtos cosméticos contendo parabenos existe, todavia é considerada incomum e pode de fato estar relacionada a uma pele já sensibilizada na maioria dos casos.

A avaliação da qualidade através da ferramenta NOS apresentou resultado moderado para os estudos incluídos e a análise do viés de publicação demonstrou resultado sugestivo de presença de viés. Contudo, as evidências encontradas neste estudo mostram que houve reações positivas no teste de contato quando os indivíduos utilizaram misturas de parabenos nesse teste, principalmente naqueles com suspeita de DAC.

No entanto, esses dados devem ser melhores avaliados em estudos com grupo controle, em concentrações usuais de parabenos e em indivíduos sem suspeita de DAC.

## REFERÊNCIAS

1. NEWCASTLE-OTTAWA SCALE (NOS). Disponível em: <[http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/nosgen.pdf](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf)>. Acesso em: 11 out. 2019.
2. MURAD, M. H. ET AL. Methodological quality and synthesis of case series and case reports. **Bmj Evidence-Based Medicine**, P. 60-63, 2018.
3. SONI, M. G. ET AL. Evaluation of the health aspects of methyl paraben: a review of the published literature. **Food Chem Toxicol**, v. 40, n. 10, p. 1335-73, oct 2002. Issn 0278-6915 (Print) 0278-6915 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12387298> >.
4. PAINEL DE ESPECIALISTAS COSMETIC INGREDIENT REVIEW (CIR), 2019. Disponível em: <[https://www.cir-safety.org/sites/default/files/parabens\\_2.pdf](https://www.cir-safety.org/sites/default/files/parabens_2.pdf)>. Acesso em : 21 out. 2019.
5. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Resolução rdc n. 29, de 1 de junho de 2012. Lista de substâncias de ação conservante permitidas para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. **Diário Oficial [Da República Federativa Do Brasil]**, Brasília, df, 4 jun. DE 2012.
6. CRINNION, W. J. Toxic effects of the easily avoidable phthalates and parabens. **Altern Med Rev**, v. 15, n. 3, p. 190-6, sep 2010. Issn 1089-5159 (Print) 1089-5159 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21155623> >.
7. CASHMAN, A. L.; WARSHAW, E. M. Parabens: a review of epidemiology, structure, allergenicity, and hormonal properties. **Dermatitis**, v. 16, n. 2, p. 57-66; quiz 55-6, jun 2005. Issn 1710-3568 (Print) 1710-3568 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16036114> >.
8. DINKLOH, A. ET AL. Contact sensitization in patients with suspected cosmetic intolerance: results of the ivdk 2006-2011. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 29, n. 6, p. 1071-81, jun 2015. Issn 1468-3083 (Electronic) 0926-9959 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25288472> >.
9. DUARTE, I. ET AL. Contact dermatitis. **An Bras Dermatol**, P. 529-548, 2000.
10. SAINT-MEZARD, P. ET AL. Allergic contact dermatitis. **Eur j dermatol**, v. 14, n. 5, p. 284-95, sep-oct 2004. Issn 1167-1122 (Print)1167-1122

- (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15358566> >.
11. LAZZARINI, R.; DUARTE, I.; FERREIRA, A. L. Patch tests. **An Bras Dermatol**, v. 88, n. 6, p. 879-88, nov-dec 2013. Issn 1806-4841 (Electronic) 0365-0596 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24474094> >.
  12. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE COSMETOLOGIA (ABC), 2017. Disponível em: <<http://www.abc-cosmetologia.org.br/claims-de-cosmeticos-free-from-no-centro-das-atencoes/>>. Acesso em: 15 dez. 2019.
  13. BRASIL. Ministério da saúde. Resolução rdc n. 211, de 14 de julho de 2005. Definição e a classificação de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. **Diário Oficial [Da] República Federativa Do Brasil**, Brasília, DF, 18 jul. DE 2005.
  14. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Parabens in cosmetics. Disponível em: <<https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetic-ingredients/parabens-cosmetics>>. Acesso em: 9 out. 2019.
  15. EUROPEAN COMMISSION. Disponível em: <[http://www.europarl.europa.eu/regdata/docs\\_autres\\_institutions/commission\\_europeenne/com/2016/0580/com\\_com\(2016\)0580\\_en.pdf](http://www.europarl.europa.eu/regdata/docs_autres_institutions/commission_europeenne/com/2016/0580/com_com(2016)0580_en.pdf)>. Acesso em: 26 out. 2019.
  16. EUROPEAN COMMISSION. **Technical Document On Cosmetic Claims, 2019.** Disponível em: <<https://ec.europa.eu/docsroom/documents/24847>>. Acesso em: 10 dez. 2019.
  17. BRASIL. Ministério da saúde. Resolução rdc n. 481, de 23 de setembro de 1999(\*). Parâmetros de controle microbiológico para os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. **Diário Oficial [Da] República Federativa Do Brasil**, Brasília, DF, 6 out. De 1999.
  18. LUNDOV, M. D. ET AL. Contamination versus preservation of cosmetics: a review on legislation, usage, infections, and contact allergy. **CONTACT DERMATITIS**, v. 60, n. 2, p. 70-8, feb 2009. Issn 1600-0536 (Electronic) 0105-1873 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19207376> >.
  19. BRASIL. Guia de estabilidade de produtos cosméticos, 2004. Disponível em:<<http://portal.anvisa.gov.br/documents/106351/107910/guia+de+estabilidade+de+produtos+cosm%a9ticos/49cdf34c-b697-4af3-8647-dcb600f753e2>>. Acesso em: 12 dez. 2019.
  20. PINTO, T. J. A.; KANEKO, T. M.; PINTO, A. F. Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos. Rio De Janeiro: Atheneu Rio, 2010.

21. NES, I. F.; EKLUND, T. The effect of parabens on dna, rna and protein synthesis in escherichia coli and bacillus subtilis. **J Appl Bacteriol**, v. 54, n. 2, p. 237-42, apr 1983. Issn 0021-8847 (Print) 0021-8847 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6189812> >.
22. ZHANG, X. ET AL. Loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase-2 identified in unipolar major depression. **Neuron**, v. 45, n. 1, p. 11-6, jan 6 2005. Issn 0896-6273 (Print) 0896-6273 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15629698> >.
23. BERENBAUM, M. C. Synergy, additivism and antagonism in immunosuppression. A critical review. **Clin Exp Immunol**, v. 28, n. 1, p. 1-18, apr 1977. Issn 0009-9104 (Print) 0009-9104 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/324671> >.
24. TURAKKA, L. ET AL. Parabens as antimicrobial preservatives in creams. **Pharmazie**, v. 43, n. 10, p. 701-3, oct 1988. Issn 0031-7144 (print) 0031-7144 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3062642> >.
25. SCALZO, M. ET AL. Study of interaction effects of polyacrylic acid polymers (carbopol 940) on antimicrobial activity of methyl parahydroxybenzoate against some gram-negative, gram-positive bacteria and yeast. **J Pharm Pharmacol**, v. 48, n. 11, p. 1201-5, nov 1996. Issn 0022-3573 (Print) 0022-3573 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8961173> >.
26. FERNANDES, J. P. S. ET AL. Study of the structure-activity relationships of parabens: a practical class. **Quim. Nova**, P. 890-893, 2013.
27. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Disponível em: < <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetics-laws-regulations/fda-authority-over-cosmetics-how-cosmetics-are-not-fda-approved-are-fda-regulated>>. Acesso em: 27 out. 2019.
28. HARVEY, P. W.; EVERETT, D. J. Significance of the detection of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens) in human breast tumours. **J Appl Toxicol**, v. 24, n. 1, p. 1-4, jan-feb 2004. Issn 0260-437x (Print) 0260-437X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14745840> >.
29. AMERICAN CANCER SOCIETY (ACS). Disponível em: < <http://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/antiperspirants-and-breast-cancer-risk.html?Sitearea=med>>. Acesso em: 26 out. 2019.

30. CALAFAT, A. M. ET AL. Urinary concentrations of four parabens in the u.s. Population: nhanes 2005-2006. **Environ Health Perspect**, v. 118, n. 5, p. 679-85, may 2010. Issn 1552-9924 (Electronic) 0091-6765 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20056562>>.
31. HOPPE, A. C. Evaluation of paraben toxicity in cosmetics. **Revinter**, p. 49-70, 2017.
32. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). FDA authority over cosmetics: how cosmetics are not fda-approved, but are fda-regulated. Disponível em: <<https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetics-laws-regulations/fda-authority-over-cosmetics-how-cosmetics-are-not-fda-approved-are-fda-regulated>>. Acesso em: 15 out. 2019.
33. BELSITO, D. V. The diagnostic evaluation, treatment, and prevention of allergic contact dermatitis in the new millennium. **J Allergy Clin IMMUNOL**, p. 409-420, 2000.
34. HENNINO, A. ET AL. Fisiopatologia da dermatite de contato alérgica: papel das células t cd8 efectoras e das células t cd4 regulatórias. Update on the pathophysiology with special emphasis on cd8 effector t cells and cd4 regulatory t cells. **An Bras Dermatol**, p. 335-347, 2005.
35. LAZZARINI, R. ET AL. [Allergic contact dermatitis to topical drugs: a descriptive analysis]. **An Bras Dermatol**, v. 84, n. 1, p. 30-4, jan-feb 2009. Issn 1806-4841 (Electronic) 0365-0596 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19377756>>.
36. LEPOITTEVIN, J. ; LEBLOND, I. Hapten-peptide t cell receptor interactions: molecular basis for the recognition of haptens by t lymphocytes. **Eur J Dermatol** p. 151-154, 1997.
37. BELSITO, D. V. A sherlockian approach to contact dermatitis. **Dermatol Clin**, v. 17, n. 3, p. 705-13, x, jul 1999. Issn 0733-8635 (Print)0733-8635 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10410868>>.
38. AZULAY, R. D.; AZULAY, D. R.; AZULAY-ABULAFIA, L. Dermatologia. RIO DE JANEIRO: GUANABARA KOOGAN, 2015., 2015.
39. MARODIN, G.; GOLDIM, J. R. [confusions and ambiguities in the classification of adverse events in the clinical research]. **Rev Esc Enferm Usp**, v. 43, n. 3, p. 690-6, sep 2009. Issn 0080-6234 (Print) 0080-6234 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19842604>>.
40. CORDEIRO, A. M. ET AL. Systematic review: a narrative review. **Rev. Col. Bras. Cir.**, p. 428-431, 2007.

41. LOPES, A. A. Medicina baseada em evidências: a arte de aplicar o conhecimento científico na prática clínica. **Rev Ass Med Brasil**, p. 285-288, 2000.
42. HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. Cochrane handbook for systematic reviews for interventions, version 5.1.0. Disponível em: <<https://handbook-5-1.cochrane.org/>>. Acesso em: 10 jan. 2018.
43. DONATO, H.; DONATO, M. [Stages for undertaking a systematic review]. **Acta Med Port**, v. 32, n. 3, p. 227-235, mar 29 2019. Issn 1646-0758 (Electronic) 0870-399X (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30946795>>.
44. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados, 2012. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_elaboracao\\_sistemica.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_sistemica.pdf)>. Acesso em: 27 fev. 2019.
45. ATALLAH, A. N.; CASTRO, A. A. **Medicina baseada em evidências: fundamentos para a pesquisa clínica**. SÃO PAULO: LEMOS-EDITORIAL, 1998.
46. MURAD, M. H. ET AL. New evidence pyramid. **Evid based med**, v. 21, n. 4, p. 125-7, aug 2016. Issn 1473-6810 (Electronic) 1356-5524 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27339128>>.
47. GALVÃO, C. M.; SAWADA, N. O.; TREVIZAN, M. A. Revisão sistemática: recurso que proporciona a incorporação das evidências na prática da enfermagem. **Rev Latino-Am Enfermagem**, p. 549-556, 2004.
48. SCHIAVO, J. H. Prospero: an international register of systematic review protocols. **Med Ref Serv Q**, v. 38, n. 2, p. 171-180, apr-jun 2019. Issn 1540-9597 (Electronic) 0276-3869 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31173570>>.
49. WELLS, G. A. ET AL. Indirect evidence: indirect treatment comparisons in meta-analysis. **Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health Indirect**, 2009.
50. PEREIRA, M. G.; GALVÃO, T. F. Heterogeneity and publication bias in systematic reviews. **Epidemiol. Serv. Saúde**, p. 775-778, 2014.

51. SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Systematic review studies: a guide for careful synthesis of scientific evidence. **Revista Brasileira De Fisioterapia**, P. 77-82, 2007.
52. SANTOS, E. J. F.; CUNHA, M. Critical interpretation of statistical results of a meta-analysis: methodological strategies. **Millenium**, P. 85-98, 2013.
53. SUZUMURA, E. A. ET AL. How to critically assess intensive care cohort studies? **Revista Brasileira De Terapia Intensiva**, p. 93-98, 2007.
54. COOPER, S. M.; SHAW, S. Allergic contact dermatitis from parabens in a tar shampoo. **Contact Dermatitis**, p. 39, 1998.
55. HENRY, J. C.; TSCHEN, E. H.; BECKER, L. E. Contact urticaria to parabens. **Arch Dermatol**, v. 115, n. 10, p. 1231-2, oct 1979. Issn 0003-987x (Print) 0003-987X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/159667> >.
56. ADAMS, R. M. ET AL. A five-year study of cosmetic reactions. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, v. 13, n. 6, p. 1062-1069, 1985. Disponível em: < <https://www.scopus.com/inward/record.uri?Eid=2-s2.0-0022234099&doi=10.1016%2fs0190-9622%2885%2970258-&partnerid=40&md5=c31e866e22db340aa50bcc24a082dd00> >.
57. AKASYA-HILLENBRAND, E.; OZKAYA-BAYAZIT, E. Patch test results in 542 patients with suspected contact dermatitis in turkey. **Contact Dermatitis**, v. 46, n. 1, p. 17-23, jan 2002. Issn 0105-1873 (Print)0105-1873 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11918582> >.
58. DUARTE, I.; DA CUNHA, J. A. J.; LAZZARINI, R. Allergic contact dermatitis in private practice: what are the main sensitizers? **Dermatitis**, v. 22, n. 4, p. 225-226, 2011. Disponível em: < <https://www.scopus.com/inward/record.uri?Eid=2-s2.0-9960727043&doi=10.2310%2f6620.2011.11009&partnerid=40&md5=525ee954f5eb3c25835375f692138df6> >.
59. ROMAGUERA, C. ET AL. Patch tests with allergens related to cosmetics. **Contact Dermatitis**, v. 9, n. 2, p. 167-168, 1983. Disponível em: < <https://www.scopus.com/inward/record.uri?Eid=2-s2.0-0020699805&doi=10.1111%2fj.1600-0536.1983.tb04346.x&partnerid=40&md5=12142868eac64965620ba237c2dda779> >.
60. SARMA, N.; GHOSH, S. Clinico-allergological pattern of allergic contact dermatitis among 70 indian children. **Indian Journal Of Dermatology, Venereology And Leprology**, v. 76, n. 1, p. 38-44, 2010. Disponível em: < <https://www.scopus.com/inward/record.uri?Eid=2-s2.0->

77949892837&doi=10.4103%2f0378-6323.58677&partnerid=40&md5=48131dc90bcbeb185a818c7127f38432 >.

61. SCHNUCH, A. ET AL. Contact allergy to preservatives. Analysis of ivdk data 1996-2009. **British Journal Of Dermatology**, v. 164, n. 6, p. 1316-1325, 2011. Disponível em: <  
<https://www.scopus.com/inward/record.uri?Eid=2-s2.0-79957584365&doi=10.1111%2fj.1365-2133.2011.10253.x&partnerid=40&md5=3190066026655ed1a3d554ad6e276c19> >.
62. ZHAO, L.; LI, L. F. Contact sensitization to 34 common contact allergens in university students in beijing. **Contact Dermatitis**, v. 73, n. 5, p. 323-324, 2015. Disponível em: <  
<https://www.scopus.com/inward/record.uri?Eid=2-s2.0-84945436019&doi=10.1111%2fcod.12447&partnerid=40&md5=5ca0f1f3cfefd0574b2fef075510621b> >.
63. GÓMEZ -VÁZQUEZ, M.; FERNÁNDEZ-REDONDO, V.; TORIBIO, J. Allergic contact eczema/dermatitis from cosmetics. **Allergy: European Journal Of Allergy And Clinical Immunology**, v. 57, n. 3, p. 268-269, 2002. Disponível em: <  
<https://www.scopus.com/inward/record.uri?Eid=2-s2.0-0036195684&doi=10.1034%2fj.1398-9995.2002.1n3591.x&partnerid=40&md5=2f15c31dc7a4cae4a36a7c0f68460e27> >.
64. LEE, S. S. ET AL. Multicenter study of preservative sensitivity in patients with suspected cosmetic contact dermatitis in korea. **Journal Of Dermatology**, v. 39, n. 8, p. 677-681, 2012. Disponível em: <  
<https://www.scopus.com/inward/record.uri?Eid=2-s2.0-84864418079&doi=10.1111%2fj.1346-8138.2012.01551.x&partnerid=40&md5=3ed9f24c1be7c79d5f237aa5ce9c1770> >.
65. RODRIGUES, D. F.; GOULART, E. M. A. Patch test results in children and adolescents. Study from the santa casa de belo horizonte dermatology clinic, brazil, from 2003 to 2010. **Anais Brasileiros De Dermatologia**, v. 90, n. 5, p. 671-683, 2015. Disponível em: <  
<https://www.scopus.com/inward/record.uri?Eid=2-s2.0-84947428527&doi=10.1590%2fabd1806-4841.20153902&partnerid=40&md5=2386e748c86af6cb1ca3ae31ebb6312d> >.
66. DOGRA, A. ET AL. Contact dermatitis due to cosmetics and their ingredients. **Indian Journal Of Dermatology, Venereology And Leprology**, v. 60, n. 2, p. 72-75, 1994. Disponível em: <  
<https://www.scopus.com/inward/record.uri?Eid=2-s2.0-0027960324&partnerid=40&md5=c1e9f98e0a9fcfb5b163aa78ec4f46d4> >.
67. HAFEEZ, F.; MAIBACH, H. Overview of parabens and allergic contact dermatitis. **Skin Therapy Lett.** , p. 5-7, 2013.

68. PEDERSEN, S. ET AL. In vitro skin permeation and retention of parabens from cosmetic formulations. **Int J Cosmet Sci**, v. 29, n. 5, p. 361-7, oct 2007. Issn 1468-2494 (Electronic) 0142-5463 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18489369> >.
69. HELDRETH, B. PARABENOS SÃO SEGUROS. **Cosmetics And Toiletries**, p. 36-37, 2018.
70. TAVARES, A. T.; PEDRIALI, C. A. Use of parabens in cosmetics and its estrogenic action on mammary tissue cancer induction. **Revista Multidisciplinar Da Saúde**, p. 61-74, 2011.
71. DARBRE, P. D.; HARVEY, P. W. Paraben esters: review of recent studies of endocrine toxicity, absorption, esterase and human exposure, and discussion of potential human health risks. **J Appl Toxicol**, v. 28, N. 5, p. 561-78, jul 2008. issn 0260-437x (Print) 0260-437X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18484575> >.
72. DARBRE, P. D.; HARVEY, P. W. Parabens can enable hallmarks and characteristics of cancer in human breast epithelial cells: a review of the literature with reference to new exposure data and regulatory status. **Journal Applied Toxicology**, p. 925–938, 2014.
73. MUNDY, R. D.; CORMACK, B. Expression of candida glabrata adhesins after exposure to chemical preservatives. **J Infect Dis**, V. 199, n. 12, p. 1891-8, jun 15 2009. Issn 0022-1899 (Print) 0022-1899 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19426114> >.
74. SAMARASINGHE, S. ET AL. Parabens generate reactive oxygen species in human spermatozoa. **Andrology**, v. 6, n. 4, p. 532-541, jul 2018. Issn 2047-2927 (Electronic) 2047-2919 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29722171> >.

**ANEXO 01 – FERRAMENTA PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA  
PARA ESTUDOS OBSERVACIONAIS: NEWCASTLE OTTAWA <sup>1</sup>**

## NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

### Selection

- 1) Is the case definition adequate?
  - a) yes, with independent validation \*
  - b) yes, eg record linkage or based on self reports
  - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
  - a) consecutive or obviously representative series of cases \*
  - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
  - a) community controls \*
  - b) hospital controls
  - c) no description
- 4) Definition of Controls
  - a) no history of disease (endpoint) \*
  - b) no description of source

### Comparability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
  - a) study controls for \_\_\_\_\_ (Select the most important factor.) \*
  - b) study controls for any additional factor \* (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

### Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
  - a) secure record (eg surgical records) \*
  - b) structured interview where blind to case/control status \*
  - c) interview not blinded to case/control status
  - d) written self report or medical record only
  - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
  - a) yes \*
  - b) no
- 3) Non-Response rate
  - a) same rate for both groups \*
  - b) non respondents described
  - c) rate different and no designation

## NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

### Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
  - a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community \*
  - b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community \*
  - c) selected group of users eg nurses, volunteers
  - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
  - a) drawn from the same community as the exposed cohort \*
  - b) drawn from a different source
  - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
  - a) secure record (eg surgical records) \*
  - b) structured interview \*
  - c) written self report
  - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
  - a) yes \*
  - b) no

### Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
  - a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor) \*
  - b) study controls for any additional factor \* (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

### Outcome

- 1) Assessment of outcome
  - a) independent blind assessment \*
  - b) record linkage \*
  - c) self report
  - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
  - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) \*
  - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
  - a) complete follow up - all subjects accounted for \*
  - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) \*
  - c) follow up rate < \_\_\_\_% (select an adequate %) and no description of those lost
  - d) no statement

**ANEXO 02 – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA PARA  
ESTUDOS DE RELATO DE CASO <sup>2</sup>**

Tool for evaluating the methodological quality of case reports and case series	
Domains	Leading explanatory questions
Selection	1. Does the patient(s) represent(s) the whole experience of the investigator (centre) or is the selection method unclear to the extent that other patients with similar presentation may not have been reported?
Ascertainment	2. Was the exposure adequately ascertained? 3. Was the outcome adequately ascertained?
Causality	4. Were other alternative causes that may explain the observation ruled out? 5. Was there a challenge/rechallenge phenomenon? 6. Was there a dose–response effect? 7. Was follow-up long enough for outcomes to occur?
Reporting	8. Is the case(s) described with sufficient details to allow other investigators to replicate the research or to allow practitioners make inferences related to their own practice?

Questions 4, 5 and 6 are mostly relevant to cases of adverse drug events.

## **APÊNDICE 1 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA PARA REVISÃO SISTEMÁTICA**

PUBMED®.

AND	<p>("Safety"[Mesh] OR "Chemical Safety"[Mesh] OR "Patient Safety"[Mesh])) OR ((("Safety, Chemical" OR "Chemical Safety Measures" OR "Chemical Safety Measure" OR "Measure, Chemical Safety" OR "Measures, Chemical Safety" OR "Safety Measure, Chemical" OR "Safety Measures, Chemical"))) OR (((("Safety, Chemical"[Title/Abstract] OR "Chemical Safety Measures"[Title/Abstract] OR "Chemical Safety Measure"[Title/Abstract] OR "Measure, Chemical Safety"[Title/Abstract] OR "Measures, Chemical Safety"[Title/Abstract] OR "Safety Measure, Chemical"[Title/Abstract] OR "Safety Measures, Chemical"[Title/Abstract]))) OR ((("Patient Safeties" OR "Safeties, Patient" OR "Safety, Patien"))) OR (((("Patient Safeties"[Title/Abstract] OR "Safeties, Patient"[Title/Abstract] OR "Safety, Patien"[Title/Abstract]))) OR ((("toxic potential" OR "margin of safety"))) OR (((("toxic potential"[Title/Abstract] OR "margin of safety"[Title/Abstract]))) OR "toxicity" [Subheading]) OR toxicity[Title/Abstract] OR ((("Safety"[Title/Abstract] OR "Chemical Safety"[Title/Abstract] OR "Patient Safety"[Title/Abstract])) OR "Hypersensitivity"[Mesh]) OR ((Hypersensitivities OR Allergy OR Allergies OR "Allergic Reaction" OR "Allergic Reactions" OR "Reaction, Allergic" OR "Reactions, Allergic"))) OR ((Hypersensitivities[Title/Abstract] OR Allergy[Title/Abstract] OR Allergies[Title/Abstract] OR "Allergic Reaction"[Title/Abstract] OR "Allergic Reactions"[Title/Abstract] OR "Reaction, Allergic"[Title/Abstract] OR "Reactions, Allergic"[Title/Abstract]))) OR "Dermatitis"[Mesh]) OR "Dermatitis"[Title/Abstract]) OR "Skin Window Technique"[Mesh]) OR ((("Skin Window Techniques" OR "Technique, Skin Window" OR "Techniques, Skin Window" OR "Technic, Skin Window" OR "Technics, Skin Window" OR "Rebuck Skin Window Technique"))) OR (((("Skin Window Techniques"[Title/Abstract] OR "Technique, Skin Window"[Title/Abstract] OR "Techniques, Skin Window"[Title/Abstract] OR "Skin Window Technic"[Title/Abstract] OR "Skin Window Technics"[Title/Abstract] OR "Technic, Skin Window"[Title/Abstract] OR "Technics, Skin Window"[Title/Abstract] OR "Rebuck Skin Window Technique"[Title/Abstract]))) OR "Absorption, Physiological"[Mesh]) OR ((("Physiological Absorption" OR "Systemic Absorption" OR "Absorption, Systemic"))) OR (((("Physiological Absorption"[Title/Abstract] OR "Systemic Absorption"[Title/Abstract] OR "Absorption, Systemic"[Title/Abstract]))) OR "Endocrine Disruptors"[Mesh]) OR ((("Disruptors, Endocrine" OR "Endocrine Disrupting Chemicals" OR "Chemicals, Endocrine Disrupting" OR "Endocrine Disruptor Effect" OR "Disruptor Effect, Endocrine" OR "Effect, Endocrine Disruptor" OR "Endocrine Disruptor Effects" OR "Disruptor Effects, Endocrine" OR "Effects, Endocrine Disruptor"))) OR ((("Disruptors, Endocrine"[Title/Abstract] OR "Endocrine Disrupting Chemicals"[Title/Abstract] OR "Chemicals, Endocrine Disrupting"[Title/Abstract] OR "Endocrine Disruptor Effect"[Title/Abstract] OR "Disruptor Effect, Endocrine"[Title/Abstract] OR "Effect, Endocrine Disruptor"[Title/Abstract] OR "Endocrine Disruptor Effects"[Title/Abstract])</p> <p>("Parabens"[Mesh]) OR "4 Hydroxybenzoic Acids") OR "4-Hydroxybenzoic Acids") OR "para-Hydroxybenzoic Acids") OR "para Hydroxybenzoic Acids") OR "4 Hydroxybenzoic Acids"[Title/Abstract]) OR "4-Hydroxybenzoic Acids"[Title/Abstract]) OR "para-Hydroxybenzoic Acids"[Title/Abstract]) OR "para Hydroxybenzoic Acids"[Title/Abstract]) OR parabens[Title/Abstract]</p>
-----	---

FONTE: Os Autores (2018).

SCOPUS®.

AND	( "endocrine disruptors" OR "Disruptors, Endocrine" OR "Endocrine Disrupting Chemicals" OR "Chemicals, Endocrine Disrupting" OR "Endocrine Disruptor Effect" OR "Disruptor Effect, Endocrine" OR "Effect, Endocrine Disruptor" OR "Endocrine Disruptor Effects" ) ) ) OR ( TITLE-ABS-KEY ( ( hormone OR "Hormone Receptor Agonists" OR "Agonists, Hormone Receptor" OR "Receptor Agonists, Hormone" )
	( toxicity OR "toxic potential" OR "margin of safety" ) ) ) OR ( TITLE-ABS-KEY ( ( safety OR "Safety, Chemical" OR "Chemical Safety Measures" OR "Chemical Safety Measure" OR "Measure, Chemical Safety" OR "Measures, Chemical Safety" OR "Safety Measure, Chemical" OR "Safety Measures, Chemical" ) ) ) OR ( TITLE-ABS-KEY ( ( "Patient Safety" OR "Patient Safeties" OR "Safeties, Patient" OR "Safety, Patien" ) ) ) OR ( TITLE-ABS-KEY ( ( hypersensitivities OR allergy OR allergies OR "Allergic Reaction" OR "Allergic Reactions" OR "Reaction, Allergic" OR "Reactions, Allergic" ) ) ) OR ( TITLE-ABS-KEY ( dermatitis ) ) OR ( TITLE-ABS-KEY ( ( "skin reactions" OR "Skin Window Techniques" OR "Technique, Skin Window" OR "Techniques, Skin Window" OR "Skin Window Technic" OR "Skin Window Technics" OR "Technic, Skin Window" OR "Technics, Skin Window" OR "Rebuck Skin Window Technique" ) ) ) OR ( TITLE-ABS-KEY ( ( "systemic absorption" OR "Physiological Absorption" OR "Systemic Absorption" OR "Absorption, Systemic" )
	( "parabens" OR "paraben" OR "4-Hydroxybenzoic Acids" OR "4 Hydroxybenzoic Acids" OR "para-Hydroxybenzoic Acids" OR "para Hydroxybenzoic Acids" )
NOT (INDEX(medline))	

FONTE: Os Autores (2018).

ESTRATÉGIA DE BUSCA DA REVISÃO SISTEMÁTICA PARA BASE DE DADOS SCIENCE DIRECT®.

AND	(parabeno OR parabens OR 4-hydroxybenzoic acids)
	(endocrine OR absorption OR hormone)
AND	(parabeno OR parabens OR 4-hydroxybenzoic acids)
	(safety OR toxicity OR toxic OR safeties OR dermatitis OR allergy)
NOT (INDEX(medline))	

FONTE: Os Autores (2018).

## **APÊNDICE 2 – PLANILHAS DE EXTRAÇÃO DE DADOS**

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>País</b>	<b>Condição clínica dos pacientes</b>	<b>Pacientes (N)</b>	<b>Idade</b>	<b>Sexo</b>	<b>Tempo de uso e/ou tempo de estudo</b>

FONTE: Os Autores (2019).

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Pacientes (N)</b>	<b>Tipo de parabeno</b>	<b>Tipo de teste</b>	<b>Concentração do parabeno testado (%)</b>	<b>Desfecho</b>	<b>Resultado</b>

FONTE: Os Autores (2019).

**APÊNDICE 3 – ESTUDOS EXCLUÍDOS A PARTIR DA LEITURA NA ÍNTEGRA  
COM JUSTIFICATIVA**

<b>Autor, ano</b>	<b>Título</b>	<b>Justificativa</b>
Lim, 2003	Allergic contact dermatitis to an expired moisturiser	Estudo em cosmético vencido
Batty, 1986	Hypersensitivity to methylhydroxybenzoate: a case for additive labelling of pharmaceuticals	Carta ao editor
Marrakchi, 2002	Patch testing with European standard allergens in Tunisian patients	
Darbre, 2004	Concentrations of Parabens in Human Breast Tumours	Análise em tecido de mama
Meeker, 2013	Distribution, variability, and predictors of urinary concentrations of phenols and parabens among pregnant women in puerto rico	Análise em urina
Angelini, 1997	Contact allergy to preservatives and perfumed compounds used in skin care products	Teste realizado em pacientes já diagnosticados com algum tipo de alergia de pele
Angelini, 1985	Contact dermatitis due to cosmetics	
Blondeel, 1983	Cosmetic allergy	
Hannuksela, 1976	Allergy to ingredients of vehicles	
Mowad, 2000	Allergic contact dermatitis caused by parabens: 2 case reports and a review	
Reed, 1969	Paraben allergy, a case of intractable dermatitis	
Sugai, 1977	Pigmented cosmetic dermatitis and coal tar dyes	
Terrazas, 2008	A study of allergic contact dermatitis with European standard series of patch tests, in the Department of Dermatology at the University Hospital "Dr. José Eleuterio González", UANL	
Vij, 2007	Study of contact dermatitis due to topical medicaments and cosmetics by patch testing	
Warshaw, 2013	Patch test reactions associated with sunscreen products and the importance of testing to an expanded series: Retrospective analysis of North American Contact Dermatitis Group data, 2001 to 2010	
Würbach, 1993	Contact allergy to benzyl alcohol and benzyl paraben	
Yin, 2011	A retrospective study of patch tests in Chongqing, China from 2004 to 2009	
Dastychová, 2013	Trends in the development of contact sensitivity to selected additives of pharmaceutical and cosmetic	

	products in the Czech Republic	
Dastychová, 2004	Contact Hypersensitivity to Selected Adjuvant Substances in Dermatological Topical Preparations and Cosmetics in Patients with Chronic Eczema	
Kiec-S, 2008;	Contact allergy to para-(amino) compounds in European Standard Series	
Nath 2007	Kumkum-induced dermatitis: An analysis of 46 cases	
Petkovic, 2011	Allergic contact dermatitis on the eyelids	
Verhaeghe, 1997	Multiple sources of allergic contact dermatitis from parabens	
Bergfeld, 2005	Safety of ingredients used in cosmetics	
Biebl, 2006	Allergic Contact Dermatitis to Cosmetics	
Castelain, 2012	Parabens: A real hazard or a scare story?	
Chow, 2016	Cosmetics use and age at menopause: is there a connection?	
Draelos, 2001	Special considerations in eye cosmetics	
Draelos, 2014	Facial skin care products and cosmetics	
González-Muñoz, 2014	Allergic contact dermatitis caused by cosmetic products	
Groot, 1987	Preservatives in the European standard series for epicutaneous testing	
Konduracka, 2014	Relationship between everyday use cosmetics and female breast cancer	
Kortenkamp, 2010	Combined exposures to anti-androgenic chemicals: Steps towards cumulative risk assessment	
Lorenzetti, 1977	Topical parabens: Benefits and risks	
Meynadier, 1982	Preservative sensitivity	
Scheman, 2000	Adverse reactions to cosmetic ingredients	
Schorr, 1974	Cosmetic allergy: Diagnosis, incidence, and management	
Walters, 2015	Human cumulative irritation tests of common preservatives used in personal care products: A retrospective analysis of over 45 000 subjects	
Bork, 1976;	Allergic contact dermatitis	Estudo em
Goossens, 2014;	Allergic contact dermatitis from the vehicle components of topical pharmaceutical	medicamento contendo parabeno

Nardelli, 2009;	Contact allergy to fragrances and parabens in an atopic baby	
Reiffers, 1974	Unusual allergic contact dermatitis	
Lillo, 2017	Methylparaben stimulates tumor initiating cells in ER+ breast cancer models	Estudo em animais
Aberer, 1991	Contact eczema and epicutaneous tests--distribution of allergens and changes in the spectrum in Vienna	
Andersen, 1993	Contact allergy and irritation from preservatives	
Ayala, 1994	Italian multicenter study on Epiquick®, Rapid Patch Test® and TRUE Test™	
Belhadjali, 2008	Contact sensitization in atopic dermatitis: Results of a prospective study of 89 cases in Tunisia	
Bernier, 2012	Contact sensitization to allergens in the Spanish standard series at hospital Costa del sol in Marbella, Spain: A retrospective study (2005-2010)	
Boonchai, 2008	Prevalence of allergic contact dermatitis in Thailand	
Bordel-Gómez, 2010	Epidemiology of contact dermatitis: Prevalence of sensitization to different allergens and associated factors	
Brasch, 2001	Associated positive patch test reactions to standard contact allergens	
Braun, 1971	The allergologic significance of p-hydroxybenzoic acid ester used as a preservative in topical cosmetic and dermatologic preparations	
Cheng, 2011	Time trends of contact allergy to a modified European baseline series in Beijing between 2001 and 2006	
Cheng, 2014	Contact sensitivity to preservatives in Singapore: Frequency of sensitization to 11 common preservatives 2006-2011	
Chow, 2013	Frequency of positive patch test reactions to preservatives: The Australian experience	
Crinnion, 2010	Toxic effects of the easily avoidable phthalates and parabens	
De Groot, 1986	Contact allergy to preservatives	
De Groot, 1996	Methyldibromoglutaronitrile is an important	

Sem dados e desfechos de interesse

	contact allergen in The Netherlands
Deleo, 2016	The Association of Race/Ethnicity and Patch Test Results: North American Contact Dermatitis Group, 1998-2006
Duarte, 2007	Contact dermatitis in the elderly
Epstein, 1968	Paraben sensitivity: subtle trouble
Gendler, 1987	Adverse reactions to cosmetics
George, 1990	Sensitivity to various ingredients topical preparation following prolonged use
Gollhausen, 1988	Trends in allergic contact sensitization
Guo, 2013	A survey of phthalates and parabens in personal care products from the United States and its implications for human exposure
Guo, 2014	Phthalates and parabens in personal care products from China: Concentrations and human exposure
Hannuksela, 1979	Allergic and toxic reactions caused by cream bases in dermatological patients
Hirano, 1982	testing with European and American standard allergens in Japanese patients
Husajn, 1977	Contact dermatitis in the West of Scotland
Jacobs, 1984	Hypoxic radiosensitization by the antimicrobial methyl paraben
Jong, 2007	Contact sensitivity to preservatives in the UK, 2004-2005: Results of multicentre study
Katsarou, 1999	Frequency of immediate reactions to the European standard series
Kręcis, 2015	Preservatives as important etiologic factors of allergic contact dermatitis
Lam, 2008	A retrospective study of 2585 patients patch tested with the European standard series in Hong Kong (1995-99)
Lee, 2017	Parabens accelerate ovarian dysfunction in a 4-vinylcyclohexene diepoxide-induced ovarian failure model
Lestringant, 1999	Allergic contact dermatitis in the United Arab Emirates
Leok, 1992	Changing trends in the epidemiology of contact dermatitis in Singapore

Li, 2010	Contact sensitization to European baseline series of allergens in university students in Beijing
Liu, 1997	Patch test reactions to the Chinese standard screening allergens in 1,135 patients investigated for allergic contact dermatitis
Macan, 2014	Occupational and non-occupational allergic contact dermatitis: A follow-up study
Marinovic-Kulisic, 2004	Retrospective survey of patch testing at Department of Dermatology and Venerology, Zagreb University Hospital Center in Zagreb, Croatia
Marzulli, 1976	Contact allergy: Predictive testing in man
Orth, 1980	Use of parabens as cosmetic preservatives
Perrenoud, 1994	Frequency of sensitization to 13 common preservatives in Switzerland
Piaserico, 2004	Allergic contact sensitivity in elderly patients
Rieger, 1986	Skin irritation physical and chemical considerations
Schnuch, 1998	Patch testing with preservatives, antimicrobials and industrial biocides. Results from a multicentre study
Simonsen, 2014	Allergic contact dermatitis in Danish children referred for patch testing - A nationwide multicentre study
Uter, 2012	Current patch test results with the European baseline series and extensions to it from the 'European Surveillance System on Contact Allergy' network, 2007-2008
Uter, 2005	The European standard series in 9 European countries, 2002/2003 - First results of the European Surveillance System on Contact Allergies
Vogel, 2017	Two decades of p-phenylenediamine and toluene-2,5-diamine patch testing – focus on co-sensitizations in the European baseline series and cross-reactions with chemically related substances
Warshaw, 2015	North American contact dermatitis group patch test results: 2011-2012

Wojciechowska, 2007	The prevalence of side effects, hypersensitivity and allergy to individual ingredients of cosmetics, chrome and nickel among the students of cosmetology	
Wolf, 1995	Another "paraben paradox	
Piasecka, 1981;	[Allergy to parabens in cosmetic creams]	
Vocilková, 2004	Contact Hypersensitivity to Allergens Contained in Cosmetic Products - Reactions Assessed by European Standard Allergen Set	Não encontrados na íntegra.

FONTE: O Autor (2019)