



DISRUPTORES ENDÓCRINOS EM FILTROS SOLARES ORGÂNICOS COM OCTILMETOXICINAMATO E BENZOFENONA-3

Luana Scheid¹, Michelli Bertolazo²

Resumo

Com o aumento dos casos de câncer de pele e o envelhecimento precoce causado pela exposição solar, tem aumentado a procura e o uso de protetores solares. No entanto, alguns estudos sugerem que certos compostos químicos presentes nos protetores UV orgânicos podem ter impactos no sistema endócrino tais como: benzofenona-3, octilmetoxicinamato, sendo chamados de disruptores endócrinos. Diferentes testes demonstraram que estas substâncias químicas são absorvidas através da pele e são metabolizadas e bioacumuladas. Contudo, esta bioconcentração pode causar impactos negativos à saúde. Porém se faz necessário realizar mais estudos para o alcance de dados clínicos de alta significância. Este trabalho foi elaborado através de revisão bibliográfica, usando as bases de dados, PubMed, Google Acadêmico e Sciencedirect como objetivo revisar a literatura disponível e correlacionar as possíveis perturbações que estes compostos causam no sistema endócrino.

Palavras-chave: Disruptores endócrinos, Filtro solar UV orgânico, Bioacumulação.

Abstract

With the increase in cases of skin cancer and premature aging caused by sun exposure, the demand for and use of sunscreens has increased. However, some studies suggest that certain chemicals present in organic UV protectors can have impacts on the endocrine system, such as: benzophenone-3, octylmethoxycinnamate, being called endocrine disruptors. Different tests have found that these chemicals are absorbed through the skin and are metabolized and bioaccumulated. However, this bioconcentration can cause negative health effects. However, more studies need to be carried out to obtain highly significant clinical data. This work was prepared through a bibliographic review, using the databases PubMed, Google Scholar and Sciencedirect with the aim of reviewing the literature and correlating the possible disturbances that these compounds cause in the endocrine system.

Keywords: Endocrine disruptors, Organic UV sunscreen, Bioaccumulation.

Introdução

Os filtros UV são planejados para a proteção da pele contra os efeitos fotobiológicos causados pela radiação como, queimaduras, manchas, envelhecimento precoce e danos ao DNA e outras estruturas celulares. Entretanto, todos os dias as pessoas usam produtos de higiene pessoal que contêm ativos fotoprotetores. Contudo a sua aplicação inicial tenha mostrado papel protetor, sua toxicidade levanta preocupação na saúde humana, uma vez que vários filtros orgânicos contêm compostos químicos, desreguladores endócrinos, que são absorvidos através da pele e entram na circulação sistêmica onde podem ser metabolizando e possivelmente bioacumulados (LORIGO et al., 2022).

¹ Acadêmica do curso de Farmácia da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR); Endereço para correspondência: luana.scheid@utp.edu.br

² Farmacêutica, Profa. Dra. Michelli Bertolazo Universidade Tuiuti do Paraná



Disruptores endócrinos são substâncias naturais ou sintéticas de origem exógena que tem habilidade de interferir na atividade do sistema endócrino, sendo capaz de promover danos à saúde, afetando o sistema reprodutivo, desenvolvimento dos folículos ovarianos, diferenciação sexual e perda da qualidade do sêmen. Organismo em desenvolvimento como crianças ou mulheres grávidas são mais sensíveis a esta exposição (BARROS et al., 2019).

O octilmetoxicinamato (OMC) e a Benzofenonas-3 (BP-3) são os compostos químicos mais utilizados em filtros solares UV orgânicos e, seus efeitos na saúde humana e no meio ambiente são hoje alvo de grande debate (SUH et al., 2020). Diante disso, estudos sobre disruptores endócrinos se fazem necessários para melhor compreensão de seus efeitos no organismo humano. O objetivo deste trabalho é comparar estudos disponíveis na literatura e observar o impacto no sistema endócrino em diferentes organismos.

Materiais e Métodos

O trabalho foi desenvolvido por meio de uma revisão bibliográfica, com coleta de artigos publicados no PubMed, Google Acadêmico e Sciencedirect, com as palavras chaves “Disruptores Endócrinos”, “Filtro Solar Orgânico”, “Octilmetoxicinamato” e “Benzofenonas 3”, analisando dados a fim de verificar os efeitos sobre a saúde humana e o meio ambiente.

Resultados e Discussão

Conforme ADDOR (2022) “os filtros orgânicos são moléculas capazes de absorver a radiação UV e transformá-la em radiação energética com comprimento de onda superior ao da radiação incidente, inofensiva ao ser humano, seja na faixa da luz visível ou na faixa da radiação infravermelha”.

O potencial de absorção que algumas substâncias têm demonstrado em estudos vêm levantando preocupação sobre a seguridade dos filtros solares e o risco que pode oferecer à saúde. As moléculas mais estudadas são BP-3 e OMC. Além de estarem presentes em protetores solares, ambas as substâncias são regularmente utilizadas em cosméticos, shampoos, protetores labiais e fragrâncias que favorecem ao usuário fontes de exposição crônica. Tais compostos, após aplicação tópica são absorvidos através da pele e atingem a circulação sistêmica, onde podem ser metabolizados e eventualmente bioacumulados e excretados (SUH et al., 2020).

Benzofenona - 3

O BP-3 por ser uma molécula pequena de fácil permeabilidade na pele e chega até o estrato córneo através de lâminas intercelulares ou difusão passiva por alto gradiente de concentração e atinge a corrente sanguínea. Em humanos, a BP-3 é encontrada no soro em concentrações dez



vezes maiores se comparados a outros filtros químicos. É possível que o BP-3 seja carreado por proteínas no plasma e se comporte como albumina sérica humana ao transportar drogas e outras substâncias, como hormônios sexuais e tireoidianos, comprometendo o bom funcionamento e equilíbrio do organismo. Um dos principais métodos de eliminação do BP-3 é a excreção na urina, após ligação com o ácido glucurônico. É importante destacar que este composto químico apresentou uma meia vida de até 7 dias após a primeira aplicação do protetor solar contendo BP-3 a 6% (WUNK et al., 2022).

Um estudo demonstrou através de métodos analíticos a detecção de BP-3 e OMC e outras substâncias químicas presentes nos filtros solares. Assim, ficou claro que as matrizes biológicas mais estudadas são: urina, sangue, plasma, soro, leite, tecidos, unha e sêmens (NARLOCH et al., 2021).

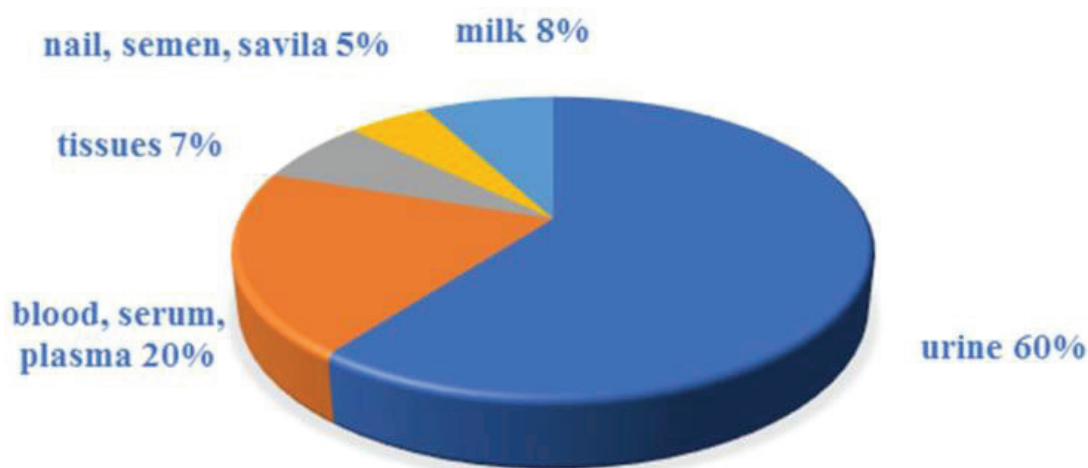


Figura 01: Amostras biológicas mais utilizadas
Fonte: NARLOCH et al., 2021.

Segundo RUSZKIEWICK (2017) “uma vez que o BP-3 está na circulação sistêmica, ele é transportado para diferentes órgãos. BP-3 é altamente lipofílico e em ratos foi detectado no fígado e no cérebro. Altas concentrações de BP-3 também foram detectadas no tecido adiposo após administração tópica”.

Em experimentos com animais, o BP-3 aplicado na pele foi detectado no fígado, coração, rins, baço, músculos e testículos. Além disso, também foi encontrado no leite materno humano e até no líquido amniótico. Por ter caráter lipofílico, o BP-3 tem facilidade em atravessar a barreira hematoencefálica, o que pode possibilitar o aparecimento de efeito adverso no sistema nervoso central (SNC) (WUNK et al., 2022).

O impacto do BP-3 no desenvolvimento embrionário é determinado através da concentração destas substâncias na urina da mãe durante a gravidez, porém os dados em humanos muitas



vezes são escassos e controversos. Alguns estudos não encontraram associação estatística significativa entre a exposição pré-natal ao BP-3 e os parâmetros de desenvolvimento das crianças, como crescimento, quociente de inteligência ou momento da puberdade. Em uma meta análise feita recentemente com base em 21 estudos, notaram que a exposição pré-natal ao BP-3 teve associações negativas ao peso fetal ao nascer. Entretanto, o desenho do estudo e os métodos eram inconsistentes, o que dificulta a obtenção de conclusões clínicas definitivas (RUSZKIEWICK. et al., 2017).

Estudos *in vitro* demonstrou que o BP-3 pode induzir a sinalização de Ca^{2+} (CatSperm) canal catiônico do esperma que se assemelha a progesterona sendo responsável por controlar funções importantes do esperma como, quimiotaxia, motilidade, capacitação e reação acrossômica. Esta probabilidade do BP-3 reproduzir o efeito da progesterona nos espermatozoides pode levar a infertilidade masculina. Neste mesmo estudo fala sobre o impacto da BP-3 no sistema nervoso em crianças mesmo os dados sendo limitados, fornecem a suspeita de que a exposição à BP-3, especialmente durante o período de desenvolvimento embrionário, pode impactar no aumento do risco de doenças neurodegenerativas, tais como as doenças de Parkinson, Alzheimer ou Huntington no futuro (WUNK et al., 2022).

Os efeitos no SNC ainda não foram totalmente abordados, porém, como já se sabe da alta lipofilicidade dos filtros orgânicos, o que lhe permite atravessar a barreira hematoencefálica, levanta preocupações pois, existe uma vasta gama de estudos *in vivo* e *in vitro* que demonstra os efeitos tóxicos dos filtros UV como desreguladores endócrinos que são capazes de afetar a transmissão neuronal, a plasticidade sináptica e gerar efeitos neurotóxicos (RUSZKIEWICK et al., 2017).

Em contrapartida, estudos feitos com ratas demonstraram níveis elevados estatisticamente significativos, não ligados e ativa dos hormônios tireoidianos, como T3 e T4 foram achados no sangue de ratas que receberam BP-3. Foi confirmado o hipertireoidismo induzido pelo BP-3 pois apresentaram concentrações consideravelmente menores de TSH (Hormônio Estimulante da Tireoide) nos animais que receberam esta substância do que nos animais de controle. Neste mesmo estudo os autores mostram que a exposição de ratas ao BP-3 durante o período pré-natal e, a seguir, durante 2 semanas na idade adulta, não teve efeito significativo nas dosagens sanguíneas de estradiol, testosterona e prolactina, mas diminuiu significativamente a concentração de progesterona (SKÓRKOWSKA et al., 2020).

Conforme revisões e estudos comparativos entre janeiro de 1979 até fevereiro de 2019, e apesar de muitos resultados contraditórios entre diversos autores, foi encontrado parâmetros clínicos associando as altas concentrações de OMC e BP-3, correlacionado a diminuição dos hormônios tireoidianos T3 e T4, redução na testosterona total em adolescentes do sexo masculino. Concentrações altas de BP-3 foi associada a menarca precoce entre meninas de 6 até 8 anos, e também foi associada ao início mais tardio do desenvolvimento das mamas e alteração nos marcadores renais de albumina e creatina (SUH et al., 2020).



Octilmetoxicinamato

O OMC é um filtro orgânico UV com capacidade de absorção sistêmica. Já foi demonstrado sua presença em amostras de urina e sangue após aplicação dérmica e assim como o BP-3, ele também é considerado desregulador endócrino. No entanto, o efeito da exposição à OMC na saúde humana não é suficientemente investigado em comparação com o do BP-3. A escassez de estudos pode ser dada à sua baixa permeação dérmica e absorção sistêmica em comparação com a BP-3. A absorção transdérmica no nível sistêmico de BP-3 e OMC, foi comparando a concentração plasmática e urinária antes e após a aplicação do protetor solar em um grupo de 32 voluntários. Antes da aplicação do protetor solar, as concentrações plasmáticas e urinárias de BP-3 e OMC estavam abaixo do nível de detecção (3,9 ng/mL) na maioria dos indivíduos. Entretanto, após a primeira aplicação de filtro solares contendo 10% de BP-3 e OMC em toda extensão do corpo, as concentrações plasmáticas medianas aumentaram para 238 ng/mL para BP-3 e 16 ng/mL para OMC nas primeiras duas horas. (SUH et al., 2020).

Em um estudo com matéria biológica, anéis de artéria umbilical humano desnudado foram incubados em sistema de banho de órgãos para entender melhor a exposição prolongada ao OMC e como esta substância influencia a homeostase vascular. Foi observado que a exposição a longo prazo ao OMC modula os receptores de serotonina e histamina afetando a contratilidade vascular. Esta modulação pode refletir em contração ou vasodilatação exacerbada. Contudo, níveis elevados de serotonina e histamina amplificam a sensibilidade das artérias umbilicais, aumentando a resistência vascular e induzindo pré-eclâmpsia e/ou hipertensão gestacional (LORIGO et al., 2022).

Um experimento em ratos e camundongos comprovou dados obtidos anteriormente em outros estudos, que o menor ganho de peso ao nascer e o atraso na abertura de olhos estavam associados com a diminuição nos níveis séricos de T4 total nos animais expostos a 1.000 mg/Kg/dia de OMC. A dose administrada foi definida como padrão. Os animais que tiveram exposição indireta através do leite materno desencadearam redução sérica de T4 próximo a 9 µg/dL, enquanto os animais do grupo que receberam óleo de milho apresentaram níveis em cerca de 11 µg/d, redução de 19% nos níveis do hormônio tireoidiano (GARCIA, 2019).

Diversos estudos e revisões mostram que BP-3 absorve rapidamente e alcança a circulação sistêmica. A BP-3 em concentrações de até 6% absorvem mais rápido do que OMC a 10% que tem permeabilidade menor se comparado a BP-3. Já foi atestado que estas substâncias promovem perturbação ao sistema endócrino. No entanto, no ano de 2018 e 2019, na Ilha Key Wey, e no Havaí, os filtros orgânicos que contêm OMC e BP-3 foram retirados do mercado, e foi proibida a venda devido a ameaça prejudicial ao ecossistema marinho e branqueamento dos corais (SUH et al., 2020).

Todos os países possuem regulamentação em relação às concentrações permitidas nos protetores solares e produtos de higiene pessoal. No Regulamento do Parlamento Europeu de 2017, uma dose aceitável de BP-3 foi reduzida de 10% para 6% em filtros UV. Nos EUA, Japão e



Coreia do Sul, o conteúdo de BP-3 é limitado a 5%, devido a suspeitas de efeitos nocivos (WNUK et al., 2022).

No Brasil, é regulamentado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) na RDC N°600 de 9 de fevereiro de 2022, que a BP- 3 e OMC podem ser utilizadas em concentrações máximas de 10%. Para concentrações maiores que 0,5% de BP-3, é necessário incluir advertência na rotulagem os dizeres: “contém Benzophenone-3” (ANVISA, 2022).

O Food and Drug Administration (FDA) destacou a importância da avaliação de segurança de todas as substâncias que contém nos filtros solares com permeação sistêmica superior a 0,5 ng/mL. Apesar da FDA ter aprovado o uso do OMC em concentrações específicas, os efeitos causados em humanos por essa substância ainda não alcançaram o consenso da comunidade científica. E se houver a proibição do OMC, cerca de 90% dos produtos seriam retirados do mercado causando um impacto econômico muito significativo (LORIGO et al., 2022).

Conclusão

Os indícios recentes não foram suficientes para sustentar a relação entre o nível sistêmico elevado de BP-3 e OMC, e seus resultados adversos à saúde. Os achados são contraditórios entre os diferentes autores ou número insuficiente de estudos para comprovar as associações observadas. Contudo, os poucos estudos disponíveis demonstram que BP- 3 a 6% absorvem mais rápido do que OMC a 10% que tem uma permeabilidade menor se comparado a BP-3. Grande parte dos estudos disponíveis foram realizados em animais, pois, permite um tempo de pesquisa maior se comparado a humanos que o nível de exposição é menor. Por isso, os achados clínicos não são de real significância para o fechamento clínico conclusivo, mas, é o suficiente para alertar a necessidade de novas pesquisas e avaliar com precisão o risco da exposição a longo prazo da BP-3, OMC e seus efeitos adversos a saúde.

Como foi demonstrado no presente trabalho, o potencial de absorção sistêmica da OMC e BP-3, acende uma alerta, assim se faz necessário a criação de métodos analíticos para controlar os compostos presentes nos filtros solares, produtos de higiene pessoal e outros, juntamente com avaliação da seguridade e eficácia adequada dos produtos que contêm estas substâncias que podem perturbar o sistema endócrino e gerar danos à saúde e ao meio ambiente. É primordial a realização de novos estudos qualitativos e quantitativos, possibilitando a conclusão embasada em dados estatísticos de alta relevância.

Referência

ADDOR, Flavia Alvim Sant'anna et al. Sunscreen lotions in the dermatological prescription: review of concepts and controversies. *Anais brasileiros de dermatologia*, v. 97, p. 204-222, 2022.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária -. RDC N° 600, DE 9 DE FEVEREIRO DE 2022. Disponível em: [HTTPS://ANTIGO.ANVISA.GOV.BR/DOCUMENTS/10181/6391620/RDC_600_2022_.PDF/F3C5718C-D16B-45B2-8AC6-B4EA8597D891](https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6391620/RDC_600_2022_.PDF/F3C5718C-D16B-45B2-8AC6-B4EA8597D891). Acesso em: 04 NOV. 2023.



DE MELO BARROS, Dayane et al. Disruptores Endócrinos e sua influência na saúde humana. *Brazilian Journal of Development*, v. 5, n. 11, p. 24211-24225, 2019.

GARCIA, Esdras Barbosa et al. Estudo da exposição pós-natal ao filtro solar octil metoxi cinamato e seus efeitos sobre o sistema neuro-imune-endócrino de roedores. 2019.

KANG, Habyeong et al. Urinary metabolites of dibutyl phthalate and benzophenone-3 are potential chemical risk factors of chronic kidney function markers among healthy women. *Environment international*, v. 124, p. 354-360, 2019.

KIM, Sujin et al. Considering common sources of exposure in association studies- Urinary benzophenone-3 and DEHP metabolites are associated with altered thyroid hormone balance in the NHANES 2007–2008. *Environment International*, v. 107, p. 25-32, 2017.

LATHA, M. S. et al. Sunscreening agents: a review. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, v. 6, n. 1, p. 16, 2013.

LORIGO, Margarida et al. UV-B filter octylmethoxycinnamate is a modulator of the serotonin and histamine receptors in human umbilical arteries. *Biomedicines*, v. 10, n. 5, p. 1054, 2022.

MATTA, Murali K. et al. Effect of sunscreen application under maximal use conditions on plasma concentration of sunscreen active ingredients: a randomized clinical trial. *Jama*, v. 321, n. 21, p. 2082-2091, 2019.

NARLOCH, Izabela; WEJNEROWSKA, Grażyna. An overview of the analytical methods for the determination of organic ultraviolet filters in cosmetic products and human samples. *Molecules*, v. 26, n. 16, p. 4780, 2021.

RUSZKIEWICZ, Joanna A. et al. Neurotoxic effect of active ingredients in sunscreen products, a contemporary review. *Toxicology reports*, v. 4, p. 245-259, 2017.

SKÓRKOWSKA, Alicja et al. Effect of combined prenatal and adult benzophenone-3 dermal exposure on factors regulating neurodegenerative processes, blood hormone levels, and hematological parameters in female rats. *Neurotoxicity Research*, v. 37, p. 683-701, 2020.

SUH, Susie et al. The banned sunscreen ingredients and their impact on human health: a systematic review. *International journal of dermatology*, v. 59, n. 9, p. 1033-1042, 2020.

WNUK, Weronika et al. Benzophenone-3, a chemical UV-filter in cosmetics: is it really safe for children and pregnant women?. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*, v. 39, n. 1, p. 26-33, 2022.