



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA-UnB  
FACULDADE DE CEILÂNDIA-FCE  
CURSO DE FARMÁCIA

CRISTYANE DIAS SALDANHA

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS NOCIVOS À SAÚDE  
ASSOCIADOS A EXPOSIÇÃO AO COMPOSTO  
OXIBENZONA (BP-3)

BRASÍLIA  
2021

CRISTYANE DIAS SALDANHA

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS NOCIVOS À SAÚDE  
ASSOCIADOS A EXPOSIÇÃO AO COMPOSTO  
OXIBENZONA (BP-3)

Monografia de Conclusão de Curso  
apresentada como requisito parcial para  
obtenção do grau de Farmacêutico,  
Faculdade de Ceilândia, Universidade de  
Brasília.

Orientador (a): Dra Camila Alves Areda

BRASÍLIA  
2021

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Da Dias Saldanha, Cristyane  
AVALIAÇÃO DOS EFEITOS NOCIVOS À SAÚDE ASSOCIADOS A  
EXPOSIÇÃO AO COMPOSTO OXIBENZONA (BP-3) / Cristyane Dias  
Saldanha; orientador Camila Alves Arede. -- Brasília, 2021.  
44 p.

Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de  
Brasília, 2021.

1. Oxibenzona. 2. Filtros ultravioletas. 3. Efeitos  
nocivos à saúde. I. Alves Arede, Camila, orient. II. Título.

CRISTYANE DIAS SALDANHA

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS NOCIVOS À SAÚDE  
ASSOCIADOS A EXPOSIÇÃO AO COMPOSTO  
OXIBENZONA (BP-3)

Brasília, 04 de novembro de 2021

**COMISSÃO EXAMINADORA**

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Camila Alves Arede  
Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília-UnB  
Orientadora

---

Maíra Ferreira Carneiro  
MSc – Curso de Pós-Graduação em Ciência  
da Saúde – FS/UnB

---

Diego Roberto Borges Gomes da Silva  
MSc – Curso de Pós-Graduação em Ciência  
da Saúde – FS/UnB

***Dedicatória***

*Este trabalho é dedicado aos meus pais,  
familiares e amigos.*

## Epígrafe

*“Nós nunca descobriremos o que vem depois da escolha, se não tomarmos uma decisão. Por isso, entenda os seus medos, mas jamais deixe que eles sufoquem os seus sonhos.” — Alice no País das Maravilhas*

## RESUMO

A importância dos cuidados dermatológicos mediante os efeitos nocivos e deletérios, os quais a radiação solar ultravioleta (UV) pode provocar ao ser humano, traz em voga a importância da proteção solar. A radiação UV é o principal fator para o desenvolvimento do câncer de pele, bem como para eritema e fotoenvelhecimento. Desta forma, o uso extensivo de protetores e filtros UV tem sido amplamente recomendado, sendo uma maneira de minimizar os malefícios da exposição aos raios UV. Os protetores solares evitam danos à pele refletindo, absorvendo e até mesmo espalhando a radiação ultravioleta (UV). Os principais filtros UV disponíveis no mercado, podem ser divididos em filtros inorgânicos, aqueles capazes de promover uma barreira física contra a radiação UV refletindo-a ou refratando-a. E temos os filtros orgânicos, os quais temos substâncias capazes de absorver os raios UVA, UVB ou ambos. A fotoproteção tem sido amplamente professada, mas leva ao questionamento, se os produtos disponíveis no mercado, a longo prazo, podem acarretar prejuízos à saúde humana. Em estudos recentes, foram apresentadas significativas alterações endocrinológicas em ensaios com animais, além de seus efeitos nos recifes de coral e outros efeitos deletérios no ambiente marinho. Com isso, a utilização da oxibenzona em produtos cosméticos e dermocosméticos foi reduzido ou limitado em alguns países. Este trabalho visa avaliar, por meio de revisão da literatura, os impactos dos filtros ultravioletas que contém Oxibenzona (BP-3) utilizados em períodos prolongados, com o propósito de difundir resultados, amparando o meio acadêmico e laboral.

Palavras-chave: Oxibenzona, Filtros UV.

## **ABSTRACT**

The importance of dermatological care through the harmful and deleterious effects that ultraviolet (UV) solar radiation can cause to human beings, brings into vogue the importance of sun protection. UV radiation is a major factor in the development of skin cancer, as well as erythema and photoaging. Thus, the extensive use of UV protectors and filters has been widely recommended, to minimize the harm caused by exposure to UV rays. Sunscreens prevent damage to the skin by reflecting, absorbing and even scattering ultraviolet (UV) radiation. The main UV filters available on the market can be divided into inorganic filters, those capable of providing a physical barrier against UV radiation by reflecting or refracting it. And we have organic filters, which have substances capable of absorbing UVA, UVB or both. Photoprotection has been widely professed, but it leads to questioning whether the products available on the market, in the long term, can cause harm to human health. In recent studies, significant endocrinological changes have been shown in animal trials, in addition to their effects on coral reefs and other deleterious effects on the marine environment. As a result, the use of oxybenzone in cosmetic and dermocosmetics products was reduced or limited in some countries. This work aims to evaluate, through a literature review, the impacts of ultraviolet filters that contain Oxybenzone (BP-3) used over long periods, with the purpose of disseminating results, supporting the academic and labor environment.

Keywords: Oxybenzone, UV Filters.

## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

<b>Fórmula 1</b> – Determinação do Fator de Proteção Solar (FPS) .....	20
<b>Figura 1</b> – Estrutura molecular da Oxibenzona – BP-3.....	23
<b>Figura 2</b> – Gráfico representativo da avaliação do número de publicações por ano sobre BP-3 inseridas na base dados PubMed .....	28
<b>Figura 3</b> – Fluxograma da Revisão da literatura .....	29
<b>Tabela 1</b> – Identificação dos artigos selecionados.....	30

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**ANVISA** – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

**BP-3** – Oxibenzona (Benzofenona-3)

**DEM** – Dose eritematosa mínima

**FDA** – Food and Drug Administration

**FPS** – Fator de proteção solar

**FTD** – Fotodermatoses

**Hz** – frequência

**IV** – Infravermelha

**SBD** – Sociedade Brasileira de Dermatologia

**TiO<sub>2</sub>** – Dióxido de titânio

**UV** – Ultravioleta

**Vis** – Visível

**ZnO** – Óxido de zinco

$\lambda$  – Comprimento de onda

**4-HBP** – 2,4-diidroxybenzofenona

## SUMÁRIO

1	Introdução .....	12
2	Revisão bibliográfica .....	14
2.1	Radiação Ultravioleta (UV).....	14
2.1.1	UVC.....	15
2.1.2	UVB.....	15
2.1.3	UVA.....	15
2.2	Efeitos dos Raios Solares na pele.....	16
2.2.1	Melanogênese.....	17
2.2.2	Fotocarcinogênese .....	18
2.3	Filtros Ultravioletas .....	19
2.3.1	Filtros inorgânicos.....	20
2.3.2	Filtros orgânicos.....	21
2.4	Oxibenzona .....	22
3	Justificativa.....	25
4	Objetivos .....	26
4.1	Objetivo geral .....	26
4.2	Objetivos específicos.....	26
5	Métodos.....	27
6	Resultados .....	28
7	Discussão.....	34
7.1	Absorção sistêmica da Oxibenzona.....	34
7.2	Associação do uso da Oxibenzona com efeitos nocivos à saúde.....	35
7.2.1	Efeitos endócrinos .....	36
7.2.2	Efeitos neurológicos .....	36
7.2.3	Diferenciação em células mamárias .....	37
7.2.4	Efeitos em células cancerosas .....	37
8	Considerações finais .....	38
9	Referências .....	39

## 1 INTRODUÇÃO

O sol é uma fonte natural de luz e energia, sendo ele o responsável pela radiação eletromagnética, amplamente denominada como luz solar. Ao ponderarmos todo o espectro solar apenas a luz visível, infravermelho e parte da radiação ultravioleta atingem a superfície terrestre (DURO; CAMPILLOS; CAUSÍN, 2003).

A luz solar, considerada por muitos um dos pré-requisitos para a continuidade da vida, pode causar efeitos indesejáveis à saúde humana, principalmente por conta da radiação ultravioleta (LOPES; CRUZ; BATISTA, 2012). Apesar de dispor de uma baixa capacidade de penetração no organismo, a radiação ultravioleta atinge pele, olhos e mucosa, sendo assim a responsável por dermatoses leves, como eritema e as queimaduras solares. A exposição a longo prazo pode contribuir para o aumento do risco de fotodermatoses e a imunossupressão, destacando-se fotocarcinogênese e o fotoenvelhecimento (DURO; CAMPILLOS; CAUSÍN, 2003; LOPES; CRUZ; BATISTA, 2012; PATHAK, 1993).

Sabe-se que os raios ultravioletas podem ser divididos de acordo com seu comprimento de onda, sendo eles: UVA (320 a 400 nm), UVB (280 a 320 nm) e UVC (200 a 280 nm) (MAVERAKIS et al., 2010). Estudos apontam que as radiações UVA e UVB são as principais responsáveis pelos danos à pele humana durante a exposição solar. Desse modo, durante as atividades diárias há a recomendação da utilização de uma proteção apropriada contra a radiação presente na luz solar (LOPES; CRUZ; BATISTA, 2012).

Os filtros ultravioletas (UV) são compostos usados em uma ampla variedade de aplicações para evitar danos induzidos pela luz ultravioleta (OZÁEZ; MORCILLO; MARTÍNEZ-GUITARTE, 2016). Eles podem ser classificados de acordo com o seu mecanismo de ação, assim divididos em agentes orgânicos ou filtros químicos e inorgânicos ou bloqueadores físicos (LOPES; CRUZ; BATISTA, 2012; KULLAVANIJAYA; LIM, 2005).

A radiação UV é o principal fator para o desenvolvimento do câncer de pele, bem como para eritema e fotoenvelhecimento. A fotoproteção tem sido amplamente professada, mas leva ao questionamento, se os produtos disponíveis no mercado, a longo prazo, produzem resultados satisfatórios. O uso de protetor solar é parte

integrante da fotoproteção e os ingredientes ativos dos filtros solares são divididos em inorgânico (físico) e orgânico (químico). Filtros inorgânicos incluem dióxido de titânio e óxido de zinco, que refletem e refratam UV fótons, enquanto o dióxido de titânio nanométrico também absorve UV. Filtros orgânicos são projetados para absorver UVA, UVB ou ambos (SCHNEIDER; LIM, 2019).

Filtros ultravioleta orgânicos são usados em uma ampla variedade de produtos, incluindo cosméticos, e para evitar danos da luz ultravioleta em tecidos e materiais industriais. Seu uso extensivo levantou preocupações sobre os potenciais efeitos adversos na saúde humana e nos ecossistemas aquáticos que acumulam esses poluentes (OZÁEZ; MORCILLO; MARTÍNEZ-GUITARTE, 2016; FLOR; DAVOLOS; CORREA, 2007).

Um dos principais compostos presentes nos filtros solares é a Oxibenzona (BP-3, 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, também denominada como Benzofenona-3) (KIM; CHOI, 2014; NCBI, 2021). Devido a sua eficácia contra as radiações UVA e UVB, e apresentar elevada fotoestabilidade, este composto é utilizado como agente de proteção solar há mais de 40 anos em formulações de filtro solar comerciais (KIM; CHOI, 2014; GUSTAVSSON GONZALEZ; FARBROT; LARKÖ, 2002).

Médicos e especialistas reconhecem os danos que a exposição ao sol pode causar. Com isso os filtros solares são frequentemente recomendados como medida de proteção e prevenção dos possíveis prejuízos provocados pelos raios solares. As orientações de uso estão normalmente atreladas à indicação de filtros orgânicos com fatores de proteção acima de 30 FPS e à repetição de aplicações ao longo do dia.

Os filtros solares, em geral, apresentam baixa toxicidade aguda, relatado alguns casos de irritações e sensibilidade, mas pouco se sabe sobre sua toxicidade crônica após aplicação tópica (GUSTAVSSON GONZALEZ; FARBROT; LARKÖ, 2002).

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 Radiação Ultravioleta (UV)

A radiação eletromagnética se caracteriza por sua frequência (Hz) e comprimento de onda ( $\lambda$ ), e normalmente é classificada de acordo com essas duas propriedades. O conjunto de ondas eletromagnéticas é denominado de espectro eletromagnético, o qual se distingue de ondas de rádio, micro-ondas, infravermelho, luz visível, luz ultravioleta, raios X, raios gama (DURO; CAMPILLOS; CAUSÍN, 2003).

O sol é uma fonte natural capaz de emitir um conjunto de ondas eletromagnéticas, denominado espectro solar. Os intervalos de comprimento de onda que atingem a superfície terrestre, maioritariamente, são as radiações infravermelha (acima de 800 nm), seguida pela radiação visível (400–800 nm) e, em menor escala, as radiações ultravioletas (100–400 nm). O restante é interrompido pelo ozônio estratosférico (DURO; CAMPILLOS; CAUSÍN, 2003; FLOR; DAVOLOS; CORREA, 2007; BALOGH; et al, 2011).

A presença destas radiações do espectro solar pode ser notadas pelos organismos vivos de diferentes formas. A radiação visível (Vis) é determinada por detecção e diferenciação das cores; já a radiação infravermelha (IV) é compreendida pelo calor e a radiação ultravioleta (UV) por reações fotoquímicas (FLOR; DAVOLOS; CORREA, 2007).

A luz ultravioleta foi descoberta em 1801 pelo alemão Físico Johann Wilhelm Ritter. Sabe-se que as duas principais fontes das luzes ultravioleta são: o sol e os ultravioleta artificiais, lâmpadas.

A energia emitida pela radiação UV é inversamente proporcional ao seu comprimento de onda, desta forma, quanto mais curto é o comprimento de onda, mais energético. Com base nesta propriedade, é dividido e classificado em 3 bandas de energia: UVC (200-290 nm), UVB (290-320 nm) e UVA (320-400 nm) (PATHAK, 1993; DURO; CAMPILLOS; CAUSÍN, 2003; AHMAD; CHRISTENSEN; BARON, 2017). Vale ressaltar que cada componente UV é capaz de promover diferentes efeitos às células, tecidos e moléculas.

A localização geográfica é um fator que influencia na intensidade da irradiação dos raios UV, devido a forma que a radiação pode ser refletida, espalhada e amortecida por partículas atmosféricas (D'ORAZIO, J. et al., 2013). Uma preocupação

recorrente é quanto a redução da camada de ozônio, um dos problemas discutidos ao se falar do efeito estufa, sendo este o principal fator ambiental que pode impactar diretamente no aumento da incidência dos raios UVC na superfície.

### 2.1.1 UVC

A radiação UVC apresenta maior onda energética, característica que a torna extremamente nociva aos seres humanos. Vale ressaltar que os raios da banda UVC quase não chegam à superfície terrestre, pois são absorvidos pela camada de ozônio presente na estratosfera (FLOR; DAVOLOS; CORREA, 2007).

### 2.1.2 UVB

A radiação UVB apresenta variação de intensidade no decorrer do ano, sendo no verão o período de maior incidência. Como possui menor comprimento de onda que a UVA, é mais afetada pela altitude ou condições atmosféricas, além de penetrar mais superficialmente na pele (KULLAVANIJAYA; LIM, 2005).

### 2.1.3 UVA

A radiação ultravioleta é constituída por aproximadamente 90% a 95% da radiação UVA, representando a maior parte do espectro solar a atingir a superfície terrestre. A intensidade da radiação UVA mantém-se constante ao longo do ano, entretanto, é possível identificar um pico de irradiação entre 10-16 horas, período em que há uma maior incidência solar (KULLAVANIJAYA; LIM, 2005; FLOR; DAVOLOS; CORREA, 2007; MAVERAKIS et al., 2010; LOPES; CRUZ; BATISTA, 2012).

A radiação UVA ainda pode ser subdividida em UVA– I (340 a 400 nm) e UVA– II (315 a 340 nm). A radiação UVA–I, também chamada de radiação UVA longa, possui maior capacidade de penetração na pele, chegando a atingir além da epiderme e derme, podendo comprometer estruturas vasculares. A radiação UVA–II, ou radiação UVA curta, é comparada à radiação UVB, visto sua capacidade eritematogênica (OKUNO; VILELA, 2005 FLOR; DAVOLOS; CORREA, 2007).

## 2.2 Efeitos dos Raios Solares na pele

Os efeitos biológicos desencadeados pela exposição aos raios UV são diversos e dependem do seu comprimento de onda e da sua capacidade de penetração na pele, além do tempo de exposição, podendo estes efeitos aparecerem logo após a exposição ao sol, ou anos depois (DURO; CAMPILLOS; CAUSÍN, 2003).

Por mais que os raios UVA atinjam em maior abundância a terra, é principalmente os raios UVB que podem ocasionar efeitos negativos e prejudiciais a pele, uma vez que a capacidade de penetração dos tecidos epiteliais é proporcional ao comprimento de onda da radiação. Desta forma, o UVA, apresenta o  $\lambda$  mais longo, penetrando profundamente na derme da pele, enquanto o UVB é absorvido superficialmente na epiderme (MAVERAKIS et al., 2010).

Estudos apontam que a radiação ultravioleta solar é capaz de promover benefícios para o bem estar. Estes benefícios estão, principalmente, relacionados à síntese de vitamina D, por conversão direta de 7-desidrocolesterol em vitamina D3 (colecalciferol), e à prevenção de doenças como osteoporose e autoimunes, como a psoríase. Porém, a exposição excessiva a esse tipo de radiação é responsável por distúrbios nos tecidos epiteliais e conjuntivos, além de outros efeitos, incluindo indução de um estado imunotolerante ou imunossupressor (D'ORAZIO, J. et al., 2013; CORREA, 2015; MARTENDAL, E.; BRANDES, 2018).

A resposta aguda da pele humana à irradiação UVA e UVB inclui eritema, edema e escurecimento do pigmento, seguido por bronzeamento tardio, espessamento da epiderme e derme. Dentre os efeitos crônicos estão o fotoenvelhecimento, a imunossupressão e a fotocarcinogênese, os quais estão normalmente relacionados com os raios UVB (KULLAVANIJAYA; LIM, 2005).

As radiações UVA e UVB causam danos progressivos às várias estruturas da pele como: queratinócitos, melanócitos, vasos sanguíneos, fibras de colágeno, glândulas, dentre outros. São responsáveis por cerca de 80–90% do envelhecimento observado na pele. O fotoenvelhecimento surge como consequência de exposições repetidas e prolongadas. Esta agressão crônica e progressiva vai acumulando até se tornar perceptível em forma de manchas, rugas, flacidez e cânceres de pele (STEINER, 2007).

O eritema solar é a resposta inflamatória mais comum da pele. Dermatologistas apontam que as queimaduras provocadas pelo sol, embora comumente extensas, são

quase sempre superficiais, surgem poucas horas após a exposição ao sol e, em casos superexposição, podem se tornar uma queimadura solar superficial de 1º ou 2º grau, com formação de bolhas, podendo até trazer complicações (DURO; CAMPILLOS; CAUSÍN, 2003; BVS, 2003).

As doenças dermatológicas agravadas e incitadas pela exposição prolongada à irradiação solar são as fotodermatoses (FTD) (COARITI, et al., 2017). Inclui fotodermatoses idiopáticas, doenças de pele agravadas pela luz, fotodermatoses induzidas por produtos químicos e fotodermatoses de metabólitos endógenos. A imunossupressão cutânea é induzida, principalmente, por raio UVB. Consiste na consequência da alteração morfológica e funcional das células de Langerhans epidérmicas (DURO; CAMPILLOS; CAUSÍN, 2003).

### 2.2.1 Melanogênese

Dentre as células epiteliais, nos deparamos com os melanócitos, células responsáveis pela síntese e liberação de melanina, um fator de proteção endógeno importante para a pele que funciona absorvendo radiação. A exposição ao sol estimula a melanogênese, ou seja, a produção de melanina. Esse estímulo ocorre por meio da absorção da radiação UV com comprimentos de onda entre 350-1.200 nm. O estímulo da produção de melanina induz o bronzeamento da pele (DURO; CAMPILLOS; CAUSÍN, 2003).

Vale ressaltar que o bronzeamento pode ser classificado como imediato ou tardio. O imediato pode ser notado 30 minutos após à exposição, e normalmente é induzido por raios UVAs. É bastante transiente e desaparece em algumas horas. O bronzeamento tardio começa após 2-3 dias de exposição e dura de dias a semanas.

Não é apenas o tempo no qual ocorre o escurecimento que determina se trata do bronzeamento imediato ou tardio, mas sim o mecanismo responsável por isso. O bronzeamento tardio é dado pela foto-oxidação da melanina já formada e armazenada nos melanócitos. Sua intensidade, portanto, dependerá da melanina pré-existente. Já o bronzeamento tardio é consequência de um processo de melanogênese (DURO; CAMPILLOS; CAUSÍN, 2003).

Uma curiosidade apontada por especialistas é que o bronzeamento tardio é considerado um fator capaz de oferecer proteção contra eritema solar, diferente do bronzeamento imediato, o qual pode vir acompanhado desta condição. É importante

ressaltar que o bronzear não previne a fotocarcinogênese, e a mesma exposição necessária para bronzear a pele pode ser um fator positivo para desenvolvimento do câncer de pele.

### 2.2.2 Fotocarcinogênese

Fotocarcinogênese é entendida como a indução de lesões pré-cancerosas e carcinomas na pele em decorrência da exposição solar, pois a radiação ultravioleta funciona tanto como iniciador, danificando diretamente o DNA, quanto como promotor da supressão imunológica (GIL; KIM, 2000; DURO; CAMPILLOS; CAUSÍN, 2003).

A exposição aos raios UVBs, induzem, cronicamente, alterações estruturais no DNA dos queratinócitos e melanócitos. Por outro lado, a imunossupressão é um mecanismo coadjuvante que dificulta o reconhecimento dessas células tumorais (DURO; CAMPILLOS; CAUSÍN, 2003).

É importante ressaltar que o UVB, por exemplo, é um potente estimulador da inflamação e da formação de fotolesões de DNA, enquanto o UVA é um potente impulsor de danos oxidativos dos radicais livres ao DNA e outras macromoléculas. Desta maneira, ambos contribuem para a carcinogênese por mecanismos distintos (GIL; KIM, 2000).

Os cânceres de pele são divididos em duas categorias principais, câncer de pele melanoma e não melanoma. Essa divisão ocorre com base na célula de origem e o comportamento clínico. No caso dos cânceres de pele não melanoma, o risco está relacionado à exposição cumulativa total do dia, enquanto no caso dos melanomas é maior com as exposições intensas e intermitentes. Os melanomas representam apenas 3% das neoplasias malignas da pele. No entanto, são o tipo mais grave da doença, devido à probabilidade de provocarem metástase (D'ORAZIO, J. et al., 2013; DURO; CAMPILLOS; CAUSÍN, 2003; SBD, 2019).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD, 2019), o câncer de pele é o tumor maligno mais frequente no Brasil: corresponde a cerca de 30% de todos os casos de câncer registrados no país.

A indicação de médicos dermatologistas, e outros especialistas, quanto ao uso de filtro solar é vista como uma forma de prevenir os danos causados pela exposição ou superexposição aos raios ultravioletas (GIL; KIM, 2000).

## 2.3 Filtros Ultravioletas

Ao avaliarmos a busca pelo fotoprotetor ideal, com maior eficácia e eficiência protetora, alguns aspectos são considerados imprescindíveis. O protetor solar deve apresentar em sua composição filtros ultravioletas com amplo espectro de absorção nas faixas de radiação UVA e UVB. É importante que apresente uma fotoestabilidade significativa durabilidade e resistência a água. Além disso, o produto deve ser capaz de distribuir e espalhar seus ingredientes de maneira uniforme por toda superfície cutânea, formando uma película protetora homogênea (SCHALKA; REIS, 2011; Osterwalder; Herzog, 2010).

Os filtros ultravioletas, comumente chamados de filtro solar, são compostos com ampla variedade de aplicações para evitar danos induzidos pela luz ultravioleta. Os filtros UV consistem em alguns dos componentes presentes na formulação dos fotoprotetores, os quais apresentam a capacidade de interagir com a radiação incidente, por meio de fenômenos óticos básicos, sendo eles, reflexão, dispersão e absorção (GIL; KIM, 2000; SCHALKA; REIS, 2011).

Atualmente, existem 55 filtros ultravioletas utilizados em todo o mundo, porém apenas 10 destes filtros UV são, consensualmente, aprovados por todos os órgãos reguladores internacionais. O órgão regulador norte-americano, *Food and Drug Administration* (FDA), define os filtros solares como medicamentos não prescritivos. 16 substâncias são regulamentadas no país. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) classifica os protetores solares como produtos cosméticos e dentre as principais substâncias fotoprotetoras, apresenta uma relação com 38 ativos (SHAATH, 2010; SCHALKA; REIS, 2011).

O método mais aceito para avaliação da eficácia fotoprotetora dos filtros solares, é o FSP ou SPF (denominado como Fator de Proteção Solar), sendo este o principal método de avaliação empregado pelos órgãos reguladores, além de ser a principal informação contida nos rótulos dos fotoprotetores. Vale ressaltar que no Brasil, a informação do FPS é obrigatória na rotulagem (SCHALKA; REIS, 2011; ANVISA, 2012).

O método para determinação do FPS se baseia na determinação da dose eritematosa mínima (DEM), ou seja, dose mínima necessária para desencadear o eritema solar nas regiões da pele protegida por fotoprotetor e regiões desprotegidas. O cálculo do FPS é realizado segundo a fórmula 1, a partir da razão entre o DEM da

pele com proteção UV e DEM da pele sem proteção UV. A capacidade de proteção de um filtro solar ao eritema, embora bem caracterizada, pode não ser uma medida adequada da capacidade de um filtro solar de proteger contra outros desfechos biológicos, particularmente supressão imunológica (GIL; KIM, 2000; FLOR; DAVOLOS; CORREA, 2007; OZÁEZ; SCHALKA; REIS, 2011; MORCILLO; MARTÍNEZ-GUITARTE, 2016).

### **Fórmula 1** – Determinação do Fator de Proteção Solar (FPS)

$$FPS = \frac{\text{dose eritematosa mínima (DEM) com proteção}}{\text{dose eritematosa mínima (DEM) sem proteção}}$$

Com base na composição, os filtros UV podem ser classificados aproximadamente em dois grupos, isto é, orgânicos (ou químicos) e inorgânicos (ou físicos) (KIM; CHOI, 2014).

#### 2.3.1 Filtros inorgânicos

Os filtros inorgânicos são compostos metálicos que atuam protegendo a superfície cutânea por meio das propriedades de reflexão e dispersão da luz ultravioleta solar. Dentre os principais agentes inorgânicos encontramos partículas minerais, como dióxido de titânio (TiO<sub>2</sub>) e óxido de zinco (ZnO). Normalmente, são utilizados em conjuntos, já que o TiO<sub>2</sub> é o mais eficaz em UVB e ZnO na faixa UVA. Assim, a combinação dos dois óxidos garante uma maior proteção UV (KULLAVANIJAYA; LIM, 2005; SHAATH, 2010; SMIJS; PAVEL, 2011; LOPES; CRUZ; BATISTA, 2012; KIM; CHOI, 2014).

As características dos filtros inorgânicos são atreladas com a sua baixa permeação cutânea e sua elevada fotoestabilidade, ou seja, a capacidade de manter sua atividade fotoprotetora mesmo após longa exposição à radiação solar (SCHALKA; REIS, 2011).

Os filtros inorgânicos atuam cobrindo a superfície e refletindo os raios nocivos, por isso são conhecidos como barreiras físicas. Devido ao tamanho das partículas, encontram-se suspensos nas formulações fotoprotetoras. É importante ressaltar que

os filtros inorgânicos acabam formando um filme branco e opaco na superfície da pele (FLOR; DAVOLOS; CORREA, 2007; KULLAVANIJAYA; LIM, 2005 LOPES; CRUZ; BATISTA, 2012).

Já os agentes inorgânicos particulados apresentam a capacidade de absorver a radiação UV. Atualmente, no mercado cosmético, podemos encontrar nas formulações os filtros inorgânicos na sua forma microparticulada, permitindo assim uma maior proteção solar sem transmitir a opacidade tradicional que era esteticamente desagradável (SHAATH, 2010).

### 2.3.2 Filtros orgânicos

Os filtros orgânicos são formados por moléculas orgânicas com a presença de estruturas aromáticas. Esses agentes são capazes de absorver e estabilizar a radiação UV solar, dissipando as radiações que apresentam uma maior intensidade, e transformá-las em radiações de menor energia e mais inofensivas por meio de processos fitoquímicos (KIM; CHOI, 2014; OZÁEZ; MORCILLO; MARTÍNEZ-GUITARTE, 2016).

O mecanismo de ação dos filtros orgânicos ocorre pela doação e recepção de elétrons, pois ao absorver a radiação UV, os elétrons situados no orbital molecular de maior energia são excitados e direcionados para o orbital molecular vazio, sendo este o de menor energia. Ao retornarem para o estado fundamental, o excesso de energia é liberado em forma de calor (FLOR; DAVOLOS; CORREA, 2007).

É importante alavancar que a fotoestabilidade desses filtros químicos está diretamente relacionada com a condição do agente em dissipar a energia sem se autodestruir ou sobrecarregar a sua estrutura molecular (LOPES; CRUZ; BATISTA, 2012).

Como já apontado anteriormente, os filtros UV são capazes de absorver apenas uma parte da região ultravioleta, sendo ou UVA ou UVB. Nos filtros orgânicos não seria diferente, pois seguindo as normas e legislações disponíveis, apenas um agente químico não é capaz de fornecer a proteção completa contra os raios UV que chegam à superfície terrestre. Desta forma, algumas combinações de filtros orgânicos são comercializadas. Os riscos dessas combinações é que podem trazer efeitos adversos aos usuários, como, por exemplo, irritação da pele, reações alérgicas de contato e

fotoalergia (KULLAVANIJAYA; LIM, 2005; FLOR; DAVOLOS; CORREA, 2007; KIM; CHOI, 2014).

Dentre os diversos filtros orgânicos, as benzofenonas foram apontadas por estudos recentes como um dos principais causadores de reações cutâneas adversas, como alergias e fotoalergias. Embora 6 diferentes benzofenonas tenham sido inicialmente usadas como filtros solares, apenas 4 agentes se destacaram e, até hoje, são usados em produtos de cuidados pessoais, sendo eles benzofenonas-3, -4, -8 e -10 (HEURUNG; RAJU; WARSHAW, 2014).

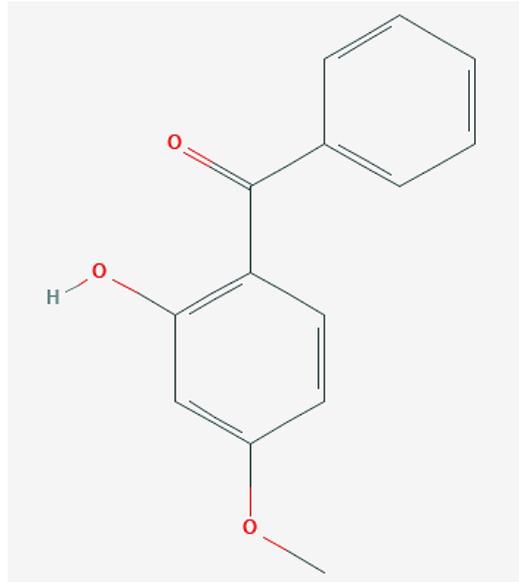
## 2.4 Oxibenzona

Oxibenzona (BP-3) (nomeclatura conforme a IUPAC: *2-hydroxy-4-methoxyphenyl*), pertence a classe das benzofenonas (figura 1), e é o filtro ultravioleta do tipo orgânico mais comum e mais utilizado pela indústria de cosméticos e dermocosméticos. A sua utilização em ampla escala está atrelada ao seu baixo custo e a facilidade de síntese (SANTAMARIA, et al., 2020; WU, et al., 2017).

Atualmente, podemos encontrar a oxibenzona na maioria dos protetores solares comercialmente vendidos, inclusive nos filtros com fator de proteção superior a 30 FPS. Estão presentes também em hidratantes corporais e faciais com fator de proteção, perfumes, protetores e hidratantes labiais, bases, spray de cabelo, condicionador e alguns xampus, sabonetes corporais, cremes antirrugas, inclusive sprays de ação repelentes contra insetos (KIM; CHOI, 2014).

A oxibenzona pode receber nomenclaturas diferentes nos produtos cosméticos, podendo ser identificada dentre os componentes do produto como: *Oxybenzone*, *B3*, *Benzophenone-3*, *(2-Hydroxy-4-Methoxyphenyl) Phenyl- Methanone*, *(2-Hydroxy-4-Methoxyphenyl) Phenylmethanone*; *2-Benzoyl-5-Methoxyphenol*; *2-Hydroxy-4-Methoxybenzophenone*; *4-Methoxy-2-Hydroxybenzophenone*, *Advastab 45*; *Ai3-23644*; *Anuvex*; *2-Hydroxy-4-Methoxy* (NCBI, 2021).

**Figura 1** – Estrutura molecular da Oxibenzona – BP-3



Fonte: PubChem, 2020.

Apesar de ser um dos componentes mais fotoestáveis, alguns autores o apontam como fotolábil. Desta forma, pode ser oxidado rapidamente, podendo inativar os sistemas antioxidantes presentes nas formulações fotoprotetoras (KULLAVANIJAYA; LIM, 2005).

A BP-3 é capaz de absorver os raios UVB e UVA II por meio da reação fotoquímica e absorção de energia. Ao retornar ao estado fundamental, a energia absorvida durante o processo resulta na emissão de radiação de comprimento de onda mais longo, ou seja, uma radiação de menor intensidade. Assim diminui a capacidade de penetração dos raios nocivos à pele, impedindo a possibilidade de danos ao DNA (NCBI, 2021).

Embora a população esteja ciente dos perigos da exposição e superexposição a radiação solar, pouco se sabe quanto à utilização exacerbada dos filtros ultravioletas químicos, como a BP-3, nos produtos cosméticos e dermocosméticos. A expansão do seu uso, vem contribuindo significativamente para o aumento da prevalência de sensibilização a oxibenzona (HEURUNG; RAJU; WARSHAW, 2014).

Estudos já apontam que a presença da BP-3 em ambientes aquáticos vem apresentando elevado risco ecológico (CASTRILLÓN CANO, et al, 2020). No entanto, novas pesquisas *in vitro* apontaram que a Oxibenzona penetra na pele em maior extensão. Esses estudos servem de alerta para os órgãos e agências reguladoras. No

intervalo de 2019 a 2020, o FDA publicou estudos mostrando que esse filtro UV apresenta capacidade de absorção sistêmica pelo corpo após um único uso (GUSTAVSSON GONZALEZ; FARBROT; LARKÖ, 2002; KIM; CHOI, 2014; EWG,2021).

### 3 JUSTIFICATIVA

Os protetores solares já existem há décadas, visando mitigar os possíveis danos e prejuízos que acompanham a radiação ultravioleta (UV) (SERPONE, 2021). A preocupação com os efeitos deletérios da exposição a luz UV aumentou exponencialmente a procura por itens que garantem a proteção solar. Conseqüentemente, os produtos de proteção solar, comumente chamados de filtros UV, têm sido amplamente usados para reduzir a exposição à luz solar e para proteger a pele humana (KIM; CHOI, 2014).

Considerando o uso contínuo dos filtros UV orgânicos; a presença de oxibenzona e seu potencial bioacumulativo; as possíveis conseqüências após a exposição, justificam investigações adicionais acerca da oxibenzona para o delineamento deste estudo de revisão da literatura.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo geral**

Avaliar, a partir de uma análise da literatura, o potencial de absorção do filtro ultravioleta Oxibenzona (BP-3) e a ocorrência de possíveis efeitos adversos.

### **4.2 Objetivos específicos**

- Descrever o comportamento do ativo Oxibenzona (BP-3) em relação ao uso tópico e à possibilidade de absorção, retenção e excreção da substância do organismo;
- Elencar possíveis associações entre BP-3 e efeitos nocivos à saúde.

## 5 MÉTODOS

A metodologia consiste na análise da literatura já publicada em forma de artigos científicos. A pesquisa bibliográfica em questão refere-se a uma revisão da literatura, em que foram determinadas palavras chaves e estratégias de busca na base de dado PubMed de tal forma a limitar e delinear a busca. O levantamento das publicações, na base de dado delimitou-se a publicações indexadas no período de 2011 a setembro de 2021, e foi utilizado o descritor “Oxibenzona”, e seus respectivos termos em português, inglês e espanhol.

O critério de avaliação da bibliografia encontrada baseou-se em trabalhos com resumos e textos completos, gratuitos, disponíveis, observacionais ou de intervenção que relatassem os efeitos da oxibenzona. Os trabalhos identificados foram analisados inicialmente pelo título, resumo e texto completo.

Os critérios de inclusão estabelecidos foram a busca por materiais com significativa importância para o meio acadêmico e científico, a qual apontasse resultados com impactos adversos à saúde, sendo desconsiderados estudos a respeito da toxicidade no meio ambiente e seus prejuízos à população aquática.

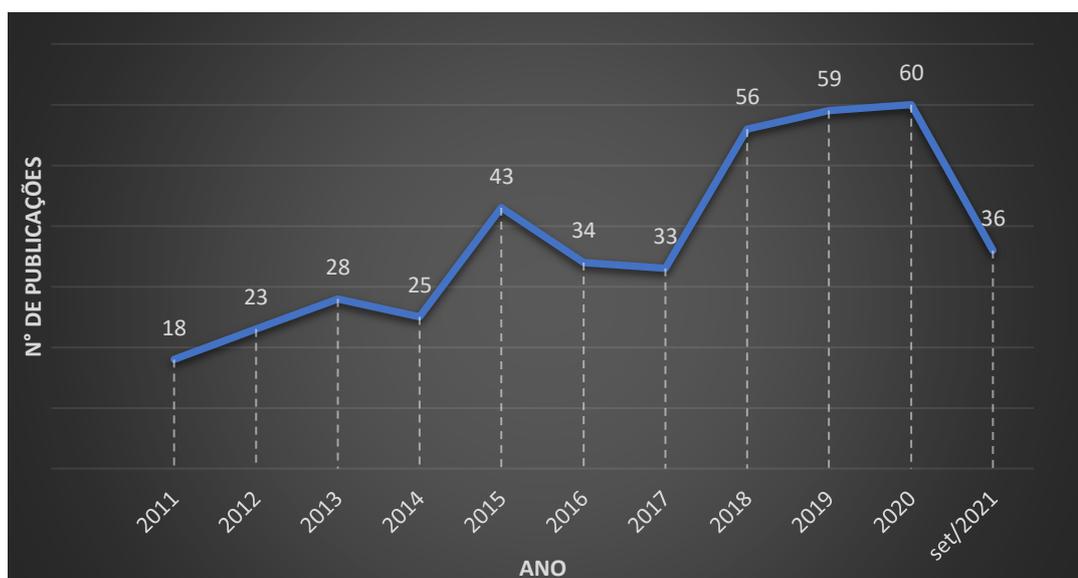
## 6 RESULTADOS

A oxibenzona está inserida no mercado de dermocosmético e cosmético desde 1978, e foi apontada inicialmente como um dos filtros UV químicos revolucionários devido a sua capacidade de absorver os raios UVA e UVB. Há relatos de preocupação acerca da BP-3 em relação ao seu impacto no meio ambiente e às possibilidades de toxicidade no meio marinho. Estudos apontaram-na como um contaminante humano e ambiental emergente (DINARDO; DOWNS, 2018).

Dado o aumento do uso de filtros solares na população em geral devido à crescente preocupação com a radiação UV e aos riscos de fotocarcinogênese, bem como elevada prevalência da BP-3 em fontes de água (KIM; CHOI, 2014), questionamentos sobre os possíveis efeitos deste filtro químico alavancaram o número de trabalhos científicos acerca do assunto.

Nos últimos 10 anos houve um aumento significativo no número de publicações com relevância científica inserida na base de dados PubMed a respeito da Oxibenzona, evidenciando a relevância do tema. Por meio da Figura 2 é possível observar ascensão no número de publicações sobre a oxibenzona no intervalo de 2011 a setembro de 2021.

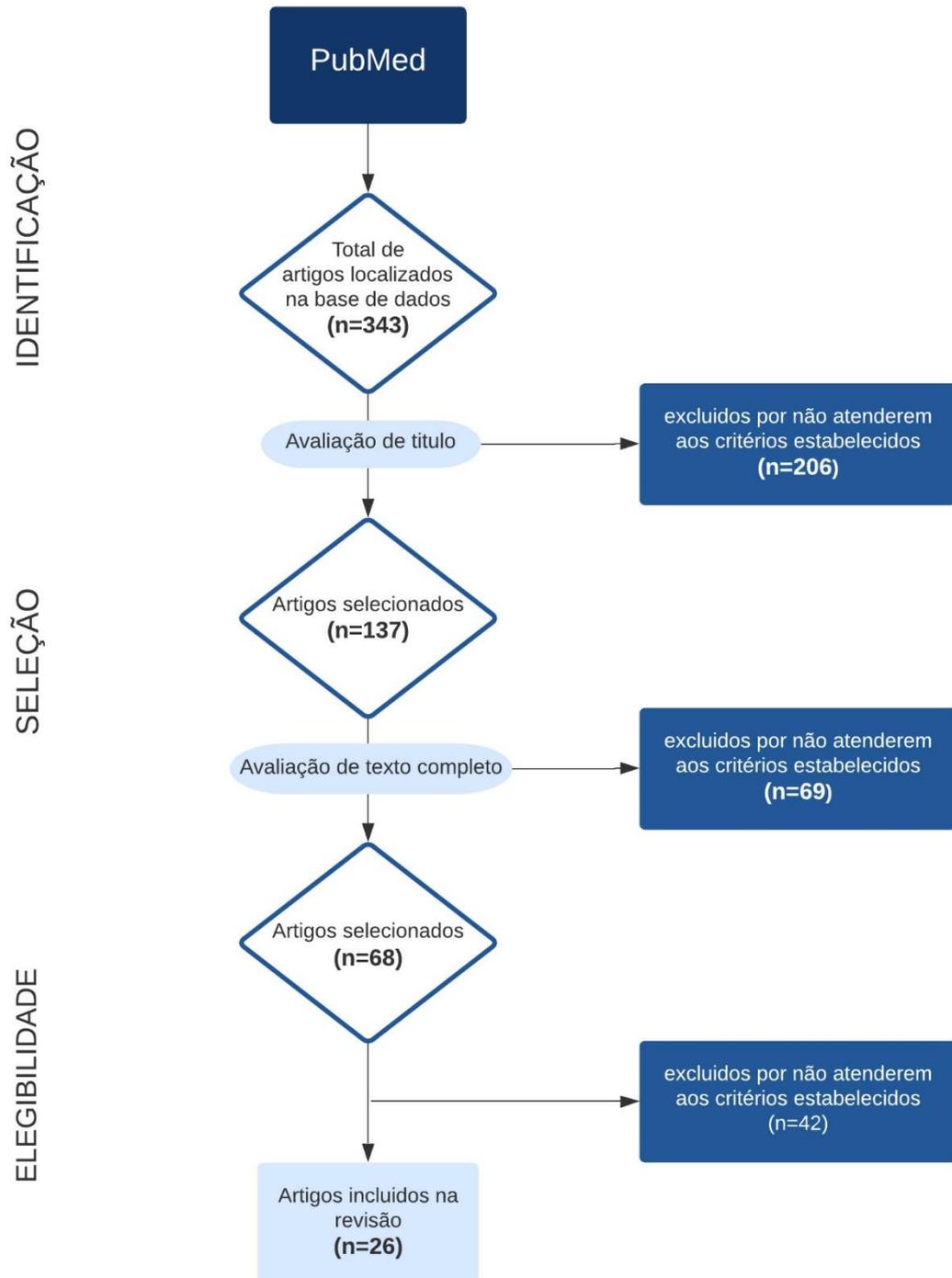
**Figura 2** – Gráfico representativo da avaliação do número de publicações por ano sobre BP-3 inseridas na base dados PubMed



Fonte: Elaborado pelo próprio autor. Dados via PubMed, 2021.

Na busca bibliográfica, a qual se restringiu ao PubMed, localizou-se 343 artigos (Figura 3). Após uma avaliação e leitura dos títulos, resumos e textos, 26 trabalhos foram selecionados por apresentarem os interesses ao estudo. A tabela 1 dispõe informações de caracterização dos artigos inclusos na revisão.

**Figura 3 – Fluxograma da Revisão da literatura**



Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2021.

**Tabela 1 – Identificação dos artigos selecionados**

<b>Nº</b>	<b>Título</b>	<b>Referência</b>	<b>Natureza do artigo</b>
1	Oxybenzone Alters Mammary Gland Morphology in Mice Exposed During Pregnancy and Lactation.	LAPLANTE, et al., 2018	Ensaio clínico
2	Exposure to low doses of oxybenzone during perinatal development alters mammary gland morphology in male and female mice	MATOUSKOVA; JERRY; VANDENBERG, 2020.	Ensaio clínico
3	Sunscreen: FDA regulation, and environmental and health impact.	NARLA; LIM, 2020	Revisão
4	The banned sunscreen ingredients and their impact on human health: a systematic review.	SUH, et al., 2020.	Revisão
5	Induction of chromosomal aberrations and micronuclei by 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone (oxybenzone) in human lymphocytes	SANTOVITO, et al., 2019.	Ensaio clínico
6	Effect of Sunscreen Application Under Maximal Use Conditions on Plasma Concentration of Sunscreen Active Ingredients: A Randomized Clinical Trial.	MATTA; et, 2019	Ensaio clínico
7	Safety of oxybenzone: putting numbers into perspective.	WANG; BURNETT; LIM, 2011	Ensaio Clínico

Nº	Título	Referência	Natureza do artigo
8	Exposure to oxybenzone from sunscreens: daily transdermal uptake estimation.	EFTEKHARI; MORRISON, 2021	Ensaio experimental
9	Benzophenone-3 promotion of mammary tumorigenesis is diet-dependent.	KARIAGINA, et al., 2020.	Ensaio Clínico
10	Exposure to benzophenone-3 and reproductive toxicity: A systematic review of human and animal studies.	GHAZIPURA; et al, 2017	Revisão Sistemática
11	Effects of Benzophenone-3 and Propylparaben on Estrogen Receptor-Dependent R-Loops and DNA Damage in Breast Epithelial Cells and Mice.	MAJHI; et al, 2020	Ensaio Clínico
12	Exposure of U.S. population to endocrine disruptive chemicals (Parabens, Benzophenone-3, Bisphenol-A and Triclosan) and their associations with female infertility	ARYA, et al., 2020.	Estudo De Coorte
13	Dermal exposure to the UV filter benzophenone-3 during early pregnancy affects fetal growth and sex ratio of the progeny in mice.	SANTAMARIA, et al., 2020.	Ensaio Clínico
14	Bisphenol A and benzophenone-3 exposure alters milk protein expression and its transcriptional regulation	ALTAMIRANO, et al., 2020	Ensaio Clínico

Nº	Título	Referência	Natureza do artigo
	during functional differentiation of the mammary gland in vitro		
15	Effect of Combined Prenatal and Adult Benzophenone-3 Dermal Exposure on Factors Regulating Neurodegenerative Processes, Blood Hormone Levels, and Hematological Parameters in Female Rats	SKÓRKOWSKA, et al., 2020.	Ensaio Clínico
16	Sensitivity to multiple benzophenone sunscreen agents	HANSON; WARSHAW, 2015.	Ensaio Clínico
17	Benzophenone-3 increases metastasis potential in lung cancer cells via epithelial to mesenchymal transition	PHIBOONCHAIYANAN, et al., 2017	Ensaio Clínico
18	Urinary Concentrations of Triclosan, Benzophenone-3, and Bisphenol A in Taiwanese Children and Adolescents	CHANG; SHIEA; TSAI, 2017.	Ensaio Clínico
19	Prenatal Exposure to Benzophenone-3 Impairs Autophagy, Disrupts RXRs/PPAR $\gamma$ Signaling, and Alters Epigenetic and Post-Translational Statuses in Brain Neurons	WNUK, et al., 2019.	Ensaio Clínico
20	Urinary metabolites of dibutyl phthalate and benzophenone-3 are potential chemical risk factors of chronic kidney function markers among healthy women	KANG, et al., 2019.	Ensaio Clínico

Nº	Título	Referência	Natureza do artigo
21	Organic UV filters exposure induces the production of inflammatory cytokines in human macrophages	AO, et al., 2018.	Ensaio Clínico
22	Urinary concentrations of benzophenone-type ultraviolet light filters and reproductive parameters in young men	ADOAMNEI, et al., 2018.	Estudo transversal
23	Benzophenone-3 impairs autophagy, alters epigenetic status, and disrupts retinoid X receptor signaling in apoptotic neuronal cells	WNUK, et al., 2018.	Ensaio Clínico
24	The effects of benzophenone-3 on apoptosis and the expression of sex hormone receptors in the frontal cortex and hippocampus of rats.	KRZYŻANOWSKA, et al., 2018	Ensaio Clínico
25	Prenatal exposure to benzophenone-3 (BP-3) induces apoptosis, disrupts estrogen receptor expression and alters the epigenetic status of mouse neurons	WNUK, et al., 2018.	Ensaio Clínico
26	Prenatal exposure to environmental phenols: concentrations in amniotic fluid and variability in urinary concentrations during pregnancy	PHILIPPAT, et al., 2013.	Ensaio Clínico

## 7 DISCUSSÃO

Apesar de uma avaliação de dados dos últimos 10 anos, ainda é reduzido o número de bibliografia acerca dos efeitos nocivos os quais a Oxibenzona pode acarretar aos seres humanos. Ainda hoje, a preocupação em relação aos efeitos tóxicos ao ecossistema ainda corresponde à maior parte da literatura, em que é possível dizer que há um número insuficiente de estudos para corroborar a associação apontada neste estudo.

Estabelecer e apresentar dados atualizados com base no uso de periódicos científicos fidedignos em relação à toxicidade e possíveis efeitos a longo prazo em relação aos filtros solares orgânicos com a presença de oxibenzona, alavancou achados contraditórios entre diferentes estudos.

Relatos de reações cutâneas adversas, como alergias e fotoalergias ocorridas por uso de BP-3, já haviam sido descritos na literatura, visto que se trata de uma substância química (AO, et al., 2018). Devido a sua capacidade interagir com o sistema endócrino, causando alteração de sua homeostase, a BP-3 é apontada como provável desregulador endócrino, com consequentes efeitos adversos à saúde. Além disso, sua presença no meio ambiente, principalmente em ecossistemas aquáticos, promoveu riscos eminentes para a saúde dos organismos aquáticos e humanos. (SANTOVITO, et al., 2019.)

### 7.1 Absorção sistêmica da Oxibenzona

A taxa de absorção sistêmica de oxibenzona foi estimada em 1% a 2% com aplicação tópica, embora, tenha relatos na literatura de a taxa pode ser tão alta quanto 10%. No entanto, desde 1978, quando se tornou comercialmente disponível, não há relatos de qualquer efeito tóxico em humanos causado pelo uso da oxibenzona. (SCHNEIDER; LIM, 2019; NARLA; LIM, 2020)

Em Gonzalez, *et al.*, (2006) realizaram uma avaliação da absorção percutânea, e observaram que de 6% até 8% da substância química é absorvida pela pele e pelo corpo através da corrente sanguínea, podendo inclusive ser parcialmente armazenada no tecido adiposo e eventualmente excretada na urina.

Nenhuma associação significativa foi relatada nos artigos inseridos neste estudo, entre a presença da BP-3 no sistema urinário com a alteração dos níveis de

hormônio reprodutivo ou entre quaisquer parâmetros de sêmen e qualquer um dos filtros UV do tipo BP urinário quantificados. (ADOAMNEI, et al., 2018). Porém um dado alavancado por Chang; Shiea; Tsai (2017) em um estudo com 52 crianças do ensino fundamental, de 11 a 13 anos de idade, e 71 estudantes universitários, de 19 a 21 anos, no sul de Taiwan, é que a taxa de detecção de BP-3 urinário no sexo feminino (12,3%) foi maior do que no masculino (0%) ( $p = 0,015$ ).

Comumente, expostos a BP-3 por vias dérmicas e orais, têm-se investigado a capacidade humana de absorção da oxibenzona. Devido ao seu peso molecular significativamente baixo, de aproximadamente 228g/mol, entende-se que é pequeno o suficiente para atravessar a pele humana e barreiras placentárias (DINARDO; DOWNS, 2019).

Um estudo, realizado por Wang; Burnett; Lim, (2011), estimou que em humanos, para atingir os níveis séricos equivalentes de BP-3 observada em estudos laboratoriais com camundongos, seriam necessários de 34,6 anos a 277,0 anos de aplicações diárias de filtro ultravioleta, ainda sim, dependendo da área total da superfície corporal da aplicação e concentrações de protetor solar aplicado, concluindo que estes resultados seriam claramente inatingíveis.

## **7.2 Associação do uso da Oxibenzona com efeitos nocivos à saúde**

Apesar do fato de que os humanos absorvem a BP-3 por meio de aplicação tópica e frequentemente por ingestão de água contaminadas com oxibenzona, poucos estudos em humanos investigaram seus potenciais efeitos adversos, particularmente em resultados reprodutivos, incluindo a motilidade do sêmen, fecundidade feminina, infertilidade idiopática masculina, aborto espontâneo, anomalias genitais masculinas e reprodutoras e níveis hormonais, além de adiposidade, crescimento fetal, neurodesenvolvimento infantil e maturação sexual. Até então não mostraram uma associação significativa desses fatores com o nível sistêmico elevado de BP-3. No entanto, a associação do nível de BP-3 com o hormônio tireoidiano, nível de testosterona, função renal e época da puberdade foi relatada e requer mais investigações para validar uma associação verdadeira (KRAUSE; et al., 2012; GHAZIPURA; et al, 2017; SUH, et al., 2020).

Recentemente, uma nova avaliação identificou a presença de BP-3 e seu metabólito 2,4-diidroxybenzofenona (4-HBP) na urina humana, placenta, líquido

amniótico, leite materno e soro após a aplicação dérmica de produtos de proteção solar comercialmente disponíveis. Vários estudos *in vitro* e *in vivo* evidenciaram a capacidade da BP-3 de agir como um provável desregulador endócrino (SANTAMARÍA, et al 2020; MATTA; et, 2019.).

### 7.2.1 Efeitos endócrinos

Em estudos recentes, foram apresentadas significativas alterações endócrinas em ensaios com animais, além de seus efeitos nos recifes de coral e outros efeitos deletérios no ambiente marinho. Com isso, a utilização da oxibenzona em produtos cosméticos e dermocosméticos foram reduzidas ou limitadas em alguns países (NARLA; LIM, 2020).

A oxibenzona é considerada um desregulador químico endócrino devido às suas propriedades antiestrogênicas e antiandrogênicas (WANG, *et al.*, 2016; MATOUSKOVA; JERRY; VANDENBERG, 2020). Devido à falta de estudos em humanos, muitos autores consideram equivocada a adesão desta denominação para a oxibenzona.

A maior preocupação com a possibilidade da BP-3 apresentar efeitos adversos no sistema endócrino, é que estudos apontam que os produtos químicos desreguladores endócrinos têm amplos efeitos no desenvolvimento, além de suas ações mutagênicas que podem levar ao câncer (MAJHI; et al, 2020).

Skórkowska, *et al.* (2020), em seu estudo, avaliou a absorção cutânea em ratos fêmeas, comprovou a ocorrência de alterações no sistema endócrino e evocou um distúrbio nos parâmetros hematológicos, além de efeitos adversos ao sistema nervoso.

### 7.2.2 Efeitos neurológicos

A oxibenzona é uma substância lipofílica, e apresenta capacidade de cruzar a barreira hematoencefálica e pode reduzir a sobrevivência dos neurônios, embora, até agora, seus efeitos sobre as células nervosas foram estudados apenas em culturas *in vitro* (KRZYŻANOWSKA, et al., 2018).

Wnuk, *et al.*, (2018) (2019) sugerem em seus estudos que os efeitos evocados pela BP-3, em concentrações ambientalmente relevantes, foram capazes de inibir a

autofagia e interromper o estado epigenético das células neuronais, podendo substanciar uma base fetal do aparecimento de doenças neurológicas em adultos, particularmente esquizofrenia e doença de Alzheimer.

### 7.2.3 Diferenciação em células mamárias

Altamirano, *et al.*, (2020) por meio de estudos *in vitro*, determinou que a exposição a oxibenzona alterou a síntese de proteínas do leite e sua regulação transcricional durante a diferenciação da glândula mamária *in vitro*.

Além de modular atividades estrogênicas que podem alterar o desenvolvimento da glândula mamária em doses relevantes para exposições humanas, produz alterações duradouras na morfologia e função da glândula mamária. (LAPLANTE, *et al.*, 2018)

Avaliação em camundongos, observou-se que a exposição oral a oxibenzona reduziu o tamanho e o crescimento da glândula mamária nos machos antes e durante a puberdade. Em fêmeas, houve a redução da proliferação de células mamárias, diminuição do número de células que expressam estrogênio *receptor- $\alpha$*  e alteração da morfologia da glândula mamária na idade adulta. Esses resultados sugerem que mesmo doses baixas de a oxibenzona podem perturbar órgãos sensíveis aos hormônios durante janelas críticas de desenvolvimento. (MATOUSKOVA; JERRY; VANDENBERG, 2020).

### 7.2.4 Efeitos em células cancerosas

Os efeitos da BP-3 em células cancerosas estão em avaliação em estudos mais atuais. Estima-se que a oxibenzona apresenta a capacidade de aumentar a proliferação das células tumorais, diminuir a apoptose das células tumorais e ampliar a vascularização do tumor, dependendo de sua histopatologia (PHIBOONCHAIYANAN, *et al.*, 2017; KARIAGINA, *et al.*, 2020).

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos laboratoriais em animais e *in vitro* apontaram que a oxibenzona (BP-3) é bem absorvida via cutânea e pela ingestão oral. Vale ressaltar que se trata de uma substância lipofílica, a qual apresenta facilidade de ser absorvidas e pode ser facilmente excretada.

Indícios da BP-3 na urina humana, placenta, líquido amniótico, leite materno e soro após a aplicação dérmica foram apontados por diferentes estudos avaliados nesta revisão, além da capacidade de retenção em tecidos adiposos.

A oxibenzona foi apontada como um provável desregulador ao sistema endócrino, além de propiciar prejuízos a sobrevivência das células nervosas, aumento da proliferação em células tumorais e diferenciação de células do tecido mamário em modelos *in vitro* e animais, mas os estudos epidemiológicos em humanos são limitados.

Por meio de uma análise estatística, concluiu-se que os efeitos nocivos à saúde, apontados nos estudos laboratoriais *in vitro* e com animais, ocasionados pela absorção transdérmica da BP-3 a partir da aplicação diária de produtos protetores solares, indica a necessidade de 34,6 anos a 277,0 anos de aplicações diárias de filtro ultravioleta contendo oxibenzona. Este resultado é dependente da quantidade de produto aplicado na superfície corporal e da concentração o filtro UV.

Para, com precisão, avaliar o risco a saúde humana acarretado pela exposição a BP-3, é necessário que seja realizado um ensaio longitudinal randomizado controlado, com visando minimizar os possíveis vieses.

As principais limitações do estudo está relacionada com a dificuldade de estudos em relação aos efeitos nocivos em humanos, assim como a ocorrência da exclusão de publicações relevantes as quais não foi possível acesso ao texto completo.

A contínua investigação nesta área pode resultar no desenvolvimento de agentes fotoprotetores ainda mais eficazes no futuro, com um menor impacto ambiental e diminuição dos efeitos nocivos aos seres humanos.

## 9 REFERÊNCIAS

ADOAMNEI, Evdochia *et al.* Urinary concentrations of benzophenone-type ultra violet light filters and reproductive parameters in young men. **International journal of hygiene and environmental health**, v. 221, n. 3, p. 531-540, 2018.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Regulamento Técnico Mercosul sobre Protetores Solares em Cosméticos. **Resolução RDC 30**. junho, 2012.

Disponível em:

<[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0030\\_01\\_06\\_2012.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0030_01_06_2012.html)>.

Acesso em: 20 de abril de 2021.

AHMAD, S. I.; CHRISTENSEN, L.; BARON, E. History of UV lamps, types, and their applications. Ultraviolet Light in Human Health. **Diseases and Environment**, p. 3-11, 2017.

ALTAMIRANO, Gabriela A. *et al.* Bisphenol A and benzophenone-3 exposure alters milk protein Chemical and its transcriptional regulation during functional differentiation of the mammary gland in vitro. **Environmental Research**, v. 191, p. 110185, 2020.

AO, Junjie *et al.* Organic UV filters exposure induces the production of inflammatory cytokines in human macrophages. **Science of The Total Environment**, v. 635, p. 926-935, 2018.

ARYA, Sushila *et al.* Exposure of US population to endocrine disruptive chemicals (Parabens, Benzophenone-3, Bisphenol-A and Triclosan) and their associations with female infertility. **Environmental Pollution**, v. 265, p. 114763, 2020.

BALOGH, T. S. *et al.* Proteção à radiação ultravioleta: recursos disponíveis na atualidade em fotoproteção. **Na. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 86, n. 4, p. 732-742, 2011.

BVS – Ministério da Saúde – **Dicas em Saúde**: Queimaduras de sol. Dez, 2003.

Disponível em: <<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/dicas/34queimadura.html>>. Acesso em: 20 de abril de 2021.

CASTRILLÓN CANO, Laura *et al.* Effect of Benzophenone-3 on performance, structure and microbial metabolism in an EGSB system. **Environmental technology**, v. 41, n. 25, p. 3297-3308, 2020.

CHANG, Fu-Kuei; SHIEA, Jentaie; TSAI, Hsin-Jen. Urinary concentrations of triclosan, benzophenone-3, and bisphenol a in Taiwanese children and Chemical. **International Chemic of environmental research and public health**, v. 14, n. 12, p. 1545, 2017.

COARITI, J. R.; FERNANDEZ, J. H.; SPYRIDES, M. H. C.; Corrêa, M. P.; LEME, N. M. P.; PEDRA, G. U.; FAUSTINO, A. B. Radiação solar ultravioleta e fotodermatoses em La Paz – Bolívia. **Revista Brasileira de Geografia Física**, v. 10, p. 371-380, 2017.

CORRÊA, M. P. Solar ultraviolet radiation: properties, characteristics and amounts observed in Brazil and South America. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 90, n. 3, p. 297-313, 2015.

D'ORAZIO, J. *et al.* UV radiation and the skin. **International journal of molecular sciences**, v. 14, n. 6, p. 12222-12248, 2013.

DINARDO, Joseph C.; DOWNS, Craig A. Can oxybenzone cause Hirschsprung's disease?. **Reproductive Toxicology**, v. 86, p. 98-100, 2019.

DINARDO, Joseph C.; DOWNS, Craig A. Dermatological and environmental toxicological impact of the sunscreen ingredient oxybenzone/benzophenone-3. **Journal of cosmetic dermatology**, v. 17, n. 1, p. 15-19, 2018.

DURO MOTA, E.; CAMPILLOS PAEZ, M. T.; CAUSIN SERRANO, S. El sol y los filtros solares. **Medifam**, v. 13, n. 3, p. 39-45, 2003.

EFTEKHARI, Azin; MORRISON, Glenn C. Exposure to oxybenzone from sunscreens: daily transdermal uptake estimation. **Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology**, p. 1-9, 2021.

EWG – Environmental Working Group. **The Trouble With Ingredients in Sunscreens**. Disponível em: <<https://www.ewg.org/sunscreen/report/the-trouble-with-sunscreen-chemicals/>>. Acesso em: 21 de abril de 2021

FLOR, J.; DAVOLOS, M. R.; CORREA, M. A. Protetores solares. **Química Nova**, v.30, n. 1, p.153-158, 2007.

GHAZIPURA, Marya *et al.* Exposure to benzophenone-3 and reproductive toxicity: A systematic review of human and animal studies. **Reproductive Toxicology**, v. 73, p. 175-183, 2017.

GIL, E. M.; KIM, T. H. UV-induced immune suppression and sunscreen. **Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine**: Review article, v. 16, n. 3, p. 101-110, 2000.

GONZALEZ, Helena *et al.* Studies of sunscreens: Percutaneous Absorption of benzophenone-3 and photostability. Inst of Chemical Sciences. Dept of Dermatology and Venereology, 2006.

GUSTAVSSON GONZALEZ, H.; FARBROT, A.; LARKÖ, O. Percutaneous absorption of benzophenone-3, a common component of topical sunscreens. **Clinical and experimental dermatology**, v. 27, n. 8, p. 691-694, 2002.

HANSON, Jamie L.; WARSHAW, Erin M. Sensitivity to multiple benzophenone sunscreen Chemicals. **Dermatitis**, v. 26, n. 4, p. 192-194, 2015.

HEURUNG, Ashley R.; RAJU, Srihari I.; WARSHAW, Erin M. Benzophenones. **Dermatitis**, v. 25, n. 1, p. 3-10, 2014.

HUO, Weiwei *et al.* The relationship between prenatal exposure to BP-3 and Hirschsprung's disease. **Chemosphere**, v. 144, p. 1091-1097, 2016.

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.

KARIAGINA, Anastasia *et al.* Benzophenone-3 promotion of mammary tumorigenesis is diet-dependent. **Oncotarget**, v. 11, n. 48, p. 4465, 2020.

KIM, Sujin; CHOI, Kyungho. Occurrences, toxicities, and ecological risks of benzophenone-3, a common component of organic sunscreen products: a mini-review. **Environment international**, v. 70, p. 143-157, 2014.

KRAUSE, Marianna *et al.* Sunscreens: are they beneficial for health? An overview of endocrine disrupting properties of UV-filters. **International journal of andrology**, v. 35, n. 3, p. 424-436, 2012.

KRZYŻANOWSKA, Weronika *et al.* The effects of benzophenone-3 on apoptosis and the expression of sex hormone receptors in the frontal cortex and hippocampus of rats. **Toxicology letters**, v. 296, p. 63-72, 2018.

KULLAVANIJAYA, P.; LIM, H. W. Photoprotection. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 52, n. 6, p. 937-958, 2005.

LAPLANTE, Charlotte D. *et al.* Oxybenzone alters mammary gland morphology in mice exposed during pregnancy and lactation. **Journal of the Endocrine Society**, v. 2, n. 8, p. 903-921, 2018.

LOPES, F.; CRUZ, R.; BATISTA K. Radiação Ultravioleta E Ativos Utilizados Nas Formulações de Protetores Solares. **Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde**, v. 16, n. 4, p. 183-199, 2012.

MAJHI, Prabin Dhangada *et al.* Effects of Benzophenone-3 and Propylparaben on Estrogen Receptor–Dependent R-Loops and DNA Damage in Breast Epithelial Cells and Mice. **Environmental health perspectives**, v. 128, n. 1, p. 017002, 2020.

MARTENDAL, E.; BRANDES, J. Efeitos cutâneos da radiação ultravioleta e a importância do filtro solar-revisão de literatura. **Tecnologia em Cosmetologia e Estética-Pedra Branca**, 2018.

MATOUSKOVA, Klara; JERRY, D. Joseph; VANDENBERG, Laura N. Exposure to low doses of oxybenzone during perinatal development alters mammary gland morphology in male and female mice. **Reproductive Toxicology**, v. 92, p. 66-77, 2020.

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.

MAVERAKIS, Emanuel *et al.* Light, including ultraviolet. **Journal of autoimmunity**, v. 34, n. 3, p. J247-J257, 2010.

NARLA, Shanthy; LIM, Henry W. Sunscreen: FDA regulation, and environmental and health impact. **Photochemical & Photobiological Sciences**, v. 19, n. 1, p. 66-70, 2020.

NCBI – National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 4632, Oxybenzone. Disponível em <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Oxybenzone>>. Acesso em: 21 de março de 2021.

OKUNO, E.; VILELLA, M. A. C. **Radiação Ultravioleta: Características e Efeitos**. Editora Livraria da Física, São Paulo, 79 p., 2005.

OSTERWALDER, Uli; HERZOG, Bernd. The long way towards the ideal sunscreen—where we stand and what still needs to be done. **Photochemical & Photobiological Sciences**, v. 9, n. 4, p. 470-481, 2010.

OZÁEZ, I.; MORCILLO, G.; MARTÍNEZ-GUITARTE, J. The effects of binary UV filter mixtures on the midge *Chironomus riparius*. **Science of the Total Environment**, v. 556, p. 154-162, 2016.

PATHAK, M. A. Preventive treatment of sunburn, dermatoheriosis, and skin cancer with sunprotective agents. **Dermatology in general medicine**, p. 1507-1522, 1987.

PHIBOONCHAIYANAN, Preeyaporn Plaimmee *et al.* Benzophenone-3 increases metastasis potential in lung Chemic cells via Chemical to mesenchymal transition. **Cell biology and toxicology**, v. 33, n. 3, p. 251-261, 2017.

PHILIPPAT, Claire *et al.* Prenatal exposure to environmental phenols: concentrations in amniotic fluid and variability in urinary concentrations during pregnancy. **Environmental health perspectives**, v. 121, n. 10, p. 1225-1231, 2013.

SANTAMARIA, C. G. *et al.* Dermal exposure to the UV filter benzophenone-3 during early pregnancy affects fetal growth and sex ratio of the progeny in mice. **Archives of Toxicology**, v. 94, p. 2847-2859, 2020.

SANTAMARÍA, Clarisa Guillermina *et al.* Culturing Rat Whole Ovary for UV Filter Benzophenone-3 Treatment. **Current protocols in toxicology**, v. 82, n. 1, p. e89, 2019.

SANTOVITO, Alfredo *et al.* Induction of chromosomal aberrations and micronuclei by 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone (oxybenzone) in human lymphocytes. **Drug and 42hemical toxicology**, v. 42, n. 4, p. 378-385, 2019.

SBD – Sociedade Brasileira de Dermatologia. **Consenso Brasileiro de Fotoproteção**. 1. edição. 2012/2013

- SCHALKA, Sergio; REIS, Vitor Manoel Silva dos. Sun protection hemi: meaning and controversies. **Na. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 86, n. 3, p. 507-515, 2011.
- SCHNEIDER, Samantha L.; LIM, Henry W. Review of environmental effects of oxybenzone and other sunscreen active ingredients. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 80, n. 1, p. 266-271, 2019.
- SEIDEL, Florian. Reproductive toxicity of benzophenone-3. **Archives of Toxicology**, v. 94, n. 10, p. 3593-3594, 2020.
- SERPONE, N. Sunscreens and their usefulness: have we made any progress in the last two decades?. **Photochemical & Photobiological Sciences**, v. 20, n. 2, p. 189-244, 2021.
- SHAATH, Nadim A. Ultraviolet filters. **Photochemical & Photobiological Sciences**, v. 9, n. 4, p. 464-469, 2010.
- SILLER, Alfredo *et al.* Update about the effects of the sunscreen ingredients oxybenzone and octinoxate on humans and the environment. **Plastic Surgical Nursing**, v. 38, n. 4, p. 158-161, 2018.
- 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, n. 3, p. 683-701, 2020.
- SMIJS, Threes G.; PAVEL, Stanislav. Titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in sunscreens: focus on their safety and effectiveness. **Nanotechnology, science and applications**, v. 4, p. 95, 2011.
- SONDENHEIMER, Kevin; KRUTMANN, Jean. Novel means for photoprotection. **Frontiers in medicine**, v. 5, p. 162, 2018.
- STEINER, D. Envelhecimento cutâneo e filtros solares. **Cosmetics & Toiletries Brasil**. p. 167. 2007.
- SUH, Susie *et al.* The banned sunscreen Chemical and their Chemical human health: a systematic review. **International Chemic of dermatology**, v. 59, n. 9, p. 1033-1042, 2020.
- TUCHINDA, Chanisada *et al.* Novel emerging sunscreen technologies. **Dermatologic clinics**, v. 24, n. 1, p. 105-117, 2006.
- WANG, Steven Q.; BURNETT, Mark E.; LIM, Henry W. Safety of oxybenzone: putting numbers into perspective. **Archives of dermatology**, v. 147, n. 7, p. 865-866, 2011.
- WNUK, Agnieszka *et al.* Benzophenone-3 impairs autophagy, alters epigenetic status, and disrupts retinoid X receptor signaling in apoptotic neuronal cells. **Molecular neurobiology**, v. 55, n. 6, p. 5059-5074, 2018.

WNUK, Agnieszka *et al.* Prenatal exposure to benzophenone-3 (BP-3) induces apoptosis, disrupts estrogen receptor expression and alters the epigenetic status of mouse neurons. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 182, p. 106-118, 2018.

WNUK, Agnieszka *et al.* Prenatal exposure to benzophenone-3 impairs autophagy, disrupts RXRs/PPAR $\gamma$  signaling, and alters epigenetic and post-translational statuses in brain neurons. **Molecular neurobiology**, v. 56, n. 7, p. 4820-4837, 2019.

WNUK, Agnieszka; KAJTA, Małgorzata. Is the commonly used UV filter benzophenone-3 a risk factor for the nervous system?. **Acta Biochimica Polonica**, 2020.

WU, M. H. *et al.* Benzophenone-type UV filters in surface waters: An assessment of profiles and ecological risks in Shanghai, China. **Ecotoxicology and environmental safety**, v. 141, p. 235-241, 2017.