

Contaminação ambiental e da cadeia alimentar com filtros solares: um potencial risco à saúde humana

Environmental and food chain contamination sunscreens: a potential risk to human health

Resumo

Evidências científicas têm apontado fortemente para a presença de uma vasta gama de filtros solares orgânicos numa variedade de alimentos, água e leite materno. Vários trabalhos demonstram que a exposição oral de roedores a estes compostos é capaz de promover alterações reprodutivas e desregulação do eixo tireoideano levando principalmente ao hipotireoidismo. Essa condição em humanos gera uma série de comprometimentos como déficit cognitivo, hiperatividade e alterações motoras. As crianças, neste contexto, são mais vulneráveis a essa exposição, pois alterações nos níveis dos hormônios tireoideanos durante janelas críticas do desenvolvimento geram retardo mental caso não haja a reposição hormonal adequada. A recomendação do uso de filtros solares para prevenção do câncer de pele e o crescente uso por parte da população, principalmente de regiões costeiras e ribeirinhas acaba por contaminar a água, peixes e outros alimentos através da irrigação. A julgar pelos potenciais danos causados pelo consumo destas substâncias, é necessário o estabelecimento de políticas de vigilância voltadas para o monitoramento da contaminação de alimentos com filtros solares a fim de garantir a saúde e segurança da população.

Palavras-chave: Filtro solar, hipotireoidismo, déficit cognitivo

Abstract

Accumulating evidence indicates the presence of a large number of organic sunscreens in food, water and breast-milk. Several works has shown that oral exposure of rodents to sunscreens induce reproductive disorders and thyroid disruption leading to hypothyroidism. This condition in humans has been shown to cause several damages like cognitive disabilities, hyperactivity and motor changes. The children, in this context, are more vulnerable to this exposure, because the reduction of thyroid hormones during critical periods of development induce mental retardation if no hormonal replacement has been given. The sunscreens prescription for prevention of skin cancer and the growing use of these products by population, mainly in costal and river side regions leading to water and fishes contamination as well as other foods through of irrigation. Whereas the potencial damages induced for consumption of this substances, it is needed the establishment of surveillance policies for monitoring food contamination with sunscreens to ensure the health and safety of population.

Keywords: Sunscreens, hypothyroidism, cognitive disabilities

Introdução

Os filtros UV são compostos altamente lipofílicos e podem ser classificados em físicos ou inorgânicos ou em

químicos ou orgânicos. A primeira classe tem como principais representantes o dióxido de titânio (TiO₂) e o óxido

*Esdra Barbosa Garcia; Tiago Savignon Cardoso Machado; Fausto Klabund Ferraris, Fabio Coelho Amendoeira.**

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro - RJ, Brasil

Correspondência:

Fabio Coelho Amendoeira.

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Av. Brasil 4365, 21040-900, Manguinhos, Rio de Janeiro - RJ, Brasil,
e-mail: fabio.amendoeira@incqs.fiocruz.br
Telefone: (21) 3865 5281

de zinco (ZnO), que por serem impermeáveis aos raios UV agem refletindo a radiação em sua maior parte. Já a segunda classe, tem como representantes as benzofenonas, os derivados dos benzilidenos cânfora, os cina-matos, salicilatos, benzimidazóis e para-aminobenzóicos que agem absorvendo a radiação UV de alta energia, nociva aos seres humanos, transformando-as em radiação de baixa energia (CABRAL, 2011).

Ambas as classes de filtros solares citadas podem oferecer riscos à saúde. De um lado os filtros físicos têm sido implicados na geração de danos no DNA e estresse oxidativo (PINTO, 2010; SHRIVASTAVA, 2013; MAKU-MIRE, 2014). Do outro lado, temos os filtros químicos apontados em diversos estudos científicos como capazes de alterarem o eixo hipotálamo-pituitária-tireóide (HPT), além de afetar a homeostase do eixo reprodutivo e de diversos parâmetros do desenvolvimento (KRAUSE, 2012). Embora ambas as classes sejam dignas de estudos aprofundados a julgar pela importância de cada uma, nosso enfoque será nos filtros solares orgânicos, pois eles se encontram numa enorme gama de produtos disponíveis no mercado e a ampla disseminação deles na natureza impacta diretamente na cadeia alimentar humana. Avaliar a relação custo benefício do uso desses filtros é fundamental já que o preço a se pagar por evitar melanomas e outros danos, seja alterações drásticas em outros sistemas importantes para um bom funcionamento do organismo como um todo. Além disso, existe um apelo por parte da Vigilância Sanitária já que os filtros UV orgânicos estão presentes em um número grande de produtos cosméticos, produtos esses com componentes que são potenciais desreguladores endócrinos que se encontram disponíveis no ecossistema contaminando o solo, a água e os alimentos de consumo da população.

Atualmente devido ao crescente processo de industrialização, um grande número de compostos químicos têm sido encontrados no meio ambiente e na cadeia alimentar humana, dentre eles é possível citar os plastificantes, os retardantes de chamas, pesticidas, agrotóxicos, produtos de cuidado pessoal, dentre outros poluentes ambientais (PEARCE, 2009). Esta gama de substâncias têm exercido efeitos danosos atingindo organismos de várias espécies animais em função da sua persistência na água e nos alimentos (YE, 2005; BUSER, 2006; SCHLUMPF, 2008; RICHARDSON, 2009; DIAZ-CRUZ, 2012). Dentre eles, os filtros solares causam preocupação devido a sua presença constante no ambiente e em função dos efeitos danosos causados pela ingestão, podendo provocar desregulação do eixo tireoideano e reprodutivo, como demonstrado em diferentes estudos *in vitro* e *in vivo* (MUELLER, 2003; SCHMUTZLER, 2004; MOROHOSHI, 2005; SEIDLOVA-WUTTKE, 2006; KLAM-

MER, 2007; MOLINA-MOLINA, 2008). Embora quando se fale nos filtros solares se pense em condições convencionais de uso (tópico), a exposição por via oral também é de suma relevância uma vez que há diversas evidências apontando para a presença destes compostos em alimentos (BUSER, 2006; FENT, 2010; SCHLUMPF, 2008).

A questão é que os filtros solares têm sido cada vez mais recomendados para uso diário pelas sociedades de dermatologia, principalmente em regiões tropicais e subtropicais devido a sua relevância na proteção da pele contra os danos causados pela radiação solar e em especial nas regiões costeiras e ribeirinhas, o que aumenta o risco de contaminação de mananciais hídricos e a cadeia alimentar como um todo. A radiação ultravioleta pode desencadear diversos efeitos nocivos à saúde humana como, por exemplo, danos ao DNA, envelhecimento precoce, catarata, alterações químicas e histológicas na pele, imunossupressão, melanomas, dentre outras malignidades (BALOGH, 2011). Em função desses efeitos existe a necessidade de proteger a saúde da população contra os raios ultravioletas (UV) utilizando-se de produtos e cosméticos que atuem como filtros contra essa radiação. Talvez por conta desses efeitos adversos desencadeados pela radiação UV, a utilização de protetores solares com filtros UV tem aumentado substancialmente no mundo inteiro (KRAUSE, 2012).

Contaminação ambiental pelos filtros UV

Evidências dos filtros solares como contaminantes em concentrações alarmantes e continuamente crescente nos alimentos e no ambiente como um todo justificam a preocupação da comunidade científica. Eles têm sido encontrados no ecossistema aquático (FENT, 2010), bem como alguns trabalhos apontam para a presença destas substâncias em água de torneira, águas residuais e lodo de esgoto tratado (GAGO-FERRERO, 2011). Isso é preocupante, pois caso não haja um tratamento adequado dessa água, indivíduos podem ser contaminados por sua ingestão. Benfozenona 4, um filtro solar muito usado pela indústria cosmética como ativo de filtros solares foi encontrada em águas residuais na Espanha em concentrações de cerca de 1,5 ug/L em afluentes e 1,4 ug/L em efluentes de rios (GAGO-FERRERO, 2011). Ácido sulfônico fenilbenzimidazol, um outro filtro solar muito utilizado, foi encontrado em grandes concentrações em água de irrigação de plantas, em níveis de 2,5 ug/L em afluentes e 2,7 ug/L em efluentes de rios (RICHARDSON, 2009). O que é bastante preocupante já que essa água por ser usada na irrigação de alimentos gerando a contaminação destes e conseqüentemente levando a um risco da exposição humana por via alimentar a estes compostos. Durante o verão, altas concentrações dos filtros solares

octocrileno e 4 metilbenzilideno cânfora (MBC), muito empregados em diversos produtos cosméticos, foram encontradas em lagos da Alemanha em níveis de 250 e 148 ng/L, respectivamente, o que segundo os avaliadores é preocupante já que os valores são maiores que o limite inferior de detecção do método empregado pela equipe de avaliação (CAROU, 2009). Levando em consideração que são substâncias sintéticas, estas substâncias não deveriam estar presentes na natureza. No entanto não existem limites seguros pré-definidos desta substância no ecossistema como um todo.

Um estudo sobre determinação de contaminantes presentes no solo e na água na Nigéria mostrou que exceto na água, filtros solares como o OMC e octocrileno estavam presentes em diversos pontos de coleta no solo. As concentrações variavam de 34 ug/Kg a 880 ug/Kg do primeiro filtro solar nos pontos de coleta enquanto que do segundo eram de 2 a 5 ug/Kg ameaçando desta forma diversas variedades de alimentos (ARUKWE, 2012). A presença de MBC e octocrileno foi observada por Buser e colaboradores (2006), onde foi mostrado que estes compostos estavam presentes no tecido muscular de peixes da espécie *Salmo trutta*, coletados de sete pequenos rios da Suíça em concentrações de até 1800 e 2400 ng/g, respectivamente (BUSER, 2006). Um dado alarmante por serem superiores ao limite de detecção da técnica usada pelo grupo e conseqüentemente por poder contaminar a espécie humana através da alimentação de pescado. Em outro estudo semelhante, realizado por Fent e colaboradores (2010b), foi mostrada a presença de OMC em concentrações de até 337 ug/Kg no tecido adiposo em macro invertebrados como o *Daphnia magna* e em peixes (FENT, 2010). Nas aves mergulhadoras foi detectado quase o dobro da concentração de OMC, o que aponta, de forma severa, para a susceptibilidade da contaminação da cadeia alimentar humana com estas substâncias. Não existem estudos que preconizem limites seguros para a presença desta substância na cadeia alimentar como um todo.

No Brasil um trabalho recente mostrou a presença de octocrileno em mamíferos aquáticos em níveis elevados no fígado de golfinhos *Pontoporia blainville*, coletados na faixa litorânea do Rio Grande do Sul ao Espírito Santo no período de 1994 a 2009. Dos 56 animais avaliados 21 estavam contaminados. Os níveis foram de 90 a 780 nanogramas para cada grama de lipídio do animal. O curioso é que essas concentrações causaram espanto nos pesquisadores envolvidos na análise já que o valor esperado deveria ser menor que 23 ng/g, limite de detecção da técnica utilizada por eles (GAGO-FERRERO, 2013). O quadro 1 mostra diversos filtros solares e os respectivos locais onde foram encontrados.

ASFB é ácido sulfônico fenilbenzimidazol; BS é benzil-salicilato; BZF3 é benzofenona 3; 2,4DOHBZF é 2,4dihidroxi benzofenona; 4,4DOHBZF é 4,4dihidroxi benzo-fenona; OD-PABA é dimetilamino benzoato; EHPABA é etilhexildimetil aminobenzoato; FS é fenilsalicilato; 4OHBZF é 4 hidroxi benzofenona; HMS é homosalato; 3MBC é 3metilbenzilideno cânfora; 3,4MBC é 3,4metilbenzilideno cânfora, 4MBC é 4metilbenzilideno cânfora; OMC é octil metoxi cinamato e OC é octocrilano.

Filtros UV químicos – tecidos e fluidos biológicos onde se concentram os filtros solares

Quadro 1 - Filtros solares encontrados na água, cadeia alimentar e em fluidos biológicos:

| FILTRO SOLAR | LOCAL ENCONTRADO | REFERÊNCIA |
|---|--|-----------------------------|
| ASFB | Água de tratamento de plantas na Espanha | (RICHARDSON et al., 2009) |
| BZF3, 4MBC, OMC, OD-PABA, OC | Água de torneira na Espanha | (DÍAZ-CRUZ et al., 2012) |
| BZF3, 4MBC, OMC, OC, EHPABA, 4OHBZF, 2,4DIOHBZF e 4,4DOHBZF | Água residual e lodo de esgoto tratado na Espanha | (GAGO-FERRERO et al., 2011) |
| OC e MBC | Lagos na Alemanha | (CAROU et al., 2009) |
| BZF3, 4MBC, OMC, OD-PABA, OC | Ecossistema aquático na Suíça. | (FENT et al., 2010a) |
| OC e MBC | Tecido muscular de peixes <i>Salmo trutta</i> em rios da Suíça | (BUSER et al., 2006) |
| OMC | Peixes e aves mergulhadoras na Suíça | (FENT et al., 2010b) |
| OMC | Leite materno | (SCHLUMPF et al., 2008b) |
| BZF3 | Leite materno | (YE et al., 2005b) |
| OC | Golfinhos no Brasil | (GAGO-FERRERO et al., 2013) |
| OC e OMC | Solo na Nigéria | (ARUKWE et al., 2012) |
| OMC | Urina e sangue | (JANJUA et al., 2004) |
| BZF3 | Urina de gestantes | (MEEKER et al., 2013) |
| BZF3 | Urina | (CALAFAT et al., 2008) |
| BZF3 | Sangue | (YE et al., 2005a) |
| BZF3 | Sêmen | (LEÓN et al., 2010) |
| BS, FS, HMS, 3,4MBC, 3MBC | Placenta humana | (JIMÉNEZ-DÍAZ et al., 2013) |

13ª EDIÇÃO

ANALITICA

LATIN AMERICA

FEIRA INTERNACIONAL DE TECNOLOGIA PARA LABORATÓRIOS,
ANÁLISES, BIOTECNOLOGIA E CONTROLE DE QUALIDADE

22 A 24

SETEMBRO

2015

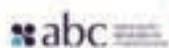
Transamerica Expo Center - 13h às 21h
São Paulo - SP / Brasil



WWW.ANALITICANET.COM.BR

Parceiros:

Parceiros de Mídia:



BOAS PRÁTICAS

Presença de
9.549
profissionais
em 2013

Aproximadamente
600 marcas
em exposição

Circuito de
Conhecimento e
Inovação: **4º**
Congresso Analítica
Latin America, Arena
do Conhecimento,
Livelab e Trabalhos
Científicos

A **Analítica** é
um dos principais
pontos de encontro
mundiais da indústria
química e analítica.

Fornecedores,
distribuidores e fabricantes
dos setores de tecnologia
laboratorial, biotecnologia
e controle de qualidade,
apresentam as últimas
novidades e
tendências
do setor.

Faça o seu
Credenciamento
Online e garanta sua
participação no
principal evento de
química analítica da
América Latina.

Eventos Paralelos:

Organização:



A literatura demonstra que os filtros UV estão presentes em fluidos biológicos e em alimentos. O OMC, por exemplo, foi encontrado em amostras de urina e sangue após ser absorvido pela pele (JANJUA, 2004). Além disso, esta substância também é encontrada em amostras de leite materno de mulheres que fizeram o uso de produtos que continham o OMC, o que indica que os seres humanos estão sistemicamente expostos a este composto (SCHLUMPF, 2008). Um outro trabalho, realizado no Norte de Porto Rico com 109 mulheres grávidas de 18 a 40 anos no período de 2010 a 2012 evidenciou que as amostras de urina destas gestantes apresentavam concentrações médias de BZF3 de 31 ng/mL de urina (MEEKER, 2013). Alguns pesquisadores têm reportado a presença de BZF 3 em vários fluidos corporais humanos, tais como urina (CALAFAT, 2008), em sangue (YE, 2005b), leite materno (YE, 2005a) e sêmen (LEON, 2010). Um estudo determinou a presença de vários filtros UV simultaneamente em placenta humana através de cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa. Os filtros encontrados foram benzil salicilato, fenil salicilato, homosalato, 3-4-metil-benzilideno cânfora e 3-metilbenzilideno cânfora em concentrações que variam de 2 a 75 ng/g (JIMENEZ-DIAZ, 2013).

É preciso avaliar o risco a que estamos sujeitos principalmente por perceber que a exposição aos filtros não se dá apenas quando fazemos o uso de produtos cosméticos, mas também quando ingerimos diariamente água e alimentos contaminados. A presença destes compostos no leite materno por exemplo, é extremamente preocupante já que afeta as crianças, que representam um grupo vulnerável por estarem transitando num período crítico do desenvolvimento. A presença destas substâncias em seres vivos e no ambiente como um todo, tem sido associada a vários eventos adversos. Esses eventos estão ligados principalmente a alterações no eixo reprodutivo e tireoideano.

Efeitos adversos dos filtros

UV e a desregulação do eixo HPT

Dentre os efeitos adversos mais pronunciados, a desregulação do eixo hipotálamo-pituitária-tireóide tem preocupado cientistas do mundo, uma vez que o comprometimento da função tireoidiana em adultos acarreta distúrbios neurológicos reversíveis após o tratamento apropriado; enquanto que os danos causados durante períodos críticos do desenvolvimento fetal e perinatal podem ser irreversíveis, variando desde efeitos sutis, como problemas de comportamento, até retardo mental (PORTERFIELD, 1994). Isso torna as crianças um grupo mais susceptível a ação desses contaminantes encontrados nos alimentos. Em humanos, o cretinismo endêmico

(retardo mental devido ao hipotireoidismo congênito) é a manifestação mais conhecida decorrente do desequilíbrio deste sistema em períodos críticos do desenvolvimento (ZOELLER, 2000). Indivíduos com hipotireoidismo congênito apresentam problemas com linguagem, alterações neuromotoras, e danos cognitivos (ROVET, 2000). Além disso, apresentam déficit de atenção, hiperatividade, demonstram problemas com a fala e interpretação de palavras ditas, coordenação motora fina deficiente e problemas com percepção espacial (ROVET, 1992).

Alguns grupos têm se preocupado em demonstrar os efeitos dos filtros UV orgânicos sobre os hormônios tireoideanos. Um deles se focou na interferência de desreguladores endócrinos com receptores de hormônios tireoideanos dependentes de transativação. As substâncias escolhidas para o estudo obedeciam alguns critérios como produção em massa, exposição humana, similaridade química a hormônios naturais ou efeitos adversos previamente observados em estudos *in vivo*. Inseridos nestes critérios, 4 filtros UV foram selecionados: BZF2, BZF3, 4MBC e OMC. As substâncias foram testadas para os efeitos que provocavam em genes que se reportam a T3, na verdade são genes alvo da deiodase do tipo I. Neste teste havia 2 ensaios, o de ativação e o de competição. No primeiro, BZF2 e BZF3 desencadearam a ativação desses genes em 1,8 vezes, 4MBC em 1,3 vezes e OMC em 1,5 vezes. No segundo ensaio, BZF2 desencadeou indução desses genes em 1,4 vezes, BZF3 em 1,2 vezes, 4MBC em 5 vezes e OMC não foi observado indução (HOFMANN, 2009).

Em um estudo comparativo entre a ação do OMC e do MBC, foi demonstrado que o MBC administrado oralmente, em ratas adultas da cepa Sprague Dawley por 14 dias, reduziu significativamente os níveis séricos de tiroxina (T4) e aumentou os níveis de TSH, levando a um quadro de hipotireoidismo, quando comparado com animais do grupo controle negativo (SEIDLOVA-WUTTKE, 2006). Klammer e colaboradores (2007) mostraram que a administração oral de OMC, uma vez por dia, em ratas com 3 meses e meio de vida, ovariectomizadas bilateralmente, foi capaz de reduzir significativamente os níveis séricos de T4, TSH (hormônios tireoideano e hipofisário, respectivamente) e da atividade da deiodase hepática do tipo I, enzima responsável pela metabolização dos hormônios tireoideanos (KLAMMER, 2007).

Um outro grupo de pesquisa administrou 2,5 ou 12,5 g de OMC ou MBC em ratas Sprague Dawley ovariectomizadas bilateralmente por 12 semanas. Nas roedoras do grupo OMC, foi observado diminuição significativa da enzima deiodase do tipo I com relação ao controle negativo, nas duas doses testadas, sendo que os níveis séricos de T4 estavam diminuídos apenas na menor dose.



Não foi observada alteração nos níveis de TSH nos animais tratados com OMC. Com relação ao MBC, a 5ª DI estava inalterada ao passo que T4 foi significativamente diminuído com relação ao grupo controle negativo nas duas doses testadas. Os níveis de T3 estavam significativamente aumentados apenas na menor dose e TSH estava aumentado nas duas doses (SCHMUTZLER, 2004). O mesmo grupo de pesquisa publicou um trabalho onde ratas ovariectomizadas bilateralmente receberam BZF2, por via oral nas doses de 10, 33, 100, 333 e 1000 mg/Kg de peso corporal uma vez ao dia por 5 dias. Os níveis de tireoperoxidase (TPO), enzima responsável pela oxidação do íon iodeto a iodo, matéria prima fundamental para a confecção dos hormônios tireoideanos e T3, se mantiveram inalterados ao passo que T4 total foi diminuído significativamente nas duas maiores doses com aumento significativo de TSH. A atividade da deiodase do tipo I aumentou significativamente na menor dose e diminuiu significativamente na maior dose (SCHMUTZLER, 2007).

Usando um modelo diferente, um grupo dinamarquês administrou OMC por via oral em ratas normais do dia gestacional 7 ao dia pós-natal 17, sendo observado dois momentos, o dia gestacional 15 e o dia pós-natal 15. Foi observado que os níveis séricos de T4 total diminuíram significativamente no pós-natal 15. Além disso, foi observado que a prole dessas ratas expostas ao filtro UV em questão também tiveram depleção significativa de T4 no dia pós-natal 16 (PN16) (AXELSTAD, 2011).

Um artigo científico usando ratos de ambos os sexos, demonstrou alterações tanto na glândula tireóide quanto nos hormônios tireoideanos. Neste estudo ratos machos e fêmeas jovens foram alimentados por 10 semanas antes do acasalamento com MBC por via oral nas doses de 7, 24 ou 47 mg/Kg/dia. O tratamento continuou durante a gestação e na prole até a juventude. O peso relativo da tireóide destes filhotes foi registrado evidenciando que tanto machos quanto fêmeas obtiveram aumento significativo no peso relativo da tireóide nas duas maiores doses. Na menor dose testada, houve um aumento significativo do peso do órgão apenas nos machos. Com relação aos níveis séricos de TSH, apenas as fêmeas da maior dose apresentaram um aumento significativo. T4 manteve-se inalterada para todas as doses estudadas em ambos os sexos. Contudo, T3 diminuiu nos animais machos e aumentou significativamente nas fêmeas na menor dose do estudo. A maior dose testada aumentou significativamente o T3 das fêmeas (MAERKEL, 2007).

Os mecanismos de ação dos filtros solares ainda não foram completamente elucidados, no entanto alguns autores já demonstraram alguns alvos para explicar os efeitos que essas substâncias exercem sobre o eixo tireoideano. Benzofenona 2 age inibindo a atividade

da tireoperoxidase (SCHMUTZLER, 2007). Benzofenona 3 interage como um agonista nos receptores dos hormônios tireoideanos, responsáveis pelo reconhecimento desses hormônios em seu sítio de ligação (SCHMUTZLER, 2007). Metilbenzilideno cânfora age em dois alvos: inibindo a bomba de cotransporte de sódio e iodeto, conseqüentemente sem a recaptação de iodeto, não há matéria-prima para a fabricação dos hormônios tireoideanos (SCHMUTZLER, 2007); e reduzindo a atividade da enzima hepática Deiodase I, incumbida na metabolização dos hormônios tireoideanos (KLAMMER, 2007). Por fim, o OMC está envolvido em múltiplos alvos, o que torna seu mecanismo de ação mais complexo. Assim como o MBC, o OMC inibe a recaptação de iodeto pela bomba de cotransporte de sódio, bem como diminui a atividade da deiodase do tipo I (KLAMMER, 2007; SCHMUTZLER, 2007). Além disso, o OMC interage como um agonista dos receptores dos hormônios tireoideanos (SCHMUTZLER, 2007). A figura 1 mostra os alvos no eixo tireoideano onde agem os filtros solares já descritos, além de outras substâncias como plastificantes, pesticidas e retardantes de chamas.

Alterações dos hormônios tireoideanos em períodos críticos do desenvolvimento gera déficit cognitivo, retardo mental, surdez bem como alterações motoras além de quadro de hiperatividade. As crianças são mais susceptíveis, pois eventos importantes do neurodesenvolvimento orquestrados pelos hormônios tireoideanos ocorrem do 3º mês de gestação até o 2º ano de vida do infante e estabelecendo-se uma analogia com ratos, o período do desenvolvimento destes animais começa no sexto dia de gestação e prolonga-se até o desmame (PORTERFIELD, 1994).

Outros Efeitos

A exposição a desreguladores endócrinos tem sido associada a câncer, diabetes, obesidade e síndrome metabólica. Como os filtros solares têm sido apontados como desreguladores endócrinos por diversas evidências, conseqüentemente os filtros UV são potenciais gatilhos para desencadear tais doenças (DE COSTER, 2012).

Além dos efeitos no eixo tireoideano e reprodutivo, estudos *in vitro* demonstraram que benzofenona aumenta a produção basal de corticoesterona em cultura de células adrenocorticais cultivadas. Como este hormônio está envolvido na resposta ao estresse e a corticoesterona é equivalente ao cortisol em humanos, modificações nesses hormônios podem implicar em alterações de humor e ansiedade (ZIOLKOWSKA, 2006). Somado a isso, a literatura apresenta um trabalho recente associando a exposição à benzofenona 3 à endometriose (KUNISUE, 2012).

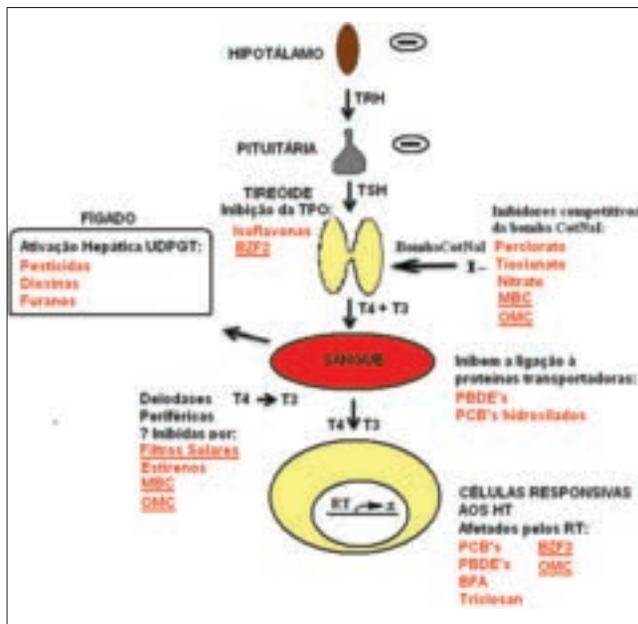


Figura 1 – Mecanismo de ação de desreguladores endócrinos - TRH é o hormônio liberador de tireotropina. TSH é o hormônio tireoestimulante. T4 é tiroxina. T3 é triiodotironina. I é o íon iodeto. UDPGT é uridina difosfato glicoroniltransferase. RT é o receptor do hormônio tireoideano. HT é o hormônio tireoideano. CotNaI é a bomba cotransportadora de sódio e iodeto e TPO é a tireoperoxidase. (adaptado de PEARCE et al., 2009).

A administração de filtros solares durante o desenvolvimento tem mostrado alterações motoras e de aprendizagem. Em estudo realizado por AXELSTAD e colaboradores (2011), fêmeas grávidas da cepa Wistar receberam OMC/Kg/dia durante a gestação e ao longo do período lactacional. A prole foi submetida a testes de atividade motora em dois momentos, com 2 e 4 meses de vida. Os animais foram avaliados por 30 minutos e foi observado que no primeiro momento houve apenas diferença significativa entre as fêmeas do grupo tratado com relação ao grupo controle. Elas se mostraram menos ativas que as roedoras do grupo controle negativo. Já no segundo momento os machos exibiram um perfil de hiperatividade, se deslocando mais que os animais do grupo controle negativo enquanto que as fêmeas foram menos ativas que as ratas do grupo controle negativo. A mesma prole foi submetida ao teste do labirinto radial, utilizado para avaliar memória e aprendizagem. Este teste foi realizado com roedores jovens de ambos os sexos. Ocorreram diferenças significativas apenas entre os machos, pois foi observado que eles realizaram menos erros para cumprir a tarefa, demonstrando que o filtro solar tem interferência em processos cognitivos (AXELSTAD, 2011).

Conclusão

Evidências científicas têm apontado fortemente para a presença de uma vasta gama de filtros solares orgânicos numa variedade de alimentos, água e leite materno. Os trabalhos têm evidenciado que concentrações desses compostos nos alimentos é crescente e, o acúmulo dos filtros solares é preocupante, pois a ingestão dos mesmos é inevitável. A literatura apresenta vários trabalhos que correlacionam a exposição oral de roedores a alterações reprodutivas e desregulação tireoideana. Em muitos deles é observado que os animais expostos aos filtros solares por via oral apresentaram hipotireoidismo, ou seja, depleção dos hormônios tireoideanos. Em humanos, essa diminuição provoca prejuízo ao neurodesenvolvimento o que pode acarretar em diversas alterações comportamentais como: hiperatividade, comprometimento motor, dificuldade de localização no espaço além de danos a memória, déficit de aprendizagem e dificuldade na verbalização de palavras. As crianças representam um grupo de risco da nossa população uma vez que estão expostas a estes filtros solares presentes em alimentos durante janelas críticas do seu desenvolvimento. Uma série de processos orquestrados pelos hormônios tireoideanos envolvidos no desenvolvimento do sistema nervoso central estão ocorrendo no momento em que os infantes estão sendo expostos a estas substâncias, e flutuações nesses hormônios sem a reposição adequada geram danos irreversíveis. A prova irrefutável disso é o cretinismo endêmico, a forma mais comum de hipotireoidismo congênito, onde mães com carência dos hormônios tireoideanos acabam por comprometer seus filhos, uma vez que o aporte desses hormônios para o feto é principalmente por via placentária e a consequência é o retardo mental da prole. O uso dos filtros solares é cada vez mais recomendado como forma de prevenção do câncer de pele oriundo da exposição à radiação solar e o consumo destes produtos é mais frequente na população de áreas costeiras e ribeirinhas que acabam por contaminar a água com essas substâncias ao se banharem que, por sua vez, acabam por contaminar a água e os peixes utilizados para consumo humano. Além disso, a presença de filtros solares em mananciais hídricos leva a uma grande possibilidade de contaminação de diversos outros alimentos que dependam da irrigação ou que sejam produzidos em ambientes aquáticos. Portanto, iniciativas regulatórias que abordem este problema são fundamentais para garantir a saúde e o bem estar da população, uma vez que entidades regulatórias ao redor do mundo já manifestaram preocupação da contaminação do ambiente.

REFERÊNCIAS

- Arukwe A, Eggen T, Moder M. Solid waste deposits as a significant source of contaminants of emerging concern to the aquatic and terrestrial environments - a developing country case study from Owerri, Nigeria. *Sci Total Environ*. 2012 Nov 1;438:94-102.
- Axelstad M, Boberg J, Hougaard KS, Christiansen S, Jacobsen PR, Mandrup KR, et al. Effects of pre- and postnatal exposure to the UV-filter octyl methoxycinnamate (OMC) on the reproductive, auditory and neurological development of rat offspring. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2011 Feb 1;250(3):278-90.
- Balogh TS, Velasco MVR, Pedriali CA, Kaneko TM, Baby AR. Proteção à radiação ultravioleta: recursos disponíveis na atualidade em fotoproteção. *An Bras Dermatol*. 2011;86(8):732 – 42.
- Buser HR, Balmer ME, Schmid P, Kohler M. Occurrence of UV filters 4-methylbenzylidene camphor and octocrylene in fish from various Swiss rivers with inputs from wastewater treatment plants. *Environ Sci Technol*. 2006 Mar 1;40(5):1427-31.
- Cabral LDS, Pereira SO, Partata AK. Filtros solares e Fotoprotetores mais utilizados nas formulações no Brasil. *Revista Científica do ITPAC*. 2011;3(4):1-10.
- Calafat AM, Wong LY, Ye X, Reidy JA, Needham LL. Concentrations of the sunscreen agent benzophenone-3 in residents of the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003--2004. *Environ Health Perspect*. 2008 Jul;116(7):893-7.
- Carou ME, Deguiz ML, Reynoso R, Szwarcfarb B, Carbone S, Moguilevsky JA, et al. Impact of the UV-B filter 4-(Methylbenzylidene)-camphor (4-MBC) during prenatal development in the neuroendocrine regulation of gonadal axis in male and female adult rats. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2009 May;27(3):410-4.
- De Coster S, van Larebeke N. Endocrine-disrupting chemicals: associated disorders and mechanisms of action. *J Environ Public Health*. 2012;1-52.
- Diaz-Cruz MS, Gago-Ferrero P, Llorca M, Barcelo D. Analysis of UV filters in tap water and other clean waters in Spain. *Anal Bioanal Chem*. 2012 Mar;402(7):2325-33.
- Fent K, Kunz PY, Zenker A, Rapp M. A tentative environmental risk assessment of the UV-filters 3-(4-methylbenzylidene-camphor), 2-ethylhexyl-4-trimethoxycinnamate, benzophenone-3, benzophenone-4 and 3-benzylidene camphor. *Mar Environ Res*. 2010;69 Suppl:S4-6.
- Fent K, Zenker A, Rapp M. Widespread occurrence of estrogenic UV-filters in aquatic ecosystems in Switzerland. *Environ Pollut*. 2010 May;158(5):1817-24.
- Gago-Ferrero P, Alonso MB, Bertozzi CP, Marigo J, Barbosa L, Cremer M, et al. First determination of UV filters in marine mammals. Octocrylene levels in Franciscana dolphins. *Environ Sci Technol*. 2013 Jun 4;47(11):5619-25.
- Gago-Ferrero P, Diaz-Cruz MS, Barcelo D. Occurrence of multiclass UV filters in treated sewage sludge from wastewater treatment plants. *Chemosphere*. 2011 Aug;84(8):1158-65.
- Hofmann PJ, Schomburg L, Kohrle J. Interference of endocrine disrupters with thyroid hormone receptor-dependent transactivation. *Toxicol Sci*. 2009 Jul;110(1):125-37.
- Janjua NR, Mogensen B, Andersson AM, Petersen JH, Henriksen M, Skakkebaek NE, et al. Systemic absorption of the sunscreens benzophenone-3, octyl-methoxycinnamate, and 3-(4-methylbenzylidene) camphor after whole-body topical application and reproductive hormone levels in humans. *J Invest Dermatol*. 2004 Jul;123(1):57-61.
- Jimenez-Diaz I, Molina-Molina JM, Zafra-Gomez A, Ballesteros O, Navalon A, Real M, et al. Simultaneous determination of the UV-filters benzyl salicylate, phenyl salicylate, octyl salicylate, homosalate, 3-(4-methylbenzylidene) camphor and 3-benzylidene camphor in human placental tissue by LC-MS/MS. Assessment of their in vitro endocrine activity. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2013 Oct 1;936:80-7.
- Klammer H, Schlecht C, Wuttke W, Schmutzler C, Gotthardt I, Kohrle J, et al. Effects of a 5-day treatment with the UV-filter octyl-methoxycinnamate (OMC) on the function of the hypothalamo-pituitary-thyroid function in rats. *Toxicology*. 2007 Sep 5;238(2-3):192-9.
- Krause M, Klit A, Blomberg Jensen M, Soeborg T, Frederiksen H, Schlumpf M, et al. Sunscreens: are they beneficial for health? An overview of endocrine disrupting properties of UV-filters. *Int J Androl*. 2012 Jun;35(3):424-36.
- Kunisue T, Chen Z, Buck Louis GM, Sundaram R, Hediger ML, Sun L, et al. Urinary concentrations of benzophenone-type UV filters in U.S. women and their association with endometriosis. *Environ Sci Technol*. 2012 Apr 17;46(8):4624-32.
- Leon Z, Chisvert A, Tarazona I, Salvador A. Solid-phase extraction liquid chromatography-tandem mass spectrometry analytical method for the determination of 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone and its metabolites in both human urine and semen. *Anal Bioanal Chem*. 2010 Sep;398(2):831-43.

REFERÊNCIAS

- Maerkel K, Durrer S, Henseler M, Schlumpf M, Lichtensteiger W. Sexually dimorphic gene regulation in brain as a target for endocrine disruptors: developmental exposure of rats to 4-methylbenzylidene camphor. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007 Jan 15;218(2):152-65.
- Makumire S, Chakravadhanula VS, Kollisch G, Redel E, Shonhai A. Immunomodulatory activity of zinc peroxide (ZnO(2)) and titanium dioxide (TiO(2)) nanoparticles and their effects on DNA and protein integrity. *Toxicol Lett*. 2014 May 16;227(1):56-64.
- Meeker JD, Cantonwine DE, Rivera-Gonzalez LO, Ferguson KK, Mukherjee B, Calafat AM, et al. Distribution, variability, and predictors of urinary concentrations of phenols and parabens among pregnant women in Puerto Rico. *Environ Sci Technol*. 2013 Apr 2;47(7):3439-47.
- Molina-Molina JM, Escande A, Pillon A, Gomez E, Pakdel F, Cavailles V, et al. Profiling of benzophenone derivatives using fish and human estrogen receptor-specific in vitro bioassays. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2008 Nov 1;232(3):384-95.
- Morohoshi K, Yamamoto H, Kamata R, Shiraishi F, Koda T, Morita M. Estrogenic activity of 37 components of commercial sunscreen lotions evaluated by in vitro assays. *Toxicol In Vitro*. 2005 Jun;19(4):457-69.
- Mueller SO, Kling M, Arifin Firzani P, Mecky A, Duranti E, Shields-Botella J, et al. Activation of estrogen receptor alpha and ERbeta by 4-methylbenzylidene-camphor in human and rat cells: comparison with phyto- and xenoestrogens. *Toxicol Lett*. 2003 Apr 30;142(1-2):89-101.
- Pearce EN, Braverman LE. Environmental pollutants and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009 Dec;23(6):801-13.
- Pinto AV, Deodato EL, Cardoso JS, Oliveira EF, Machado SL, Toma HK, et al. Enzymatic recognition of DNA damage induced by UVB-photosensitized titanium dioxide and biological consequences in *Saccharomyces cerevisiae*: evidence for oxidatively DNA damage generation. *Mutat Res*. 2010 Jun 1;688(1-2):3-11.
- Porterfield SP. Vulnerability of the developing brain to thyroid abnormalities: environmental insults to the thyroid system. *Environ Health Perspect*. 1994 Jun;102 Suppl 2:125-30.
- Richardson SD. Water analysis: emerging contaminants and current issues. *Anal Chem*. 2009 Jun 15;81(12):4645-77.
- Rovet JF, Ehrlich R. Psychoeducational outcome in children with early-treated congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2000 Mar;105(3 Pt 1):515-22.
- Rovet JF, Ehrlich RM, Sorbara DL. Neurodevelopment in infants and preschool children with congenital hypothyroidism: etiological and treatment factors affecting outcome. *J Pediatr Psychol*. 1992 Apr;17(2):187-213.
- Schlumpf M, Berger B, Cotton B, Conscience-Egli S, Durrer I, Fleischmann V, et al. Endocrine active UV-filters: Developmental toxicity and exposure through breast milk. *Chimia* 2008;62:345 – 51.
- Schmutzler C, Bacinski A, Gotthardt I, Huhne K, Ambrugger P, Klammer H, et al. The ultraviolet filter benzophenone 2 interferes with the thyroid hormone axis in rats and is a potent in vitro inhibitor of human recombinant thyroid peroxidase. *Endocrinology*. 2007 Jun;148(6):2835-44.
- Schmutzler C, Hamann I, Hofmann PJ, Kovacs G, Stemmler L, Mentrup B, et al. Endocrine active compounds affect thyrotropin and thyroid hormone levels in serum as well as endpoints of thyroid hormone action in liver, heart and kidney. *Toxicology*. 2004 Dec 1;205(1-2):95-102.
- Seidlova-Wuttke D, Christoffel J, Rimoldi G, Jarry H, Wuttke W. Comparison of effects of estradiol with those of octylmethoxycinnamate and 4-methylbenzylidene camphor on fat tissue, lipids and pituitary hormones. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2006 Jul 1;214(1):1-7.
- Shrivastava R, Raza S, Yadav A, Kushwaha P, Flora SJ. Effects of sub-acute exposure to TiO₂, ZnO and Al₂O₃ nanoparticles on oxidative stress and histological changes in mouse liver and brain. *Drug Chem Toxicol*. 2013 Jul;37(3):336-47.
- Ye X, Kuklenyik Z, Needham LL, Calafat AM. Automated on-line column-switching HPLC-MS/MS method with peak focusing for the determination of nine environmental phenols in urine. *Anal Chem*. 2005a Aug 15;77(16):5407-13.
- Ye X, Kuklenyik Z, Needham LL, Calafat AM. Quantification of urinary conjugates of bisphenol A, 2,5-dichlorophenol, and 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone in humans by online solid phase extraction-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem*. 2005b Oct;383(4):638-44.
- Ziolkowska A, Belloni AS, Nussdorfer GG, Nowak M, Malendowicz LK. Endocrine disruptors and rat adrenocortical function: studies on freshly dispersed and cultured cells. *Int J Mol Med*. 2006 Dec;18(6):1165-8.
- Zoeller RT, Dowling AL, Vas AA. Developmental exposure to polychlorinated biphenyls exerts thyroid hormone-like effects on the expression of RC3/neurogranin and myelin basic protein messenger ribonucleic acids in the developing rat brain. *Endocrinology*. 2000 Jan;141(1):181-9.