

# BIOACUMULAÇÃO DA BENZOFENONA-3 E SEUS EFEITOS A NÍVEL SISTÊMICO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

**CANEDO, Vinicius Borges**

farmaceutico@saojosemanipulação.com.br

Centro de Pós-Graduação Oswaldo Cruz

**RESUMO:** *Embora haja a necessidade das formulações com filtros UV serem projetadas para permanecer na superfície da pele sem qualquer permeação cutânea, foi recentemente comprovado que alguns filtros orgânicos sofrem absorção atingindo níveis plasmáticos. Há evidências de bioacumulação em análises de leite humano, em consequência, torna-se necessário o desenvolvimento de novos produtos que permitem que a proteção adequada seja associada com a minimização desses efeitos negativos, com baixa permeação cutânea por meio do uso de filtros UV não-tóxicos e com baixa permeação cutânea. O presente estudo propôs levantar dados sobre permeação cutânea e efeitos a nível sistêmico de um filtro orgânico comumente utilizado em formulações para proteção solar, a benzofenona-3.*

**Palavras-Chave:** *Permeação cutânea. Filtros orgânicos. Benzofenona-3. Absorção sistêmica*

**ABSTRACT:** *Although there is the need of formulations with UV filters are designed to remain on the skin surface without skin permeation was recently demonstrated that some organic filters suffer absorption reaching plasma levels. There is evidence in humans resulting bioaccumulation of human milk analysis therefore becomes necessary to develop new products that allow adequate protection is associated with minimizing these negative effects, low skin permeation through the use of UV filters nontoxic and low permeation. The present study aimed to collect data on skin permeation and systemic effects on an organic filter commonly used in formulations for sun protection, benzophenone-3.*

**Keywords:** *Skin Permeation. Organic filters. Benzophenone-3. Systemic absorption.*

## 1 INTRODUÇÃO

A radiação ultravioleta pode ser subdividida em UVB (290/320 nm) e UVA (320/400 nm). UVB oferece energia para o estrato córneo e camadas superficiais da epiderme responsável pelas queimaduras e uma variedade de doenças de pele, incluindo queratoses actínicas e câncer de pele não-melanoma.

A radiação UVA, em contraste, atinge mais profundamente a pele provocando dano oxidativo às bases guanina do DNA. É quase 20 vezes mais comum do que UVB e, por seu comprimento de onda, cada fóton tem cinco vezes mais chances de chegar à derme, resultando em um risco 100 vezes maior do que para UVB (RHONDA, M. B. *et al*, 2003).

Os filtros inorgânicos (dióxido de titânio, óxido de zinco) formam barreira sobre a pele, refletindo, dispersando e absorvendo a luz UV. Na absorção, a luz é convertida em outra forma de energia como, por exemplo, calor. O dióxido de titânio é capaz de absorver radiação UVB, mas não o UVA que, dependendo do tamanho de partícula deste filtro inorgânico, é refletido. (RIBEIRO, C.J, p.109-110).

Para evitar o efeito nocivo da exposição ao sol à saúde, autoridades recomendam devidamente uso de protetores solares, o que implica na aplicação de uma camada espessa e subsequente reaplicação após contato com a água. Isso leva à utilização de grande quantidade de filtros solares e uma possível absorção sistêmica. Embora haja a necessidade das formulações com filtros UV serem projetadas para permanecer na superfície da pele sem qualquer permeação cutânea, foi recentemente comprovado que alguns filtros orgânicos sofrem absorção atingindo níveis plasmáticos (BALAGUER, A. *et all*).

Com isso, ocorrem diferentes efeitos colaterais sobre a pele com o uso de filtros UV, como dermatite de contato e fotoalergias. Além disso, efeitos de desregulação endócrina, atividade estrogênica, geração de radicais livres, toxicidade para o principal tipo de células da epiderme (queratinócitos). São essas e outras consequências atribuídas a permeação cutânea de alguns filtros orgânicos. Em consequência, torna-se necessário o desenvolvimento de novos produtos que permitam que a proteção adequada seja associada com a minimização desses efeitos negativos, com baixa permeação cutânea por meio do uso de filtros UV não-tóxicos e com baixa permeação cutânea (LEON, Z *et all*).

O presente estudo propôs levantar dados sobre permeação cutânea e efeitos a nível sistêmico de um filtro orgânico comumente utilizado em formulações para proteção solar, a benzofenona-3.

## **2 DERIVADOS DE BENZOFENONAS E POSSÍVEIS REAÇÕES NO ORGANISMO HUMANO.**

Os derivados de benzofenonas são cetonas aromáticas sólidas e de difícil solubilização em água, e vêm sendo utilizados por mais de 30 anos, não apenas como filtros solares em formulações de uso tópico, mas também na proteção de preparações cosméticas frente à descoloração sofrida pela exposição à luz solar (PAESE, K., 2008).

Diferentes métodos tem sido aplicados para estudar esta permeação cutânea e o processo de excreção no corpo humano, tais como: *in vivo* ou *in vitro*, método tape-stripping, métodos *in vitro* de difusão percutânea de células, métodos *in vivo* com base na análise de tecidos biológicos ou métodos *in vivo* com base na análise de fluidos biológicos (BALAGUER, A *et all*, 2008).

Estudos têm demonstrado que a benzofenona-3 pode penetrar através da barreira epidérmica após sua aplicação por fricção na superfície do corpo e, posteriormente, ser detectada na urina. Devido a isto, a extensão da área de superfície corporal em que a benzofenona-3 é aplicada, bem como a quantidade e o número de

aplicações de formulações contendo este filtro torna-se importante na determinação da severidade de possíveis reações alérgicas (YESUDIAN, 2002; GONZALEZ et al., 2006)

Em outro estudo, Gonzalez (2006) investigou a quantidade de benzofenona-3 excretada na urina após várias aplicações no corpo inteiro de um protetor solar contendo benzofenona-3, parametrizando a quantidade preconizada afim de que cada indivíduo pudesse ter a quantidade adequada de 2 mg/cm<sup>2</sup> de filtro solar aplicado na pele. O valor médio de benzofenona-3 foi encontrado na urina foi 3 a 7%, o que é maior do que em estudos descritos anteriormente, evidenciando então que aplicações repetidas de benzofenona-3 aumentam sua concentração na urina. Estes resultados podem ser de especial preocupação quando se trata de filtros solares que contêm benzofenona-3 utilizado por crianças, em especial as com idade inferior a 1 ano, mais por possuírem uma superfície corporal maior quando relacionadas ao peso corporal. A maior parte da benzofenona-3 excretada na urina foi na forma conjugada, isso é consistente com estudos anteriores que mostram que benzofenona-3 sofre uma extensa conjugação no corpo, atividade que é menor em crianças com idade entre 13 -24 meses comparada a adultos. (GONZALEZ, 2006).

### **3 BIOACUMULAÇÃO DA BENZOFENONA-3**

A benzofenona-3 é um filtro orgânico amplamente utilizado em produtos comercializados na União Européia para proteção solar em concentrações máximas de 10%. Em um levantamento analisando a permeação cutânea de três filtros orgânicos em mulheres na pós-menopausa em um tratamento de 4 dias, onde dentre eles estudou-se a benzofenona-3 (BP-3), obteve-se como resultado que ela por si só era indetectável no plasma e na urina antes da primeira aplicação. Sendo que após 2h da primeira aplicação, houve a detecção tanto no plasma quanto na urina, obtendo concentrações mais elevadas nos homens quando comparados com as mulheres. Após a aplicação por via dérmica de uma loção de 4% ao longo de todo o corpo por dia, durante 5 dias, um estudo mostrou que 1,2 - 8,7% da benzofenona-3 aplicado montante foi recuperada na urina, na sua maior parte como um conjugado glucuronado (GONZALEZ et al., 2006; GUSTAVSSON et al, 2002;. JANJUA et al, 2004).

Resultado de um estudo realizado por JANJUA et al., 2004, em 32 voluntários sadios (homens e mulheres pós-menopausadas), aplicando-se por 1 semana 2mg/cm<sup>2</sup> de creme contendo 10% de benzofenona-3, 10% de 4-metilbenzidileno cânfora e 10% de octilmetoxicinamato, reportam a presença dos três filtros pesquisados no plasma e na urina. O estudo também detectou uma pequena diferença no nível de testosterona e uma diferença muito pequena nos níveis de estradiol sérico nos homens participantes.

Em um estudo onde foi avaliada a absorção percutânea da benzofenona-3 e do metoxicinamato de octila foi observado que as quantidades da benzofenona-3 que penetraram nas camadas mais profundas da pele foram superiores que as quantidades de metoxicinamato e que o oposto aconteceu no estrato córneo, onde maiores quantidades de metoxicinamato de octila permaneceram retidas na camada mais superficial da pele quando comparadas as quantidades de benzofenona-3. A maior retenção no estrato córneo do metoxicinamato de octila se deve, provavelmente, ao seu superior coeficiente de partição octanol/água, 5,65, quando comparado ao coeficiente de partição octanol/água da benzofenona-3 de 2,63, demonstrando a maior lipofilicidade do metoxicinamato de octila e indicando que o estrato córneo estaria exercendo um efeito barreira para a permeação (PAESE, 2008).

Schlumpf *et al* 2001 relatou atividade endócrina de vários protetores solares, dentre eles encontraram influência estrogênica em ratos após a ingestão de compostos de proteção solar de 4-metilbenzidileno cânfora (MBC), metoxicinamato de octila (OMC) e benzofenona-3 (BP-3) e que após a exposição dérmica nos ratos, MBC proporcionou aumento do peso uterino.

A benzofenona-3 e seu metabólito 2,4-dihidroxibenzofenona têm sido detectados em urina de humanos até 4 horas após a aplicação de produtos comercialmente disponíveis para proteção solar.

Estudos tem demonstrado que 0,5% da quantidade total de benzofenona-3 aplicada topicamente sobre a pele é detectada na urina de voluntários humanos após 48 horas da aplicação. Em experimentos com ratos, a benzofenona-3 foi detectada em diferentes órgãos após sua aplicação por via tópica, no fígado, rim, baço, coração, músculo estriado e testículos (PAESE, K., 2008).

Um estudo em ratos expostos a quantidades muito grandes de benzofenona-3, mostrou que a mesma e os seus metabólicos, dihidroximetoxibenzofenona (DHMB) e tri-hidroxi-benzofenona (THB), poderia ter efeitos estrogênicos em células MCF-7 humana (linha celular isolada em câncer de mama). No entanto, um outro estudo em seres humanos não demonstraram qualquer efeito endócrino após exposição cutânea de filtros solares e a Comissão Europeia concluiu em uma reunião plenária de 2001 que protetores solares não tem efeito estrogênico que poderia afetar a saúde humana.

Há evidências de bioacumulação em seres humanos resultando de análises de leite humano. Em cinco das seis amostras de leite humano, a benzofenona-3 estava presente em quantidades detectáveis. Enquanto seu metabólito 2,4-dihidroxibenzofenona foram detectados na urina humana 4 horas após o uso tópico de um protetor solar. No entanto, a bioacumulação potencial destes produtos químicos com característica lipófila não parecem ter sido considerada em publicações recentes de estudos toxicológicos a longo prazo (SCHLUMPF, M., 2001)

Em outro estudo, Gustavsson *et al* 2002, mediu na urina quantidade significativa de BZ-3, demonstrando que a urina é a principal via de excreção. Onze voluntários aplicaram a quantidade recomendada de um protetor solar comercialmente disponível e amostras de urina foram coletadas durante um período de 48 h após a aplicação. O montante média/total excretada foi de 11 mg, media de 9,8 mg, que é de aproximadamente 0,4% da quantidade aplicada de BZ-3. Alguns dos voluntários ainda excretaram BZ-3 48h após a aplicação.

É evidente que BZ-3 sofre conjugação no corpo para torná-lo solúvel em água. No entanto, não se sabe em que idade a capacidade de conjugado está totalmente desenvolvida, e, por conseguinte, para crianças filtros físicos, tais como dióxido de titânio e / ou óxido de zinco pode ser considerado o protetor solar mais adequado.

## CONCLUSÃO

Em um estudo onde foi avaliada a absorção percutânea da benzofenona-3 foi observado que houve a penetração de grandes quantidades nas camadas mais profundas da pele.

Na segunda fase da pesquisa, foi quantificado 5 a 15 mg de benzofenona-3 cinquenta dias depois de ter cessado a aplicação do protetor solar, isso indica uma substancial bioacumulação de benzofenona-3.

Schlumpf sugeriu em seu estudo uma avaliação toxicológica mais extensa dos filtros solares em seus estudos, dentre eles, a benzofenona-3. Devido seus efeitos a

longo prazo, uma triagem para atividade endócrina também se mostra importante, bem como a verificação necessidade de reconsiderar os benefícios potenciais dos filtros UV, usados em uma área extensa.

Já outros autores (Janjua) afirmam a não ocorrência de alterações hormonais humanas observadas durante quatro dias de aplicação de 10% loção benzofenona-3.

Frente ao levantamento bibliográfico analisando os efeitos a nível sistêmico da benzofenona-3, resta-nos mais pesquisas abordando aspectos relacionados as alterações por ela causada, bem como o aprofundamento no que se trata a alterações estrogênicas.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

BALAGUER, A; CHISVERT, A; SALVADORA, A., *et al.* **A solid-phase extraction and size-exclusion liquid chromatographic method for polyethylene glycol 25 p-aminobenzoic acid determination in urine: Validation for urinary excretion studies of users of sunscreens.** Published on line 9 February 2008 in *Analytica Chimica Acta* 611 (2008) 220–225.

GONZALEZ, H, Farbrot A, Larko O, Wennberg AM. **Percutaneous absorption of the sunscreen benzophenone-3 after repeated whole-body applications, with and without ultraviolet irradiation.** *Br J Dermatol* 2006;154(2):337-340.

GONZALEZ, Helena. **Studies of Sunscreens: Percutaneous Absorption of benzophenone-3 and Photostability.** Department of Dermatology and Venereology Institute of Clinical Sciences The Sahlgrenska Academy at Göteborg University Göteborg, Sweden, 2006.

GUSTAVSSON G. H, FARBROT A, LARKO, O. **Percutaneous absorption of benzophenone-3, a common component of topical sunscreens.** *Clin Exp Dermatol* 2002;27(8):691-694.

JANJUA, N.R.; KONGSHOJ, B.; ANDERSSON, A.M; *et all.* **Sunscreens in human plasma and urine after repeated whole-body topical application.** *JEADV* 2008, 22, 456–461 Journal compilation © 2008. European Academy of Dermatology and Venereology.

JANJUA, N.R, MOGENSEN, B, ANDERSSON, A.M., PETERSEN, J.H., HENRIKSEN, M., SKAKKEBAEK, N.E, *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;123(1):57-61.

LEON, Z; BALAGUER, A.; CHISVERT, A.; *et al.* **A reversed-phase ion-interaction chromatographic method for in-vitro estimation of the percutaneous absorption of water-soluble UV filters.** Published online: 27 March 2008

PAESE, Karina. **Desenvolvimento tecnologico, estudo da fotoestabilidade e avaliacao da permeacao cutanea in vitro da benzofenona-3 a partir de nanocapsulas polimericas incorporadas em diferentes veiculos semi-solidos/** Karina Paese – Porto Alegre : UFRGS, 2008. – xxvi, 185 p.: il., tab.

RHONDA, M Brand, James Pike, Roselyn M Wilson and Anna R Charron. **Sunscreens containing physical UV blockers can increase transdermal absorption of pesticides.** Toxicology and Industrial Health, 2003; 19: 9/16

RIBEIRO, Cláudio de Jesus. **Cosmetologia aplicada a dermoestética.** 2ª edição – São Paulo. Pharmabooks Editora, 2010.

SCHLUMPF, Margret, SCHMID, P., DURRER, Stefan, *et al.* **Endocrine activity and developmental toxicity of cosmetic UV filters—an update.** A Institute of Pharmacology and Toxicology, University of Zurich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zurich, Switzerland EMPA, Dubendorf, Switzerland Department of Clinical and Experimental Endocrinology, University of Gottingen, Germany, Available online 10 August, 2004.

SCHLUMPF, Margret, COTTON, Beata, CONSCIENCE, Marianne. **In Vitro and in Vivo Estrogenicity of UV Screens.** Institute of Pharmacology and Toxicology. University of Zurich, Zurich. Switzerland. Environmental Health Perspectives. Vol. 109, number 3, March 2001.

YESUDIAN, P.D. **Severe contact urticaria and anaphylaxis from benzophenone-3 (2-hydroxy 4-methoxy benzophenone).** Contact dermatitis, v. 46. p.55-56, 2002.