

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**BENZOFENONA-3 (OXIBENZONA): REVISÃO SOBRE POTENCIAIS IMPACTOS
NA PROTEÇÃO SOLAR E NO MEIO AMBIENTE**

Lara Komoda Magro

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade
de Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientador: Prof. Dr. André Rolim
Baby

São Paulo
2023

SUMÁRIO

	Pág.
RESUMO	3
ABSTRACT	4
INTRODUÇÃO	5
OBJETIVOS	7
MATERIAIS E MÉTODOS	7
RESULTADOS E DISCUSSÃO	7
1. <i>Características físico-químicas</i>	7
2. Benefícios e fotoproteção	10
3. <i>Estudos em organismos animais</i>	11
3.1. <i>Efeitos estrogênicos</i>	11
3.2. <i>Estudos em resultados de exposição durante a gravidez</i>	13
3.3 <i>Outros efeitos</i>	14
4. <i>Estudos em ambientes marinhos</i>	15
4.1. <i>Corais</i>	16
4.2. <i>Peixes</i>	18
4.3. <i>Microalgas</i>	19
CONCLUSÃO	20
REFERÊNCIAS	20

RESUMO

Introdução: A exposição prolongada e em excesso à luz solar é um fator de risco para o desenvolvimento de diversas doenças, com destaque para o câncer de pele. Nesse cenário, os protetores solares compreendem classe de produtos de cuidado pessoal cujo principal objetivo é proteger a pele dos efeitos promovidos pelos raios UV. A benzofenona-3 é um filtro amplamente utilizado e que, embora possua sua eficácia comprovada, tem crescido a sua preocupação referente aos possíveis efeitos desfavoráveis que seu uso pode gerar.

Objetivos: Essa revisão teve como objetivo, sucintamente, discutir o cenário da benzofenona-3, demonstrando seus benefícios de uso e destacando potenciais impactos nocivos.

Método: Foi realizada revisão bibliográfica de estudos (*in vivo* e *in vitro*) com data de publicação após ao ano 2000.

Discussão: Esse trabalho reuniu, sucintamente, alguns efeitos registrados do uso da benzofenona-3 em estudos *in vitro* e *in vivo* com o objetivo de discutir sobre seu uso seguro. As principais evidências encontradas demonstraram que características, como baixa solubilidade em água e potencial de bioacumulação possibilitam que, após a aplicação, esse filtro solar continue agindo em demais sistemas. Dentre os principais efeitos registrados, destacaram-se os estrogênicos, que possuem impacto direto na reprodução de algumas espécies e capacidade de embranquecimento de corais. A recorrência desses efeitos, em vários ensaios realizados em diversos períodos e localidades distintos, sugerem precaução para seu uso.

Conclusão: O crescimento na conscientização sobre a proteção solar tem elevado, não apenas a comercialização de protetores solares, mas também a necessidade de estudos mais complexos acerca de sua atuação, como forma de garantir que estes sejam amplamente seguros para consumo. Os efeitos causados pela benzofenona-3 não devem ser ignorados, o que reforça a necessidade de contínuos investimentos no campo de Pesquisa e Desenvolvimento de novos filtros UV para o desenvolvimento de alternativas viáveis que garantam proteção solar e, ao mesmo tempo, que ofereçam segurança em seu uso.

Unitermos: benzofenona-3, toxicidade, efeitos estrogênicos

ABSTRACT

Introduction: The excessive and prolonged exposure to sunlight represents a risk factor that can be associated with the development of various diseases, such as skin cancer. Given this scenario, sunscreens represent a class of personal care products whose primordial function is to protect skin from the effects of UV rays. Benzophenone-3 is a filter highly used and though its efficiency is proven, there has been rising concern about possible unwanted effects that its use can inflict.

Objectives: This review's objective is to illustrate, succinctly, the scenario of benzophenone-3 demonstrating both its benefits as a sunscreen and shedding a light on its harmful impacts.

Methodology: This review was made analyzing *in vivo* and *in vitro* assays published after the year 2000.

Discussion: This review reunited, tersely, some registered effects caused by the use of benzophenone-3 in assays both *in vivo* and *in vitro* with the goal of discussing its safe use. A few of the major evidences found demonstrate that certain characteristics, like low solubility in water and bioaccumulation potential enable that, after its application, this filter continues to act on other systems. Amongst the main registered effects, the estrogen ones stand out, due to their direct impact on certain species reproduction and the potential to provoke coral bleaching. The reoccurrence of these effects, in various assays that took place in several different places and periods, suggests that its use should be more cautious.

Conclusion: The rise on awareness about sun protection has boosted, not only on the commercialization of sunscreens, but also on the need to conduct more complex studies about how it works, to guarantee that they are completely safe to use. The effect caused by benzophenone-3 should not be ignored, which reinforces the need to continue investing in the field of Research and Development of new UV filters so that more viable alternatives that can guarantee protection against UV rays along with safe use.

Keywords: benzophenone-3, toxicity, estrogenic effects

INTRODUÇÃO

A luz solar é essencial para a sobrevivência da espécie humana e a constante exposição a ela promove diversos benefícios para a saúde (MNT, 2020), a saber: produção de vitamina D, saúde óssea, prevenção de doenças e, até promoção de saúde mental por meio da regulação do hormônio serotonina (KENT et al., 2009). No entanto, a exposição cumulativa e em excesso pode ser prejudicial, causando envelhecimento da pele de forma precoce, acarretando o desenvolvimento de doenças, justificando a necessidade de proteção diária (NIH, 2014).

Para que a luz solar possa entrar em contato com o corpo e gerar tais efeitos, ela se transporta por ondas de raios visíveis e não visíveis. Esses raios são capazes de emitir um tipo de radiação denominado de radiação ultravioleta (UV), podendo ser carcinogênica e que pode ser didaticamente dividida em três categorias: UVA, UVB e UVC. As duas primeiras são aquelas de maior interesse para a fotoproteção, pois são capazes de causar o envelhecimento da pele e a queimadura solar. Os raios UVB podem penetrar a pele, porém, de maneira superficial, e são responsáveis por vermelhidão e queimaduras, por exemplo. Essa radiação representa 5% daquela proveniente da luz solar. Os raios UVA, por sua vez, ademais de comporem a maior porcentagem da radiação UV, uma expressiva composição de 95%, também possuem efeitos graves quando em contato com a pele, devido à sua capacidade de penetrar mais profundamente o tecido cutâneo; são causadores de manchas na pele, alergias e o desenvolvimento de doenças, como o câncer de pele (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016) (D'ORAZIO et al., 2013). Há dois tipos de câncer de pele, o melanoma e o não melanoma, e 33% dos diagnósticos de câncer, no Brasil, correspondem ao não melanoma. O câncer de pele melanoma é considerado mais grave, pois possui alta possibilidade de ocorrência de metástase. Já, o não melanoma, possui maior taxa de recuperação e pode ser classificado em diversos tipos, sendo os mais comuns o carcinoma basocelular e o epidermóide (MINISTÉRIO DA SAÚDE) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2021).

O grande número de casos de câncer de pele registrados anualmente contribui para o aumento da preocupação com fatores de risco. Em dados divulgados pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), em 2018, o câncer de pele correspondeu ao 5º tipo mais comum, com mais de 1 milhão de casos registrados, evidenciando sua ocorrência como uma preocupação mundial e que tende a crescer

(OPAS, 2020). Considerando apenas o cenário brasileiro, segundo o Instituto Nacional do Câncer, o INCA, há uma estimativa que, entre os anos de 2023 e 2025, deverão ser registrados cerca de 704 mil novos casos da doença (INCA, 2022).

Um dos fatores de risco que podem favorecer a ocorrência do câncer de pele é a exposição prolongada ao sol, principalmente durante a infância. Sendo assim, uma das formas de prevenção, além da exposição constante e em horários de alta luminosidade, é o uso diário dos protetores solares, produtos de cuidado pessoal que possuem agentes químicos que atuam diretamente na proteção da nossa pele contra a radiação UV. Sua atuação está relacionada com a absorção dos raios e sua capacidade de transformá-los em radiação de menor intensidade ou de menor dano. Com a ampliação da conscientização, seu uso tem se elevado (INCA, 2020).

Atualmente, há diversos tipos de substâncias distintas sendo utilizadas como filtros UV, sendo uma delas a benzofenona-3 (oxibenzona). Trata-se de uma cetona aromática de baixa solubilidade em água (CANEDO, 2022). A benzofenona-3 é um ingrediente ativo aprovado pela *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) de categoria 1 (*over-the-counter*) com concentração máxima permitida de 6% no país (FDA, 2021). No Brasil, a RDC N° 600 de 9 de fevereiro de 2022 permite o seu uso em concentrações de até 10%, sendo que, para concentrações superiores a 0,5% sua presença deve estar advertida na rotulagem do produto (ANVISA, 2022).

Embora sua aplicabilidade como filtro UV seja amplamente reconhecida, estudos têm sugerido que esse ingrediente apresenta outras formas de atuação no corpo, devido à sua permeabilidade através da pele sem sofrer alterações relevantes em sua estrutura. Esse contato da molécula de benzofenona-3 no corpo, segundo sugestão da literatura, pode ocasionar interações com outros sistemas e alterações genéticas nas regulações hormonais (OKEREKE et al., 1995).

Um dos principais focos dos estudos nesse assunto é a investigação de possíveis alterações de níveis de infertilidade e ações estrogênicas. Utilizando-se de modelos animais, em ratos, e estudos populacionais, principalmente em mulheres grávidas, foi possível calcular concentrações hormonais e interferências no nascimento que podem ter sido causadas por ação da benzofenona-3 (GHAZIPURA et al., 2017). Esses mesmos estudos também indicaram que, tanto em animais quanto em humanos, a benzofenona-3 pode ser detectada na urina. Isso, juntamente com o conhecimento de que protetores solares são comumente aplicados próximo ao tempo

do contato com a água e ambientes naturais, como mares e oceanos, pode doar à benzofenona-3 a capacidade de se acumular em no meio ambiente, marinho, por exemplo, interagindo diretamente com a biota local.

OBJETIVOS

Esse trabalho de conclusão de curso realizou revisão, junto à literatura científica, o uso da benzofenona-3 em relação à fotoproteção, considerando benefícios e impactos desfavoráveis em organismos e no meio ambiente.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi elaborado com base em artigos científicos consultados por meio de bases de dados como: *PubMed*, *Scielo*, *Science Direct* e *Scopus*. Algumas das palavras-chave utilizadas foram “*benzophenone-3 birth effects*”, “*benzophenone-3 characteristics*”, “*in vivo test*”, “*in vitro test*” e “*benzophenone-3 coral reef effects*”. O conteúdo avaliado envolveu o período de tempo a partir do ano 2000 até o presente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

1. Características físico-químicas da benzofenona-3

As benzofenonas são cetonas aromáticas de baixa solubilidade caracterizadas pela presença de dois anéis aromáticos ligados entre si por uma carbonila (CANEDO s. d.; KIM, CHOI. 2014). Dentre as características físico-químicas de interesse para a compreensão de seus efeitos, destacam-se sua absorção em comprimentos de onda entre 240 e 360 nm, baixa lipofilicidade, fotoestabilidade e seu potencial de bioacumulação (KIM, CHOI. 2014). Esses fatores, juntamente com o conhecimento de que se trata de uma molécula pequena, permitem que a benzofenona-3 penetre na pele após a aplicação através de difusão passiva por alto gradiente de concentração alcançando a corrente sanguínea. Uma vez dentro do organismo, tem a capacidade de ser carregada por proteínas transportadoras de onde atinge diversos sistemas podendo atuar sobre eles (WNUK et al., 2021).

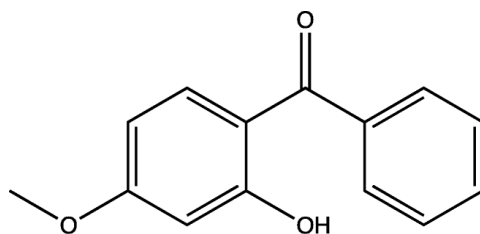


Figura 1. Estrutura química da benzofenona-3 (imagem retirada de https://www.researchgate.net/figure/Benzophenone-3-a-compound-found-in-sunscreen-personal-care-products-makeup-lipsticks_fig5_327227792)

Como filtro UV, sua capacidade de absorção da radiação UV e transformação em energias menores são resultados da sua estrutura química. A partir da estrutura inicial, benzofenona, a adição de grupos cromóforos, ou seja, grupos capazes de absorção na região UV, deu surgimento a números derivados de interesse mais estáveis para utilização em filtros, dentre eles a benzofenona-3 (2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, ou oxibenzona) (NASCIMENTO, L. F. et al., 2013). Além disso, a presença de grupos substituintes em posição *orto* no primeiro anel aromático auxilia na transição de elétrons em estados de maior energia (HOMO) π para π^* , estado do orbital desocupado de menor energia (LOMO). Assim, quando ocorre o retorno desses elétrons ao seu estado inicial, há a liberação de energias de menor radiação. Nesse processo, observa-se que a radiação UV absorvida pelos protetores solares equivale à diferença de energia entre os estados fundamental e excitado (NASCIMENTO, L. F. et al., 2013) (A CANTRELL et al. 2001).

Nesse cenário, a benzofenona-3, dentre outras moléculas da classe das benzofenonas, é o derivado mais utilizado em protetores solares devido às suas propriedades, já antes mencionadas. Outras características, como seu alto valor de log-Kow de, aproximadamente 3,8, também valoriza a justificativa da sua baixa capacidade de biodegradação e potencial de acumulação, uma vez absorvida (KIM, CHOI. 2014). Tal absorção é possível por via tópica e, embora não haja valores exatos que possam quantificar o quanto dessa substância penetra a pele, estudos indicam que, após um período de 10 horas da aplicação, aproximadamente, 2% da benzofenona-3 é absorvida (HAYDEN et al., 1997).

Uma vez absorvida, a benzofenona-3 é capaz de gerar metabolitos por hidroxilações em sua estrutura. Alguns dos principais e que são importantes

biomarcadores para os resultados descritos nesse estudo são: a benzofenona-4, benzofenona-8 e a benzofenona-1. Essa última é de alta importância, pois é, na maioria dos casos, o metabólito mais presente e com maior atividade estrogênica (KIM et al., 2014) (KIM, CHOI. 2014).

A existência desses marcadores torna-se ainda mais interessante quando em conjunto com o conhecimento de que a benzofenona-3 pode ser acumulada e excretada na urina (CALAFAT et al., 2008). Estudos populacionais em conjunto com outras evidências da detecção de fenóis na urina, leite materno, plasma, fluido amniótico e tecido placentário sugerem que essa seria a principal via de excreção da benzofenona-3. Isso permite identificar com maior clareza sua presença na população e os possíveis caminhos que ela percorre após aplicação na pele (GHAZIPURA et al., 2017).

Em estudo conduzido entre julho e setembro de 2010 e 2011, na Coreia do Sul, com 1565 participantes, procurou estabelecer correlações entre fatores demográficos no país e o uso de benzofenona-3 em protetores solares. O estudo mensurou as concentrações de benzofenona-1 encontradas na urina e registrou concentração média de 1,09 ng/L em mulheres. A taxa de detecção também foi superior em mulheres (63,2%) do que em homens (49%) e, considerando faixas etárias, foi superior em crianças (73,5%) (KANG et al 2016).

Analisando o cenário estadunidense, também foi perceptível padrões de uso de benzofenona-3 semelhantes. Estudo em conjunto com o *National Health and Nutrition Examination Survey*, realizado entre os anos de 2003 e 2004, examinou 2517 amostras de urinas da população do país e identificou que a concentração em mulheres (30,7 µg/L) e crianças entre 6 e 11 anos (21,2 µg/L) foi superior a de homens (16,8 µg/L) e adultos acima de 20 anos (23,1 µg/L) (CALAFAT et al 2008). A recorrência desses resultados em localidades geograficamente distintas ilustra padrão de adesão ao uso de protetores nos quais há predominância da aplicação em mulheres e crianças.

Evidências posteriores foram obtidas em outro estudo, também conduzido na Coreia do Sul, em 2014, que obteve resultados maiores de concentração de benzofenona-3 e seus derivados benzofenona -1 e 4-OH- benzofenona em mulheres do que em homens. Ademais, o estudo demonstrou que o aumento foi diretamente correlacionado com o uso de produtos de cuidado pessoal (PCP – *Personal Care*

Products) quando analisado o uso em um período de sete dias anteriores ao teste. Considerando o uso geral de cosméticos, a média de concentração de benzofenona-3 presente na urina foi de 5,76 ng/g em usuários e 2,92 ng/g em não usuários. Nos protetores solares foi encontrada concentração média de 4,76 ng/g em usuários, valor superior acima de 3,00 ng/, registrados em indivíduos que não fizeram uso desses produtos (KO et. al 2015).

A associação correta entre essas informações é essencial para compreender os demais efeitos que a benzofenona-3 promove, além da proteção solar. Após sua absorção, há duas rotas de ação cujos resultados foram importantes no levantamento de alertas sobre a existência de efeitos nocivos: sua interação e possível regulação hormonal em animais e seus efeitos em ambientes marinhos.

2. Benefícios e fotoproteção

Uma das principais características que um bom filtro solar deve possuir é a sua competência em ser um agente fotoprotetor (COUTEAU et al., 2007). Quando avaliado com outros 17 filtros UV em um estudo *in vitro* realizado por meio da irradiação das amostras celulares, a benzofenona-3 apresentou FPS (fator de proteção solar) inicial de 3,22, valor que estava na média em comparação as outras amostras. O destaque, porém, e que demonstra o interesse em seu uso, é o alto valor de meia-vida, tempo necessário para que haja queda de 50% no valor de SPF inicial, observado, que foi calculado em 1500 minutos, sendo o quarto maior tempo registrado e apresentando meia-vida superior a outros filtros químicos, como octocrileno e homossalato. Esses resultados são relevantes, pois demonstram que a benzofenona-3 requer mais tempo para sofrer degradação em sua estrutura, o que pode garantir prolongamento de seus efeitos protetores quando comparados a outros filtros (COUTEAU et al., 2007).

Outra vantagem está relacionada com o aspecto estético que filtros solares químicos, como a benzofenona-3, são capazes de conferir à pele já que sua aplicação é realizada de forma uniforme, sem deixar vestígios, diferentemente de filtros físicos, que, embora confirmam proteção apropriada, deixam marcas esbranquiçadas na pele após o seu uso. Essa característica faz com os filtros químicos apresentem maior aceitação do público para uso diário (ROSSI, 2018).

3. Estudos em reprodução humana

Dois dos principais e mais estudados efeitos que podem ser consequência da bioacumulação pós aplicação de benzofenona-3 são sua atividade estrogênica e sua capacidade de interromper regulações endócrinas (KIM, CHOI. 2014).

3.1. Efeitos estrogênicos

Estrogênios compreendem uma classe de hormônios esteroides produzidos nos ovários e associados com o desenvolvimento de características sexuais femininas conhecidas como: estradiol, estrona e estriol. Eles se ligam em receptores de estrogênio (ER) e tem atuação principal no desenvolvimento do sistema reprodutor, como crescimento de mamas e pelos pubianos (DELGADO; LOPEZ-OJEDA, 2022). Ademais, o estrogênio está associado com atividades no sistema endócrino e cardiovascular (LEE et al., 2012).

O primeiro estudo publicado sobre possíveis ações estrogênicas de filtros UV foi realizado em 2001 pelo Instituto de Farmacologia e Toxicologia de Zurique, Suíça. O grupo de pesquisadores relatou dados de outras pesquisas recentes sobre a bioacumulação dessas substâncias no corpo humano e em ambientes marinhos, e realizou estudos *in vivo* e *in vitro* com diferentes filtros de uso frequente na época, com o intuito de medir as concentrações estrogênicas (SCHLUMPF et al., 2001).

No estudo *in vitro* foi medida a proliferação de MCF-7, células mamárias que podem apresentar fenótipo tumoral, estando, assim, associadas ao desenvolvimento do câncer de mama (AMARAL, 2010). Possuem receptores de estrogênio em sua estrutura e parte do seu mecanismo de proliferação é regulado por meio da transcrição de um gene que auxilia no seu crescimento, o gene pS2, o qual é regulado positivamente pela presença de estradiol (STACK et al., 1988).

Assim, uma das formas de estudar o padrão de proliferação essas células está associado ao monitoramento da concentração de estrogênios no meio. A proliferação de células MCF-7 foi medida após seis dias de tratamento e incubação das amostras, enquanto no caso das proteínas pS2, a medição foi realizada após 72 horas adicionais de incubação (SCHLUMPF et al., 2001). Os resultados desse estudo para benzofenona-3 indicaram que o aumento contínuo em sua concentração também promoveu aumento contínuo do número de células proliferadas em cada placa incubada. Enquanto o controle apresentou 40.292 ± 2.422 células, a placa com menor

concentração de benzofenona-3, 1×10^7 , contabilizou aumento superior ao dobro de células iniciais, 99.605 ± 28.498 ; já, a placa com maior concentração (5×10^5) chegou à contagem de 680.354 ± 63.914 células, um aumento de mais de 1000%. Também foi observada indução de proteínas pS2, com um aumento de cerca de 150 pg/mL de proteína com relação à amostra controle (SCHLUMPF et al., 2001).

O ensaio *in vivo*, em modelo animal, por sua vez, procurou se a presença de benzofenona-3 poderia causar alterações da atividade uterina. Ratos Long-Evans foram cruzados em ambiente controlado e as mães foram alimentadas com ração contendo as amostras do filtro solar dissolvidos em acetona ou etanol 90%. Após a alimentação contínua durante quatro dias, o peso uterino foi medido e foi encontrado aumento do mesmo dependente das doses administradas (SCHLUMPF et al., 2001). Com os resultados desse primeiro estudo, foram obtidas as primeiras evidências de que a benzofenona-3 possuía efeitos estrogênicos relevantes e levantou-se a necessidade de que novas avaliações sobre efeitos toxicocinéticos do uso contínuo de filtros solares fossem realizados.

Anos após a publicação de Schlumpf e colaboradores, outro estudo surgiu, nos Estados Unidos, com o título "*Safety of Oxybenzone: Putting Numbers Into Perspective*". Neste, realizado em 2010, o principal objetivo foi reavaliar os dados publicados pela equipe suíça por meio de um novo estudo no qual foi calculada a quantidade de filtro solar que deveria ser aplicada para que a acumulação da benzofenona-3 pudesse atingir a mesma concentração que foi administrada aos ratos no primeiro estudo e quanto tempo seria necessário para que se atingisse a mesma concentração sistêmica a qual os ratos foram expostos (WANG et al., 2010). Para tal, foi considerada a dose oral administrada durante os quatro dias no estudo de Schlumpf e colaboradores, o peso médio de mulheres americana na época, e uma taxa de absorção de 2% (HAYDEN et al., 1997). Os pesquisadores estabeleceram três cenários de aplicação distintos, mas para aquele em que se simulou a maior aplicação (30 mL aplicados diariamente, em 100% da superfície corpórea) seriam necessários 34,6 anos. Assim sendo, os pesquisadores americanos apresentaram nova perspectiva sobre os reais efeitos da benzofenona-3 em humanos, sugerindo que o seu uso não seria exacerbadamente tóxico quanto publicado anteriormente (WANG et al., 2010).

Frente a esse ao exposto, criou-se a oportunidade de que outros estudos fossem realizados com objetivos similares, isto é, aprofundar o entendimento sobre os possíveis efeitos da benzofenona-3 quando em organismos animais. Na literatura, outros estudos usaram a expressão de genes pS2 em células MCF-7 como marcadores de atividade estrogênica relacionadas à exposição a filtros UV. Em 2005, um grupo de pesquisadores liderado por Marjoke Heneweer encontrou dados semelhantes, registrando aumento na transcrição de genes pS2 três vezes maior do que seu nível basal registrado (HENEWEER et al., 2005).

Resultados *in vitro* também obtiveram resultados maiores do que ensaios *in vivo* com relação a estrogenicidade da benzofenona-3 que, embora indiquem que seus efeitos são mensuráveis em animais, a metabolização dessa substância no corpo pode causar certas inativações que reduzem efeitos *in vivo* (HENEWEER et al., 2005).

O metabólito benzofenona-1, comumente encontrado em maiores concentrações quando comparado com outros (KIM, CHOI. 2014), pode apresentar a capacidade de competir com estradiol por receptores estrogênicos, reforçando as evidências de atividade estrogênica desses compostos (BLAIR et al., 200). Outros ensaios *in vitro* realizados por outros autores obtiveram os mesmos resultados de aumento de atividade estrogênica com o aumento da exposição à benzofenona-3 (MILLER et al., 2001) (SCHREUS et al., 2002) (SUZUKI et al., 2005).

No ensaio *in vitro* de Schreus e colaboradores, culturas de células do fígado, HEK293, foram expostas a diversos filtros UV avaliados, dentre os quais apenas a benzofenona-3 apresentou potencial de ativar a transcrição de diversos receptores humanos de estrogênio hER α e ER β (SCHREUS et al., 2002). Para Miller e colaboradores, foi encontrado que concentrações de 30 μ M de benzofenona-3 obtiveram atividade estrogênica de potencial 1/100.000 vezes o basal para estradiol (MILLER et al., 2001). O estudo realizado por Suzuki e colaboradores, também demonstrou que dentre os 17 derivados de benzofenona, a benzofenona-3 pertenceu ao grupo das que possuíram maior atividade estrogênica, ultrapassando o valor de 100 μ M (SUZUKI et al, 2005).

3.2. Estudos de exposição durante a gravidez

Embora não se saiba profundamente sobre possíveis interações entre benzofenona-3, por apresentar estrutura química semelhante à do bisfenol (BPA),

acredita-se que possa desempenhar a mesma capacidade de atravessar a placenta, o que sugere outra hipótese: a capacidade da exposição à benzofenona-3 de interferir com o desenvolvimento durante a gestação (TANG et al., 2013).

Um estudo com 567 mulheres grávidas expostas à compostos fenólicos (incluindo a benzofenona-3), realizado na China, demonstrou que pode haver associação entre gestações mais curtas e a exposição das mães à benzofenona-3. O grupo de pesquisadores coletou amostras de urina das voluntárias para determinar a presença de compostos fenólicos e obteve resultados para a benzofenona-3 de 61,6% de detecção e uma média geométrica de 0.08 ng/mL e, após o parto, analisou as características dos bebês recém-nascidos, para estabelecer relações. Os resultados demonstraram que, para mulheres com exposição alta, houve redução de 0.45 semanas no tempo de gestação (TANG et al., 2013).

Não apenas os efeitos sobre as mães podem ser avaliados, devido à capacidade de atravessar a placenta, mas muito tem se pesquisado sobre como substâncias que podem entrar em contato com o feto durante a gestação podem interferir no seu nascimento. Na França, um estudo estabeleceu relação positiva entre o contato materno durante a gestação e o nascimento de bebês, do sexo masculino, com maior peso e maior tamanho de circunferência da cabeça. Os dados que, para concentrações de benzofenona-3 inferiores a 0,7 µg/L não foram registradas alterações no peso, porém, para concentrações urinárias superiores a 2,7 µg/L, os recém-nascidos apresentavam ganho de peso de 105 g (PHILIPPAT et al., 2012).

Interferência da exposição das mães com o peso dos recém-nascidos foi observada em ensaio *in vivo* realizado na cidade de Nova Iorque, onde foi registrado que, para meninas, houve diminuição do peso e aumento para meninos, após o nascimento (WOLFF et al., 2008). Considerando que os resultados a respeito de alterações em recém-nascidos não foram consistentes e predominantes em estudos do tipo, não foi possível estabelecer única hipótese sobre a interação da benzofenona-3 durante a gravidez, porém, não se elimina a necessidade de vigilância quanto à exposição de mulheres grávidas ao composto pelo descrito anteriormente.

3.3. Outros efeitos

Novos estudos a respeito de outros comprometimentos que podem ser influenciados pela presença de benzofenona-3 vêm se popularizando com

decorrência do sugerido potencial estrogênico. A associação entre a concentração de benzofenona-3 e a ocorrência de endometriose em mulheres é um dos exemplos. A endometriose é uma doença crônica caracterizada pela presença de tecido endometrial localizado fora do útero com desenvolvimento dependente do estrogênio (SILVA; MENDES, 2023). Embora não haja patologia exata para o desenvolvimento dessa condição, um estudo de 2012 sugeriu que a exposição prolongada à benzofenona-3 pode ser um dos fatores acarretadores dessa doença (KUNISUE et al., 2012).

O referido estudo apresentou resultados positivos para essa associação, com aumento de 65% na probabilidade do desenvolvimento de endometriose em mulheres com concentrações do metabólito benzofenona-1 (KUNISUE et al., 2012). Mesmo que os resultados tenham sido obtidos em pequena magnitude, com cerca de apenas 600 amostras analisadas e, representam apenas um dos primeiros estudos sobre essa associação, aparentemente demonstrou que há a demanda de novas pesquisas e novas hipóteses sobre o espectro de atuação da benzofenona-3 em animais, uma vez que qualquer via de atuação do estrogênio pode ser impactada com a bioacumulação desse filtro UV.

4. Estudos em ambientes marinhos

Grande parte das discussões acerca do uso de benzofenona-3 está relacionada com as consequências que seu uso pode causar quando em contato com ambientes marinhos. Devido à sua forma de aplicação tópica, os protetores solares são facilmente lavados da pele quando em contato com a água, seja diretamente em mares, rios e piscinas, ou quando durante o banho, atingindo o sistema de esgoto, devido à falta de tratamentos sanitários capazes de eliminar filtros UV de circulação (CUCCARO et al., 2022).

Para se obter média da quantidade de filtros solares que são despejadas, anualmente, nos mares, um grupo de pesquisadores realizou estimativa considerando o uso de protetores solares em regiões tropicais, onde há o predomínio de recifes de corais (DANOVARO et al., 2008). Considerando uma média de aplicação de filtros solares de 2 mg/cm² em uma superfície corpórea de, aproximadamente, 1,0 m², para cada aplicação são usados 20g de protetor solar (DANOVARO et al., 2008). Considerando, ainda, estimativa de 78 milhões de turistas frequentando essas áreas

e aplicando o protetor solar duas vezes ao dia, a quantidade total de protetor solar que é utilizada nessas localidades, anualmente, estaria entre 16 e 25 mil toneladas. Já, a quantidade despejada, que é lavada do corpo após contato com água, corresponde a 25% desse valor, ou seja, estima-se que, anualmente, entre 4 e 6 mil toneladas de protetores solares são despejadas nos oceanos e podem atingir corais, podendo causar o branqueamento (DANOVARO et al., 2008).

Para realizar um detalhamento ainda maior dessa quantidade, a concentração máxima de benzofenona-3 permitida pela FDA na formulação desses protetores solares é de 6% (FDA, 2019), então, das 6 mil toneladas de protetores despejados nos mares, 360 toneladas correspondem a quantidade dessa substância que entra em contato com o ambiente marinho. Mediante a esse grande volume que atinge os ambientes marinhos, os maiores impactos já registrados e estudados, até hoje, incluem as interações da benzofenona-3 em animais, algas, peixes e, o mais expressivamente, a sua toxicidade em recifes de corais.

4.1. Corais

O termo *coral bleaching* ou, branqueamento de corais, se refere a um processo em que, quando submetidos a situações de estresse, como mudanças na temperatura, contato com poluentes ou alterações químicas na água, os corais expulsam o mecanismo simbiótico (CORAL REEF ALIANCE, 2023). Esse mecanismo é estabelecido pela presença de *zooxanthellae*, microalgas de coloração amarelada e unicelulares na superfície dos corais que sobrevivem por meio de sua associação com diversos organismos, como esponjas, moluscos, anêmonas e corais (BAKER, 2011). As microalgas fornecem alimentos e oxigênios para os corais que, em troca, fornecem moradia segura. O enfraquecimento e ausência dessa associação é extremamente prejudicial para os corais, que ficam enfraquecidos e podem ser levados a óbito (CORAL REEF ALIANCE, 2023).

Alguns estudos sugeriram a comprovação desse fenômeno. Um deles, realizado em 2018 na China, observou os efeitos da exposição em duas espécies de corais, *Pocillopora damicornis* e *Seriatopora caliendrum* em dois estágios de vida distintos: larval e adultos. Foram observados três efeitos distintos: mortalidade, povoação (*settlement*) e branqueamento; todos apresentando relação positiva com a

presença de exposição à benzofenona-3, em ambos os estágios de vida (HE et al., 2008).

Um estudo realizado entre os anos de 2003 e 2007 buscou solidificar hipótese para o mecanismo responsável pelo branqueamento em corais. Neste, realizado em diversas áreas tropicais habitat de recifes de corais, os efeitos da benzofenona-3 foram observados, principalmente, na região do Oceano Índico para duas espécies distintas: *Acropora sp.* e *A. pulchra* (DANOVARO et al., 2008).

Na primeira região estudada, próxima ao Mar Andaman, foi registrada taxa de branqueamento próxima a 93%, com porcentagem de 84% de algas *zooxanthellae* se desprendendo de corais da espécie *Acropora sp.* Na região do Mar Vermelho, os dados registrados também foram elevados, com 86% de embranqueamento e com 83% de algas soltas para corais *A. pulchra* (DANOVARO et al., 2008).

O grupo de pesquisadores, então, tentou comprovar hipótese já postulada anteriormente pelo próprio autor Danovato em conjunto com outro pesquisador, Corinaldesi, o de que o branqueamento seria fruto de infecções virais causadas por alguns ingredientes presentes em filtros UV (DANOVARO; CORINALDESI, 2003). Com base nos resultados, houve aumento em 15 vezes da presença de organismos virais nas regiões próximas aos corais quando comparados com a situação inicial da água em que as amostras estavam. Também foi constatado que em amostras nas quais foram adicionados apenas nutrientes, sem a presença de filtro UV, não houve aumento nas concentrações virais (DANOVARO et al., 2008).

De acordo com o primeiro estudo, o mecanismo seria causado por meio da indução do ciclo lítico nas algas *zooxanthellae*, mecanismo viral no qual os vírus tomam controle de toda a atividade celular (DANOVARO; CORINALDESI, 2003). Nesse ciclo, as células hospedeiras são invadidas por vírus que estimulam a replicação apenas do seu material genético, se multiplicando e causando a lise das células hospedeiras (WEYNBERG, 2018). Isso acarreta a perda de algas e sua consequente diminuição de associação simbiótica com os corais.

Em corais da espécie *Stylophora pitillata* também foi registrado sua destruição causada pelos efeitos tóxicos da benzofenona-3. Nesse estudo, além da perda de *zooxanthellae*, também foi associado em branqueamento com a perda de pigmentos fotossintéticos. Foi medida a fluorescência do pigmento, a da clorofila, após 8 horas

de exposição à benzofenona-3 e observou-se que, quanto maior a concentração, menor a intensidade de fluorescência registrada (DOWNS et al., 2015).

Uma avaliação conduzida na região do Havaí em 2019 identificou a presença de benzofenona-3 em 19 localidades distintas na ilha de Oahu. Foram encontradas evidências de benzofenona-3 na superfície do mar com valor máximo de 136 ng/L na praia de Waikiki, em sedimentos com valores inferiores a 1 ng/g e em corais com valores na faixa de 6,6 a 241 ng/g (MITCHELMORE et al., 2019).

O conjunto dos valores encontrados com as crescentes evidências de eventos tóxicos em corais evidenciam, ainda mais, a necessidade de alerta ao assunto. Dessa forma, em 2018, o estado do Havaí sancionou uma lei que banuiu a venda e distribuição de protetores solares contendo benzofenonas, em tentativa de proteger a vida marinha, em especial, os corais (CNN HEALTH, 2018).

4.2. Peixes

Em peixes, por sua vez, foi constatado que os efeitos podem ser semelhantes aos registrados em mamíferos, atuando no sistema endócrino e apresentando efeito estrogênico (KIM et al., 2014). Em peixes japoneses medaka foi observado que, após 14 dias de exposição, foi possível observar interferências em hábitos reprodutivos da espécie. A presença da benzofenona-3 causou alteração da concentração de hormônios sexuais com a diminuição de concentrações de estradiol em machos e fêmeas e aumento de concentrações de testosterona em peixes machos (KIM et al., 2014).

Outro resultado foi o registro da indução de transcrição de genes do eixo HPG, responsáveis pela regulação de hormônios do sistema reprodutor (THOMAS et al., 2018). Seguindo a análise da transcrição de quatro genes distintos no fígado e nas gônadas, o grupo de pesquisadores registrou dessensibilização nos genes CYP19B e ER β e aumento na transcrição dos genes VTG1 e VTG2 em machos (KIM et al., 2014). A CYP19B é o gene responsável pela transcrição da enzima citocromo P450 aromatase, responsável pela síntese de estrogênios (ARROYO et al., 2011). ER β é um receptor de estrogênio, atuante na regulação de diversos processos fisiológicos, como a antiproliferação de células cancerígenas, proteção contra toxicidades em neuropatias e estímulo da produção de óxido nítrico para dilatação da parede vascular (PATERNI et al., 2014). Os genes VTG1 e VTG2 são de transcrição das vitelogeninas,

proteínas essenciais que conferem nutrientes para os embriões e são secretadas pelo fígado, reguladas pela presença de estrógeno (SULLIVAN; YILMAZ, 2018).

Evidência dos efeitos da benzofenona-3 em peixes também foi encontrada em embriões de peixes zebra. Um estudo em duas gerações demonstrou que a exposição paternal e de forma direta no embrião podem causar alterações no ciclo reprodutivo da espécie. Os resultados de 42 dias após a fertilização registraram diminuição da proporção de machos para fêmeas em F0, quando comparados com valores de controle (XU et al., 2021). O estudo também obteve resultados com relação a transcrição de genes do eixo HPG, porém diferentemente dos resultados em medakas, houve aumento da expressão de genes ligados a produção e estrógeno (ESR1, ESR2A, ESR2B E CYP19B). É importante ressaltar que tanto a CYP19B quanto os receptores de estrógeno atuam diretamente na diferenciação sexual, o que poderia explicar os resultados obtidos nos estudos citados (XU et al., 2021). As análises de genes VTG também demonstraram aumento de sua expressão em ambos machos e fêmeas o que vai de encontro com os resultados obtidos do estudo com medakas e pode estabelecer uma relação positiva, na qual a benzofenona-3 quando em contato com o fígado desses animais é capaz de se ligar aos receptores de estrógeno e induzir a produção de VTG1 e VTG2 (XU et al., 2021). O estudo também demonstrou que a exposição combinada de ambas as gerações F0 e F1 resultaram em efeitos mais expressivos e que podem se manifestar em apenas 96 horas após a fertilização, como a diminuição da taxa de eclosão. No entanto, também foram observadas alterações nos casos de exposição apenas parental como diminuição do comprimento das larvas após a eclosão (XU et al., 2021).

4.3. Microalgas

Amostras de *Scenedesmus obliquus* foram estudadas e foi registrado que sofreram efeitos em diminuição de taxa de crescimento e atividade fotossintética. Com exposição a 1 mg/L de benzofenona-3, houve inibição de crescimento em torno de 104% (LEE et al., 2020). Para a atividade fotossintética, as alterações foram observadas por meio da queda de presença de pigmentos clorofila, cerca de 8,2%, na presença da mesma concentração do filtro. Esse resultado pode ser devido à modulações endócrinas causadas pela benzofenona-3, por interrupção do fluxo de elétrons fotossintéticos (LEE et al., 2020).

CONCLUSÃO

O crescimento na conscientização sobre a proteção solar tem elevado, não apenas a comercialização de protetores solares, mas também a necessidade de estudos mais complexos acerca de sua atuação, como forma de garantir que estes sejam amplamente seguros para consumo. Nesse contexto, esse trabalho reuniu os efeitos registrados do uso da benzofenona-3 em estudos *in vitro* e *in vivo* com o objetivo de discutir, sucintamente, sobre seu uso seguro. As principais evidências encontradas demonstraram que características, como baixa solubilidade em água e potencial de bioacumulação possibilitam que, após a aplicação, esse filtro solar continue agindo em demais sistemas. Dentre os principais efeitos registrados, destacam-se os estrogênicos, que possuem impacto direto na reprodução de espécies e capacidade de embranquecimento de corais. A recorrência desses efeitos, em vários ensaios realizados em diversos períodos e localidades distintos, sugerem precaução para seu uso.

Os efeitos causados pela benzofenona-3 não devem ser ignorados, o que reforça a necessidade de contínuos investimentos no campo de Pesquisa e Desenvolvimento de novos filtros UV para de alternativas viáveis que garantam proteção solar e, ao mesmo tempo, que oferecem segurança em seu uso.

REFERÊNCIAS

1. AMARAL, J. Células MCF-7 como modelo 3D no estudo de câncer de mama humano. **Tese (Doutorado em Ciências), Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo**. São Paulo, p. 1-44. 2010.
2. ARROYO, M. et al. Citocromo P450 aromatase e a formação de estrógeno a nível celular no aparelho reprodutor dos machos. **VII Simpósio de Ciência da UNESP – Dracena**. Dracena, out. 2011.
3. BAKER, A. Zooxanthellae. **Encyclopedia of Modern Coral Reefs**, 2011.
4. BLAIR, R. et al. The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: structural diversity of ligands. **Toxicological Sciences**, v. 54, p. 138-153, 2000.
5. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC Nº 600, DE 9 DE FEVEREIRO DE 2022. Dispõe sobre a lista de filtros ultravioletas permitidos para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfume e internaliza a Resolução GMC MERCOSUL nº 44/2015, alterada pela Resolução GMC MERCOSUL nº 14/2021. Diário Oficial da União, 9 fev. 2022. Disponível em:

- http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6391620/RDC_600_2022_.pdf/f3c5718c-d16b-45b2-8ac6-b4ea8597d891.
6. CALAFAT, A. Concentrations of the Sunscreen Agent Benzophenone-3 in Residents of the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. **Environmental Health Perspectives**, v. 16, n. 7, p. 893-897, jul. 2008.
 7. Câncer. **Organização Pan-Americana de Saúde**, 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer#:~:text=Os%20tipos%20de%20c%C3%A2ncer%20mais,1%2C8%20milh%C3%A3o%20de%20casos>.
 8. Câncer de Pele. **Ministério da Saúde** [s. d.]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/cancer-de-pele>,
 9. Câncer da Pele. **Sociedade Brasileira de Dermatologia**, 2021. Disponível em: <https://www.sbd.org.br/doencas/cancer-da-pele/>.
 10. Câncer de pele: saiba como prevenir, diagnosticar e tratar. **Instituto Nacional de Câncer**, 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/noticias/cancer-de-pele-saiba-como-prevenir-diagnosticar-e-tratar#:~:text=Al%C3%A9m%20da%20exposi%C3%A7%C3%A3o%20prolongada%20e,fazer%20tratamento%20com%20medicamentos%20imunossuppressores>.
 11. CANEDO, V. Bioacumulação da benzofenona-3 e seus efeitos a nível sistêmico: Uma revisão bibliográfica. **Centro de Pós-Graduação Oswaldo Cruz**, [s. d.].
 12. CANTRELL, A. et al. Photochemical and photophysical Properties of sunscreens. **Comprehensive Series in Photosciences**, v. 3, p. 504-505, 2001.
 13. COUTEAU, C. et al. Study of the photostability of 18 sunscreens in creams by measuring the SPF in vitro. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 44, n. 1, p. 270-273, 6 feb, 2007.
 14. CUCARRO, A. et al. UV-filter in marine environments: a review of research trends, meta-analysis, and ecotoxicological impacts of 4-methylbenzylidene-camphor and benzophenone-3 on marine invertebrate communities. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 29, 19 jul. 2022.

15. D'ORAZIO, J. et al. UV Radiation and the Skin. **International Journal of Molecular Sciences**, 7 jun. 2013.
16. DELGADO, B. LOPEZ-OJEDA, W. Estrogen. **National Library of Medicine Bookshelf**, 28 jun. 2022.
17. DESDREN, D. What to know about the health benefits of sunlight. **Medical News Today**, 2020. Disponível em: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/benefits-of-sunlight#:~:text=Being%20in%20the%20sun%20generally,well%2Dbeing%20and%20improving%20mood.>
18. DONAVARO, R. et al. Sunscreens Cause Coral Bleaching by Promoting Viral Infections. **Environmental Health Perspectives**, v. 116, n. 4, p. 441-447, abr. 2008.
19. DONAVARO, R. CORINALDESI, C. Sunscreen products increase virus production through prophage induction in marine bacterioplankton. **Microbial Ecology**, v. 45, n. 2, p. 109-118, 2 fev. 2003.
20. DOWNS, C. Toxicopathological Effects of the Sunscreen UV Filter, Oxybenzone (Benzophenone-3), on Coral Planulae and Cultured Primary Cells and Its Environmental Contamination in Hawaii and the U.S. Virgin Islands. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, vol. 70, p. 265-288, 20 out. 2015.
21. GHAZIPURA, M. et al. Exposure to benzophenone-3 and reproductive toxicity: A systematic review of human and animal studies. **Reproductive Toxicology**, v. 73, p. 175-183, 24 ago. 2017.
22. HAYDEN, C. et al. Systemic absorption of sunscreen after topical application. **The Lancet**, v. 350, n. 9081, p. 863-864, 20 set. 1997.
23. HE, T. et al. Comparative toxicities of four benzophenone ultraviolet filters to two life stages of two coral species. **Science of the Total Environment**, w. 651, p. 2391-2399, 11 oct. 2018.
24. HENEWEER, M. et al. Additive estrogenic effects of mixtures of frequently used UV filters on pS2-gene transcription in MCF-7 cells. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 208, p. 170-177, 23 mar. 2005.
25. INCA estima 704 mil casos de câncer por ano no Brasil até 2025. **Instituto Nacional de Câncer**, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt->


[br/assuntos/noticias/2022/inca-estima-704-mil-casos-de-cancer-por-ano-no-brasil-ate-2025](https://br.assuntos/noticias/2022/inca-estima-704-mil-casos-de-cancer-por-ano-no-brasil-ate-2025).

26. KANG, H. et al. Urinary benzophenone concentrations and their association with demographic factors in a South Korean population. **Environmental Research**, v. 149, p. 1-7, 6 mai. 2006.
27. KIM, S. et al. Effects of benzophenone-3 exposure on endocrine disruption and reproduction of Japanese medaka (*Oryzias latipes*) - A two generation exposure study. **Aquatic Toxicology**, v. 155, p. 244-252, oct. 2014.
28. KIM, S. CHOI, K. 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, 14 jun. 2014.
29. KENT, S. et al. Effect of sunlight exposure on cognitive function among depressed and non-depressed participants: a REGARDS cross-sectional study. **Environ Health**, v. 8 n. 34, 28 jul. 2009.
30. KO, A. et al. The Association Between Urinary Benzophenone Concentrations and Personal Care Products Use in Korean Adults. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 70, p. 640-646, 1 dez. 2015.
31. KUNISUE, T. et al. Urinary Concentrations of Benzophenone-type UV Filters in U.S. Women and Their Association with Endometriosis. **Environmental Science & Technology**, v. 46, p. 4624-4632, 2012.
32. LEE, H. et al. Functions and physiological roles of two types of estrogen receptors, ER α and ER β , identified by estrogen receptor knockout mouse. **Laboratory Animal Research**, v. 28. p. 71-76, jun. 2012.
33. LEE, S. et al. Toxicity of benzophenone-3 and its biodegradation in a freshwater microalga *Scenedesmus obliquus*. **Journal of Hazardous Materials**, v. 389, 20 jan. 2020.
34. MICHELMORE, C. et al. Occurrence and distribution of UV-filters and other anthropogenic contaminants in coastal surface water, sediment, and coral tissue from Hawaii. **Science of the Total Environment**, v. 670, p. 398-410, 31 mar. 2019.
35. MILLER, D. et al. Estrogenic activity of phenolic additives determined by an in vitro yeast bioassay. **Environmental Health Perspectives**, v. 109, p. 133-138, fev. 2001

36. MOULITE, M. Hawaii bans sunscreens that harm coral reefs. **CNN HEALTH**, 2018.
37. NASCIMENTO, L. et al. Fotoprotetores Orgânicos: Pesquisa, Inovação e a Importância da Síntese Orgânica. **Revista Virtual de Química**, v. 6, n. 2, p. 190-223, 18 dez. 2013.
38. OKEREKE, C. Safety evaluation of benzophenone-3 after dermal administration in rats. **Toxicology Letters**, v. 80, n. 1-3, p. 61-67, out 1995.
39. Over-the-Counter Monograph M020: Sunscreen Drug Products for Over-the-Counter Human Use. **U.S. Food and Drug Administration**, 2021. Disponível em: https://dps-admin.fda.gov/omuf/omuf/sites/omuf/files/primary-documents/2022-09/Final%20Administrative%20Order%20OTC000006_M020-Sunscreen%20Drug%20Products%20for%20OTC%20Human%20Use.pdf.
40. PATERINI, I. et al. Estrogen Receptors Alpha (ER α) and Beta (ER β): Subtype-Selective Ligands and Clinical Potential. **Steroids**, v. 90, 15 nov. 2014.
41. PHILIPPAT, C. et al. Exposure to Phthalates and Phenols during Pregnancy and Offspring Size at Birth. **Environmental Health Perspectives**, v. 120, n. 3, p. 464-470, 1 mar. 2012.
42. Radiation: Ultraviolet (UV) radiation. **World Health Organization**, 2016.
43. ROSSI, B. Avaliação de Fotoprotetores Disponíveis no Mercado. **Tese, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo**, São Paulo, 2018.
44. SCHLUMPF, M. In Vitro and in Vivo Estrogenicity of UV Screens. **Environmental Health Perspectives**, v. 109, n. 3, p. 239-244, mar. 2001.
45. SCHREUS, R. et al. Estrogenic activity of UV filters determined by an in vitro reporter gene assay and an in vivo transgenic zebrafish assay. **Archives of Toxicology**, v. 76. p. 257-261, 24 abr. 2002
46. SILVA, V. MENDES, M. Endometriose: uma patologia ainda desconhecida. **UFRPE**, 2023.
47. STACK, G. et al. Structure and function of the pS2 gene and estrogen receptor in human breast cancer cells. **Cancer Treatment and Research**, vol. 40 p. 185-206, 1988.

48. SULLIVAN, C. YILMAZ, O. Vitellogenesis and Yolk Proteins, Fish. **Encyclopedia of Reproduction**, v. 6, p. 266-277, 2018.
49. Sun and Skin: The dark side of sun exposure. **News in Health**, 2014. Disponível em: <https://newsinhealth.nih.gov/2014/07/sun-skin>.
50. SUZUKI, T. et al. Estrogenic and antiandrogenic activities of 17 benzophenone derivatives used as UV stabilizers and sunscreens. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 203, n. 1, p. 9-17, 15 fev. 2005.
51. TANG, R. et al. Associations of prenatal exposure to phenols with birth outcomes. **Environmental Pollution**, v. 178, p. 115-120, jul. 2013.
52. THOMAS, J. Sex Change in Fish. **Encyclopedia of Reproduction**, v. 6, p. 192-197, 2018.
53. WANG, S. et al. Safety of Oxobenzone: Putting Numbers Into Perspective. **Archives of Dermatological Research**, v. 147, n. 7, p. 865-866, jul. 2011.
54. WEYNBERG, K. Viruses in Marine Ecosystems: From Open Waters to Coral Reefs. **Advances in Virus Research**, v. 101, p. 1-38, 2018.
55. What is coral bleaching and why should you care? **Coral Reef Alliance**, 2023. Disponível em: https://coral.org/en/blog/what-is-coral-bleaching-and-why-should-you-care/?gclid=CjwKCAjwov6hBhBsEiwAvrvN6B5MloUq5J3wdAgqo4GLXPy2SgzaY9sdlsqfcvetCZ9fDuay9netvhoCJeYQAvD_BwE.
56. WNUK, W. et al. Benzophenone-3, a chemical UV-filter in cosmetics: is it really safe for children and pregnant women? **Postepy Dermatol Alergol**, v. 39, n. 1, p. 26-33, 21 fev. 2021.
57. WOLFF, M. et al. Prenatal Phenol and Phthalate Exposures and Birth Outcomes. **Environmental Health Perspectives**, v. 116, n. 8, p. 1092-1097, ago. 2008.
58. XU, M. et al. Effects of Low Concentration Benzophenone-3 Exposure on the Sex Ratio and Offspring Development of Zebrafish (Danio rerio). **Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 106, p. 740-746, 12 mar. 2021.


Assinatura do Aluno


Assinatura do Orientador