

A GESTAÇÃO E OS DISRUPTORES ENDÓCRINOS EM COSMÉTICOS

PREGNANCY AND ENDOCRINE-DISRUPTING CHEMICALS IN COSMETICS

LUCAS PORTILHO^{1*}, HERMANO PACHECO²

1. Farmacêutico do Departamento de Pesquisa e Desenvolvimento da Consulfarma Assessoria Farmacêutica e docente do Instituto IPupo de Educação;

2. Farmacêutico do Departamento de Pesquisa e Desenvolvimento da Consulfarma Assessoria Farmacêutica.

Rua Carolina Florence, 1288, Campinas, São Paulo, Brasil. CEP: 13073-076. lucas.portilho@ipupo.com.br

Recebido em 19/08/2016. Aceito para publicação em 19/10/2016

RESUMO

Alguns ingredientes de cosméticos podem atravessar a barreira cutânea e alcançar o sistema circulatório. Eles são alvos de pesquisas que investigam possíveis atividades hormonais. Nos últimos anos existem evidências de que estamos expostos a uma grande variedade de substâncias que exercem alguma atividade endócrina, classificadas como agentes químicos disruptores endócrinos ou EDC's (*Endocrine-Disrupting Chemicals*). O uso de cosméticos é muito mais comum em mulheres que em homens e a gravidez é um período de vulnerabilidade para o desenvolvimento do feto, devido ao seu metabolismo imaturo. O feto em desenvolvimento apresenta alto risco de ser alvo de efeitos adversos devido a modulações endócrinas e por esse motivo é importante o estudo da segurança dos ingredientes de formulações cosméticas. Entre os EDC's estão os parabenos, ftalatos, triclosan e alguns filtros solares orgânicos, todos amplamente utilizados em formulações cosméticas ou em suas embalagens. Investigações em gestantes e lactantes demonstraram que alguns EDC's são encontrados na placenta, mamas e leite. Alertas de profissionais de saúde são essenciais para que gestantes tenham as informações corretas sobre a prevenção da exposição excessiva a agentes considerados prejudiciais à saúde ou que são investigados com essas suspeitas.

PALAVRAS-CHAVE: Cosméticos, gestação, risco, mulheres, exposição.

ABSTRACT

Some cosmetic ingredients can cross the skin barrier and reach the circulatory system. They are targets of studies investigating possible hormonal activities. Over the last few years there are evidences that we are exposed to a large variety of substances which have endocrine activity, classified as endocrine disrupting chemicals (EDC's). The use of cosmetics is much more prevalent in women than in men and pregnancy is a vulnerable period for the fetus development, because of its immature metabolism. The developing fetus has a high risk of being target of adverse effects due to endocrine modulations, and for this, the study of ingredients in cosmetic formulations is important. Among the EDC's are the parabens, phthalates, triclosan and some organic sunscreens, all widely used in cosmetic formulations or in its

package. Investigations in pregnant and lactating women have shown that some EDC's are found in the placenta, breasts and milk. Alerts from health professionals are essential to pregnant women have the correct information on the prevention of excessive exposure to agents considered harmful to health or that are investigated with those suspicions.

KEYWORDS: Cosmetics, pregnancy, risk, women, exposure.

1. INTRODUÇÃO

Na Europa o *European Union Cosmetics Directive* define um produto cosmético ou um produto de *personal care* como sendo qualquer substância ou mistura com intenção de ser aplicada em partes externas do corpo humano (epiderme, cabelo, unhas, lábios e partes externas de órgãos genitais) ou na cavidade oral, para limpar, perfumar, modificar a aparência, proteger e corrigir odores. Os ingredientes de muitos cosméticos podem atravessar a barreira cutânea e alcançar o sistema circulatório. A exposição também pode ocorrer na membrana de mucosas, por ingestão com o uso de batons e por inalação com o uso de aerossóis^{1,2}.

Muitos componentes utilizados como preservantes de cosméticos são alvos de pesquisas que investigam possíveis atividades hormonais³. Algumas delas demonstraram que a placenta foi um tecido alvo de um desses preservantes podendo afetar o desenvolvimento e crescimento fetal⁴.

Alguns compostos químicos utilizados em embalagens de diversos produtos de *personal care* e solventes de perfumes também são investigados por serem associados com problemas de saúde como infertilidade e alguns cientistas argumentam falta de comprovação de segurança^{5,6}.

Muitos filtros solares orgânicos também são amplamente estudados por serem utilizados em diversos tipos de cosméticos. Diversas classes desses componentes são classificados como agentes capazes de interagir com receptores hormonais e apresentar atividade estrogênica ou anti-androgênica^{7,8,9}.

O feto em desenvolvimento apresenta alto risco de ser

alvo de efeitos adversos devido a modulações endócrinas e por esse motivo é importante o estudo da segurança de ingredientes presentes em formulações cosméticas em mulheres em período gestacional¹⁰. Alertas de profissionais de saúde que acompanham gestantes são essenciais para que elas tenham as informações corretas sobre a prevenção da exposição excessiva a agentes considerados prejudiciais à saúde ou que são investigados com essas suspeitas. As gestantes cientes dos possíveis riscos de alguns componentes demonstram desenvolver hábitos mais saudáveis, tanto na alimentação quanto no uso de cosméticos considerados mais naturais e seguros¹.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa eletrônica da literatura utilizando a base de dados MEDLINE. Utilizaram-se os seguintes termos de procura: *cosmetics, pregnancy, risk, women, exposure*. Os critérios de inclusão foram artigos investigando a atividade endócrina, a presença e o acúmulo de componentes de formulações cosméticas em modelos animais e no corpo de gestantes e os seus possíveis riscos no desenvolvimento fetal. Os componentes investigados foram os parabenos, ftalatos, triclosan e diversos filtros solares orgânicos. Os artigos selecionados foram analisados de modo a confirmar se os mesmos preenchiam os critérios descritos acima e caso houvesse discordância entre os avaliadores sobre os critérios de inclusão e exclusão, era feita uma discussão específica sobre o artigo em questão até um consenso final.

3. DISCUSSÃO

Disruptores Endócrinos (EDC's)

Nos últimos anos foi evidenciado que estamos expostos a uma grande variedade de produtos que exercem alguma atividade endócrina. Esses produtos são classificados como agentes químicos disruptores endócrinos ou EDC's (*Endocrine-Disrupting Chemicals*) e as gestantes são uma preocupação em particular devido à vulnerabilidade do feto que pode ter sua saúde afetada por toda vida. Entre os EDC's estão os fenóis, ftalatos, parabenos, triclosan, benzofenona-3 e outros filtros solares. Todos amplamente utilizados em formulações cosméticas ou em suas embalagens¹¹.

A disruptura endócrina é a habilidade de agentes químicos interferirem na *performance* do sistema endócrino e tem potencial de afetar de forma adversa o desenvolvimento normal, a reprodução e as funções gerais do corpo influenciados por hormônios. Um EDC pode atuar por diversos mecanismos como a interação com tecidos alvos via receptores e afetar a secreção hormonal ou o tempo de meia-vida biológico. Há algum tempo existe a percepção da sociedade a respeito da ameaça dos EDC's à natureza

e à vida humana. Alguns exemplos são a redução da fertilidade de algumas espécies e anormalidades reprodutivas de peixes, répteis, aves e mamíferos que residem em áreas poluídas. Nos últimos anos muitos estudos investigaram se componentes de produtos de *personal care* e cosméticos exibem atividade disruptora endócrina e se essa atividade afeta os consumidores desses produtos¹².

O uso de produtos de *personal care* é uma importante fonte de exposição aos EDC's e uma investigação conduzida por Philippat *et al.* (2015)¹³ avaliou o uso desses produtos e a concentração urinária de alguns metabólitos de fenóis e ftalatos em adultos e crianças. Os resultados demonstraram uma maior concentração de benzofenona-3 (filtro solar) e parabenos (preservante) nos adultos. Nas crianças avaliadas foi maior as concentrações de mono-n-butil ftalatos e mono-isobutil ftalatos (plastificantes usualmente utilizados em diversos produtos). Não houve diferença entre adultos e crianças para os outros compostos. Nos adultos o uso de produtos de *personal care* foi positivamente associado com as concentrações de metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno e dietil ftalato encontradas na urina. Entre as crianças o uso de alguns produtos específicos como sabonete líquido, produtos capilares e fotoprotetores foram positivamente associados com alguns metabólitos de fenóis e ftalatos encontrados na urina. Esses resultados aumentam as evidências de que o uso de cosméticos é uma importante fonte de exposição a EDC's¹³.

Os estrogênos possuem atividades importantes no equilíbrio saúde-doença e contaminantes ambientais interagindo com receptores estrogênicos, os xenoestrogênos, podem exercer atividades similares causando uma ruptura de funções do sistema endócrino. Esses xenoestrogênos estão presentes, virtualmente, em todos os lugares, sendo que os cosméticos são uma importante fonte de exposição, particularmente perigosa durante alguns períodos críticos de desenvolvimento como o intrauterino e a puberdade¹⁴.

As gestantes são particularmente vulneráveis aos riscos potenciais dos EDCs. O uso de cosméticos é muito mais comum em mulheres que em homens e a gravidez é um período de vulnerabilidade para o desenvolvimento do feto, devido ao seu metabolismo imaturo¹.

Parabenos

Os parabenos são agentes antimicrobianos de amplo espectro utilizados em diversos produtos, incluindo os de cuidado pessoal, cosméticos e alimentos. Recentemente a preocupação relacionada à ampla utilização desses agentes tem aumentado devido aos riscos associados com seus efeitos disruptores endócrinos³.

Quimicamente, em termos estruturais, os parabenos são ésteres do ácido 4-hidroxibenzóico ou ácido para-hidroxibenzóico com substituintes alquila variando entre os

grupos metil a butil ou benzil. Em termos de nomenclatura podem ser classificados em metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, isopropilparabeno, butilparabeno, isobutilparabeno e benzilparabeno. Atualmente o metilparabeno e o butilparabeno são os mais utilizados de forma associada¹⁵.

Os disruptores endócrinos ou EDC's (*Endocrine-Disrupting Compound*) são compostos exógenos que interferem com a síntese, transporte, ligação, ação ou eliminação de hormônios naturais do corpo humano. A exposição humana se dá via absorção cutânea ou ingestão de produtos contendo parabenos e existe uma compreensão ainda limitada da toxicocinética. Os parabenos são primariamente metabolizados em ácido para-hidroxibenzoico e posteriormente em conjugados glicuronídeos e sulfatos que são excretados na urina¹⁶.

Quando absorvidos pela pele podem ser metabolizados incompletamente e encontrados na urina, sêrum, plasma seminal e células de tumores de mama¹⁶. Os estudos demonstrando que os parabenos, em especial o metilparabeno, podem ser encontrados intactos na mama humana aumentaram a preocupação sobre a segurança, levantando a suspeita de que poderiam ser substâncias com atividade carcinogênica¹⁷.

É limitado o número de estudos avaliando a exposição humana aos parabenos¹⁶. Um estudo na população dos Estados Unidos demonstrou que adolescentes e mulheres adultas apresentam concentração maior de parabenos que homens adultos em avaliação de amostras de urina. Isso indica que o uso de cosméticos é uma das maiores vias de exposição¹⁸. Diferentes ingredientes interagindo nas formulações de cosméticos podem aumentar a captação de parabenos e de outros compostos^{16,19}. Mesmo com estudos demonstrando sua potencial atividade estrogênica ocorrem debates com relação à segurança e potencial risco de câncer com a utilização de produtos contendo parabenos²⁰.

O butilparabeno apresenta propriedades estrogênicas e antiandrogênicas e é conhecido por reduzir a contagem de esperma em ratos com exposição perinatal. Boberg *et al.* (2016)²¹ investigaram os efeitos endócrinos da sua exposição em ratas no período gestacional. Os filhotes apresentaram redução da distância anogenital e nas fêmeas, quando em pré-puberdade, redução do peso dos ovários e anormalidade do crescimento das glândulas mamárias. Os machos, quando em pré-puberdade, apresentaram redução da contagem de esperma e da expressão testicular da aromatase, alterações histológicas e do peso da próstata²¹.

É bem documentado que a exposição aos parabenos causam diversas alterações reprodutivas em modelos animais e que os humanos podem ser expostos através da absorção cutânea. Janjua *et al.* (2008)²² investigaram 26 voluntários saudáveis, caucasianos do sexo masculino que receberam a aplicação de 2 mg/cm² de um creme base contendo 2% de butilparabeno aplicado diariamente em

todo o corpo. Após 2 semanas houve aumento da excreção de butilparabeno na urina com picos após 8-12h da aplicação, demonstrando que é absorvido, podendo contribuir para efeitos adversos à saúde²².

Diversos estudos de biomonitoramento ao redor do mundo confirmam que a exposição humana aos parabenos é muito difundida e mais prevalente e substancial em mulheres do que em homens e crianças^{3,18,23}.

Kang *et al.* (2016)³ analisaram amostras de urinas de 2.541 voluntários de ambos os sexos e diferentes idades e determinaram as concentrações de metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno e butilparabeno. A taxa de detecção e a concentração média geométrica na população em geral segue a seguinte ordem: metilparabeno (97.7%; 116ng/mL) > etilparabeno (97.2%; 24.7ng/mL) > propilparabeno (96.7%; 11.0ng/mL) > butilparabeno (83.5%; 1.13ng/mL). O metilparabeno e o etilparabeno compunham mais de 90% da concentração de parabenos encontrados na urina. As análises estatísticas demonstraram que a mudança proporcional em adultos de metilparabeno, propilparabeno e butilparabeno foi 2.67-6.13 vezes mais alta nos voluntários do sexo feminino. Em crianças e adolescentes a mudança proporcional de butilparabeno e propilparabeno foi 1.44-1.69 vezes mais alta nos voluntários do sexo feminino³.

Tahan *et al.* (2016)²⁰ determinaram as concentrações séricas do metilparabeno e propilparabeno relacionadas com a aplicação de batom. Na primeira fase desse estudo as voluntárias utilizaram produtos contendo parabenos de acordo com suas rotinas e na segunda fase elas fizeram o uso adicional de um batom contendo 0,35% de metilparabeno e propilparabeno durante 5 dias. Em uma terceira fase as voluntárias interromperam o uso do batom por 5 dias. Os resultados demonstraram a existência de uma diferença significativa na concentração sérica de parabenos entre as mulheres utilizando o batom na segunda fase em comparação com a não utilização desse cosmético²⁰.

Picke *et al.* (2015)²³ reportaram a exposição real aos parabenos de uma população de gestantes de uma metrópole dos Estados Unidos. A investigação foi realizada utilizando amostras de urina coletadas de 181 gestantes entre o segundo e terceiro mês de gravidez e amostras de 38 cordões umbilicais coletados no momento do nascimento. O metilparabeno foi encontrado em 100% das mostras de urina, o etilparabeno em 73.5%, o propilparabeno em 100%, o butilparabeno em 66.3% e o benzilparabeno 0.0% com concentrações médias de 279, 1.44, 75.3, 0.39 e <0.02µg/L respectivamente. As concentrações de metilparabeno e propilparabeno foram respectivamente 4.4 e 8.7 vezes mais altas que as reportadas na população geral dos Estados Unidos. Listados na ordem prévia, os 5 parabenos foram detectados em 97.4, 94.7, 47.4, 47.4 e 44.7% do plasma dos cordões umbilicais em uma concentração média total de 25.0, 0.36, <0.27, <0.09 e <0.10µg/L respectivamente. Este foi o primeiro estudo que reportou a

ocorrência de parabenos no cordão umbilical humano, reforçando a exposição materna²³.

Ftalatos

Os ftalatos são compostos químicos amplamente utilizados na fabricação de materiais de construção, automóveis, roupas, brinquedos e embalagens na indústria farmacêutica, cosmética e de alimentos. Mesmo apresentando um curto tempo de meia-vida em humanos, os ftalatos têm sido associados com problemas de saúde como infertilidade, disgenesia testicular, obesidade, asma, alergias, leiomiomas e câncer de mama⁵. Podem produzir efeitos disruptores endócrinos em roedores, causando potencial toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento²⁴.

Em gestantes, a exposição aos ftalatos tem sido significativamente associada com a redução do tempo de gravidez, causando partos prematuros^{25,26}. Por exibirem ação anti-androgênica, em gestações de meninos tem sido associada com efeitos prejudiciais ao desenvolvimento do sistema reprodutor masculino, incluindo a redução do tamanho do pênis, criptorquidia e diminuição da distância anogenital, e esses resultados são condizentes com os previamente reportados em testes com modelos animais em que ocorreu a síndrome da virilização incompleta nos roedores expostos em período pré-natal^{27,28}.

Koo e Lee (2004)²⁹ foram os primeiros a reportarem os níveis de dietil-hexil-ftalato (DEHP), dietil-ftalatos (DEP), dibutil-ftalato (DBP) e butil-benzil-ftalato (BBP) em 102 marcas de produtos de *personal care* incluindo esmaltes, perfumes e desodorantes. Os resultados sugeriram que a exposição pelos produtos testados é relativamente pequena, entretanto os níveis totais de exposição por diversas fontes pode ser maior²⁹.

Em perfumes, os ftalatos são normalmente utilizados como agentes solventes e fixadores. Alguns foram proibidos na Europa, mas mesmo assim são encontrados em perfumes. Al-Saleh e Elkhatib (2015)⁶ realizaram uma análise em 47 marcas internacionais de perfumes e detectaram concentrações mais altas que previamente reportadas por outros estudos e permitidas pela legislação da União Europeia. Os pesquisadores concluíram que os resultados são alarmantes e definitivamente devem ser trazidos para a atenção de agências reguladoras da saúde, pois muitos cientistas e ativistas ambientais argumentam que eles são EDC's e não apresentam segurança comprovada para nenhum uso, incluindo o uso em cosméticos⁶.

Os ftalatos atravessam a placenta resultando na exposição do feto, sendo encontrados no fluido amniótico e leite materno. Sharma *et al.* (2014)³⁰ realizaram um estudo no Canadá em que 23 gestantes e 11 clínicos foram entrevistados sobre a presença de ftalatos em produtos industrializados e os seus riscos potenciais à saúde. As gestantes demonstraram ter a necessidade de saber dos riscos da utilização de produtos que contém ftalatos, mesmo que esse risco seja pequeno. No casos dos cosméticos também

há a coexistência com os parabenos. O aumento das pesquisas sobre os riscos dos ftalatos na gravidez e o desejo de informações por parte das gestantes reforça a necessidade de estratégias no contínuo desenvolvimento dos profissionais que as assistem³⁰.

Ashley *et al.* (2015)³¹ enfatizaram que gestantes se sentem mais confiantes em receberem informações de fontes consideradas fortes, como profissionais da saúde, entretanto as barreiras para acessá-los faz com que elas passem a consultar fontes consideradas fracas como a mídia ou amigos, mesmo estando conscientes da fragilidade inerentes às informações³¹.

Triclosan

O triclosan é um agente antimicrobiano de amplo espectro⁴ comumente utilizado em cosméticos como cremes dentais, enxaguatórios bucais, sabonetes, desodorantes, géis, loções e produtos para limpeza da pele³². É altamente lipossolúvel, rapidamente absorvido pelos intestinos e atinge concentração plasmática máxima em 1h a 3h e meia-vida plasmática em 21h³³. Análises de sua estrutura química implicam a possibilidade de ter propriedades relacionadas a diversos compostos tóxicos como bifenil policlorados, difenil éteres polibromados, bisfenol A e dioxinas. A repetida exposição dérmica e em mucosas de produtos contendo triclosan pode levar a absorção e circulação sistêmica crônica em humanos³⁴.

É considerado um EDC, entretanto seus efeitos potenciais na função endócrina da placenta não são claros, e foram investigados por Feng *et al.* (2016)⁴ em ratas tratadas com diferentes doses de triclosan. De todos os tecidos analisados, uma maior bioacumulação foi encontrada na placenta. Houve redução do peso uterino e ocorrência de aborto nas ratas tratadas com doses elevadas, além da diminuição dos níveis séricos de progesterona, estradiol, testosterona, gonadotrofina coriônica humana e prolactina. As análises também demonstraram um significativo aumento dos níveis de mRNA para enzimas do metabolismo placentário, incluindo UDP-glucuronosiltransferase 1A1, sulfotransferase de estrogênio 1E1, esteróide 5 α -redutase 1 e esteróide 5 α -redutase 2. Os níveis de expressão transcricional dos receptores de progesterona, estrogênio e androgênio foram regulados positivamente. Unindo todos esses resultados, os pesquisadores concluíram que a placenta foi um tecido alvo do triclosan que alterou a produção e circulação de hormônios podendo consequentemente afetar o desenvolvimento e crescimento fetal⁴.

Quase todas as pesquisas avaliando seu potencial risco à saúde humana utilizam modelos animais, mas os resultados nem sempre são aplicados a humanos³². Porém, mesmo que uma parcela dessas investigações tenha sido inconsistente, algumas identificaram efeitos androgênicos e nos hormônios tireoidianos devido a exposição ao triclosan^{35,36,37,38}. Outros estudos constataram outros efeitos

potenciais, como disfunção endócrina^{39,40}, dermatite de contato e irritação cutânea^{41,42}.

Diversos estudos mensuraram a variabilidade temporal da exposição ao triclosan em diversas populações incluindo homens, crianças e gestantes^{32,43,44,45,46,47}. A fonte da exposição ao triclosan em gestantes é limitada e Meeker *et al.* (2013)⁴⁴ reportaram uma associação positiva com uso de alguns produtos cosméticos como sabonete líquido e um produto capilar⁴⁴. Em outro estudo Weiss *et al.* (2015)³² analisaram amostras de urina de 80 gestantes saudáveis em 5 visitas durante as gestações e após o parto, correlacionando com os produtos utilizados por elas. O triclosan foi detectado em 87% das amostras de urina e as concentrações foram significativamente maiores nas amostras coletadas antes das 16h, correlacionando com o uso de determinados produtos³². Arbuckle *et al.* (2015)⁴⁸ também mensuraram as concentrações de triclosan em 1.890 amostras de urina de gestantes no primeiro trimestre de gravidez. Sua forma conjugada foi identificada em 99% e sua forma livre em 80% das amostras. Os resultados ainda constataram que as concentrações significativamente mais elevadas de triclosan foram detectadas em mulheres com mais 25 anos de idade, alta renda domiciliar e alto nível de educação⁴⁸.

Filtros solares

Os filtros solares orgânicos são agentes químicos capazes de absorverem a radiação UVA (400 a 320 nm) e/ou UVB (320 a 280 nm), por isso são utilizados em fotoprotetores e em diversos cosméticos como loções, cremes, batons e produtos capilares também para prologar a estabilidade da formulação. Estudos indicam que alguns filtros solares orgânicos podem atuar como disruptores endócrinos. Foram constatadas a atividade estrogênica do 3-benzilideno cânfora, benzofenona-2, homosalato, benzofenona-1, octil metoxicinamato, 2-etilhexil 4-dimetilaminobenzoato, 3-4-metil-benzilideno cânfora e benzofenona-3^{7,8,9}.

Janjua *et al.* (2004)⁴⁹ investigaram se 3 filtros solares (benzofenona-3, octil metoxicinamato e 3-4-metil-benzilideno cânfora) são absorvidos após aplicação tópica e influenciam hormônios reprodutivos. Durante 2 semanas 32 voluntários saudáveis (15 homens jovens e 17 mulheres pós-menopausadas) aplicaram em todo corpo um creme base na 1ª semana e o mesmo contendo 10% de cada filtro na 2ª semana. Todos os filtros solares foram detectados na urina e o hormônio foliculo estimulante e o luteinizante não foram alterados, porém pequenas diferenças nos níveis de testosterona foram observados na 2ª semana⁴⁹.

Em investigação de Rodríguez-Gómez *et al.*, (2015)⁵⁰ a presença de filtros solares benzofenona também foi detectada no leite materno de amostras coletadas de voluntárias lactantes⁵⁰. Filtros solares da família benzofenona são amplamente utilizados em cosméticos e Kerdivel *et al.*

(2013)⁵¹ avaliaram o potencial desses compostos em diversas respostas biológicas induzidas por estrógenos demonstrando que as diferenças na estrutura química influenciam a atividade dessas respostas⁵¹.

Jiménez-Díaz *et al.* (2013)⁵² investigaram a presença de 6 filtros solares na placenta humana (benzil salicilato, fenil salicilato, octil salicilato, homosalato, 3-4-metil-benzilideno cânfora e 3-benzilideno cânfora). Também investigaram as interações desses compostos com os receptores humanos de estrogênio alfa (hER α) e androgênio (hAR). Todos os compostos, exceto benzil salicilato e octil salicilato demonstraram atividade estrogênica. Os derivados livres de salicilato e cânfora não foram detectados nas amostras de placentas analisadas mas as atividades estrogênicas e anti-androgênicas suportam a classificação como disruptores endócrinos⁵².

4. CONCLUSÃO

É reconhecido que os produtos de *personal care* e cosméticos contêm um grande número de substâncias potencialmente prejudiciais, incluindo agentes antimicrobianos como parabenos e triclosan, solventes e plastificantes e filtros solares, todos considerados EDC's por interagirem com receptores hormonais quando absorvidos pela pele e/ou mucosas e atingirem a circulação sanguínea. Alguns são encontrados em mulheres numa concentração muito maior que em homens, em amostras de urinas. Avaliações em gestantes e lactantes demonstraram que alguns são encontrados na placenta, mamas e leite materno e por isso existe a necessidade de maiores avaliações de segurança.

As mulheres quando em fase de gestação e amamentação demonstram uma mudança comportamental relacionada ao uso de cosméticos devido à preocupação com a saúde e o desenvolvimento do feto. Com base na maioria das vezes em informações consideradas de fontes fracas, como a mídia, essas mulheres demonstram desenvolver hábitos mais saudáveis, tanto na alimentação quanto no uso de cosméticos considerados mais naturais e seguros.

Ashley *et al.* (2015)³¹ enfatizaram que as gestantes se sentem mais confiantes em receberem informações de fontes consideradas fortes, como profissionais da saúde, entretanto as muitas barreiras para acessá-los faz com que elas passem a consultar fontes consideradas fracas como a mídia ou amigos, mesmo estando conscientes da fragilidade inerente às informações. As fontes consideradas mais fortes são os profissionais de saúde, o governo e os fabricantes dos produtos. As fontes consideradas como intermediárias a fracas seguem a sequência: aulas pré-natais, familiares, amigos, internet, televisão, livros e revistas.

Em alguns países europeus as autoridades de saúde informam as mulheres sobre a exposição química resultante do uso de cosméticos durante a gravidez e lactação. Para evitar o uso desnecessário ou potencialmente perigoso é recomendado a redução do uso desses produtos ou a di-

minuição da quantidade aplicada. Alguns produtos de *personal care* e cosméticos poderiam ser substituídos por versões fabricadas sem alguns dos ingredientes investigados e classificados como EDC's como alguns parabens, ftalatos, triclosan e filtros solares orgânicos. É uma tendência mundial que novas formulações desses produtos já visam a não utilização desses componentes e até de outros com conhecido potenciais alergênicos ou irritantes.

Existe a necessidade das pesquisas de segurança continuarem a investigar mais componentes e de aperfeiçoarem as técnicas existentes para fornecer dados cada vez mais confiáveis. Também é evidente, através dos estudos comportamentais, que os profissionais de saúde deveriam estar mais preparados para informar e alertar as gestantes e lactantes a respeito dos potenciais riscos e segurança do uso de cosméticos.

Financiamento

Os pesquisadores declaram que não há conflitos de interesse que poderiam ter influenciado suas opiniões sobre este manuscrito, não havendo interesse financeiro em sua realização.

REFERÊNCIAS

- [01] Marie C, Cabut S, Vendittelli F, Sauvart-Rochat MP. Changes in Cosmetics Use during Pregnancy and Risk Perception by Women. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Mar 30;13(4). pii: E383. doi: 10.3390/ijerph13040383.
- [02] European Union. Regulation (EC) no 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on Cosmetic Products. [acesso 08 ago. 2016] Disponível em: http://ec.europa.eu/health/endocrine_disruptors/docs/cosmetic_1223_2009_regulation_en.pdf
- [03] Kang HS, Kyung MS, Ko A, Park JH, Hwang MS, Kwon JE, Suh JH, Lee HS, Moon GI, Hong JH, Hwang IG. Urinary concentrations of parabens and their association with demographic factors: A population-based cross-sectional study. *Environ Res*. 2016 Apr;146:245-51. doi: 10.1016/j.envres.2015.12.032. Epub 2016 Jan 15.
- [04] Feng Y, Zhang P, Zhang Z, Shi J, Jiao Z, Shao B. Endocrine Disrupting Effects of Triclosan on the Placenta in Pregnant Rats. *PLoS One*. 2016 May 5;11(5):e0154758. doi: 10.1371/journal.pone.0154758. eCollection 2016.
- [05] Crinnion WJ. Toxic effects of the easily avoidable phthalates and parabens. *Altern Med Rev*. 2010 Sep;15(3):190-6.
- [06] Al-Saleh I, Elkhatab R. Screening of phthalate esters in 47 branded perfumes. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2015 Aug 28.
- [07] Schlumpf M, Cotton B, Conscience M, Haller V, Steinmann B, Lichtensteiger W. In vitro and in vivo estrogenicity of UV screens. *Environ Health Perspect*. 2001 Mar;109(3):239-44.
- [08] Schlumpf M, Schmid P, Durrer S, Conscience M, Maerkel K, Henseler M, Gruetter M, Herzog I, Reolon S, Ceccatelli R, Faass O, Stutz E, Jarry H, Wuttke W, Lichtensteiger W. Endocrine activity and developmental toxicity of cosmetic UV filters--an update. *Toxicology*. 2004 Dec 1;205(1-2):113-22.
- [09] Schlumpf M, Durrer S, Faass O, Ehnes C, Fuetsch M, Gaille C, Henseler M, Hofkamp L, Maerkel K, Reolon S, Timms B, Tresguerres JA, Lichtensteiger W. Developmental toxicity of UV filters and environmental exposure: a review. *Int J Androl*. 2008 Apr;31(2):144-51. doi: 10.1111/j.1365-2605.2007.00856.x. Epub 2008 Jan 10.
- [10] Woodruff TJ, Carlson A, Schwartz JM, Giudice LC. Proceedings of the Summit on Environmental Challenges to Reproductive Health and Fertility: executive summary. *Fertil Steril*. 2008 Feb;89(2):281-300. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.10.002
- [11] Tefre de Renzy-Martin K, Frederiksen H, Christensen JS, Boye Kyhl H, Andersson AM, Husby S, Barington T, Main KM, Jensen TK. Current exposure of 200 pregnant Danish women to phthalates, parabens and phenols. *Reproduction*. 2014 Mar 2;147(4):443-53. doi: 10.1530/REP-13-0461. Print 2014.
- [12] Witorsch RJ, Thomas JA. Personal care products and endocrine disruption: A critical review of the literature. *Crit Rev Toxicol*. 2010 Nov;40 Suppl 3:1-30. doi: 10.3109/10408444.2010.515563.
- [13] Philippat C, Bennett D, Calafat AM, Picciotto IH. Exposure to select phthalates and phenols through use of personal care products among Californian adults and their children. *Environ Res*. 2015 Jul;140:369-76. doi: 10.1016/j.envres.2015.04.009. Epub 2015 May 2.
- [14] Kucińska M, Murias M. Cosmetics as source of xenoestrogens exposure. *Przegl Lek*. 2013;70(8):647-51.
- [15] Błędzka D, Gromadzińska J, Wąsowicz W. Parabens. From environmental studies to human health. *Environ Int*. 2014 Jun;67:27-42. doi: 10.1016/j.envint.2014.02.007. Epub 2014 Mar 19.
- [16] Faniband M, Lindh CH, Jönsson BA. Human biological monitoring of suspected endocrine-disrupting compounds. *Asian J Androl*. 2014 Jan-Feb;16(1):5-16. doi: 10.4103/1008-682X.122197.
- [17] Darbre PD, Aljarrah A, Miller WR, Coldham NG, Sauer MJ, Pope GS. Concentrations of parabens in human breast tumours. *J Appl Toxicol*. 2004 Jan-Feb;24(1):5-13.
- [18] Calafat AM, Ye X, Wong LY, Bishop AM, Needham LL. Urinary concentrations of four parabens in the U.S. population: NHANES 2005-2006. *Environ Health Perspect*. 2010 May;118(5):679-85. doi: 10.1289/ehp.0901560. Epub 2010 Jan 4.
- [19] Darbre PD, Harvey PW. Paraben esters: review of recent studies of endocrine toxicity, absorption, esterase and human exposure, and discussion of potential human health risks. *J Appl Toxicol*. 2008 Jul;28(5):561-78. doi: 10.1002/jat.1358.
- [20] Tahan GP, Santos NK, Albuquerque AC, Martins I. Determination of parabens in serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry: Correlation with lipstick use. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2016 May 3;79:42-48. doi: 10.1016/j.yrtph.2016.05.001.
- [21] Boberg J, Axelstad M, Svingen T, Mandrup K, Christiansen S, Vinggaard AM, Hass U. Multiple Endocrine Disrupting Effects in Rats Perinatally Exposed to Butylparaben. *Toxicol Sci*. 2016 Apr 27. pii: kfw079.
- [22] Janjua NR, Frederiksen H, Skakkebaek NE, Wulf HC, Andersson AM. Urinary excretion of phthalates and paraben

- after repeated whole-body topical application in humans. *Int J Androl*. 2008 Apr;31(2):118-30. doi: 10.1111/j.1365-2605.2007.00841.x. Epub 2008 Jan 10.
- [23] Pycke BF, Geer LA, Dalloul M, Abulafia O, Halden RU. Maternal and fetal exposure to parabens in a multiethnic urban U.S. population. *Environ Int*. 2015 Nov;84:193-200. doi: 10.1016/j.envint.2015.08.012.
- [24] Lyche JL, Gutleb AC, Bergman A, Eriksen GS, Murk AJ, Ropstad E, Saunders M, Skaare JU. Reproductive and developmental toxicity of phthalates. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2009 Apr;12(4):225-49. doi: 10.1080/10937400903094091.
- [25] Latini G, De Felice C, Presta G, Del Vecchio A, Paris I, Ruggieri F, Mazzeo P. In utero exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate and duration of human pregnancy. *Environ Health Perspect*. 2003 Nov;111(14):1783-5.
- [26] Ferguson KK, McElrath TF, Meeker JD. Environmental phthalate exposure and preterm birth. *JAMA Pediatr*. 2014 Jan;168(1):61-7. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.3699.
- [27] Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SL, Kruse RL, Calafat AM, Mao CS, Redmon JB, Ternand CL, Sullivan S, Teague JL; Study for Future Families Research Team. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect*. 2005 Aug;113(8):1056-61.
- [28] Swan SH. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environ Res*. 2008 Oct;108(2):177-84.
- [29] Koo HJ, Lee BM. Estimated exposure to phthalates in cosmetics and risk assessment. *J Toxicol Environ Health A*. 2004 Dec;67(23-24):1901-14.
- [30] Sharma S, Ashley JM, Hodgson A, Niskier J. Views of pregnant women and clinicians regarding discussion of exposure to phthalate plasticizers. *Reprod Health*. 2014 Jun 21;11:47. doi: 10.1186/1742-4755-11-47.
- [31] Ashley JM, Hodgson A, Sharma S, Niskier J. Pregnant women's navigation of information on everyday household chemicals: phthalates as a case study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015 Nov 25;15(1):312. doi: 10.1186/s12884-015-0748-0.
- [32] Weiss L, Arbuckle TE, Fisher M, Ramsay T, Mallick R, Hauser R, LeBlanc A, Walker M, Dumas P, Lang C. Temporal variability and sources of triclosan exposure in pregnancy. *Int J Hyg Environ Health*. 2015 Aug;218(6):507-13. doi: 10.1016/j.ijheh.2015.04.003. Epub 2015 Apr 29.
- [33] Sandborgh-Englund G, Adolfsson-Erici M, Odham G, Ekstrand J. Pharmacokinetics of triclosan following oral ingestion in humans. *J Toxicol Environ Health A*. 2006 Oct;69(20):1861-73.
- [34] Allmyr M, Harden F, Toms LM, Mueller JF, McLachlan MS, Adolfsson-Erici M, Sandborgh-Englund G. The influence of age and gender on triclosan concentrations in Australian human blood serum. *Sci Total Environ*. 2008 Apr 1;393(1):162-7. doi: 10.1016/j.scitotenv.2007.12.006. Epub 2008 Jan 22.
- [35] Veldhoen N, Skirrow RC, Osachoff H, Wigmore H, Clapson DJ, Gunderson MP, Van Aggelen G, Helbing CC. The bactericidal agent triclosan modulates thyroid hormone-associated gene expression and disrupts postembryonic anuran development. *Aquat Toxicol*. 2006 Dec 1;80(3):217-27. Epub 2006 Sep 29.
- [36] Kumar V, Chakraborty A, Kural MR, Roy P. Alteration of testicular steroidogenesis and histopathology of reproductive system in male rats treated with triclosan. *Reprod Toxicol*. 2009 Apr;27(2):177-85. doi: 10.1016/j.reprotox.2008.12.002. Epub 2008 Dec 11.
- [37] James MO, Li W, Summerlot DP, Rowland-Faux L, Wood CE. Triclosan is a potent inhibitor of estradiol and estrone sulfonation in sheep placenta. *Environ Int*. 2010 Nov;36(8):942-9. doi: 10.1016/j.envint.2009.02.004. Epub 2009 Mar 18.
- [38] Gee RH, Charles A, Taylor N, Darbre PD. Oestrogenic and androgenic activity of triclosan in breast cancer cells. *J Appl Toxicol*. 2008 Jan;28(1):78-91.
- [39] Allmyr M, Panagiotidis G, Sparve E, Diczfalussy U, Sandborgh-Englund G. Human exposure to triclosan via toothpaste does not change CYP3A4 activity or plasma concentrations of thyroid hormones. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2009 Nov;105(5):339-44. doi: 10.1111/j.1742-7843.2009.00455.x. Epub 2009 Jul 20.
- [40] Kim K, Park H, Yang W, Lee JH. Urinary concentrations of bisphenol A and triclosan and associations with demographic factors in the Korean population. *Environ Res*. 2011 Nov;111(8):1280-5. doi: 10.1016/j.envres.2011.09.003. Epub 2011 Sep 16.
- [41] Robertshaw H, Leppard B. Contact dermatitis to triclosan in toothpaste. *Contact Dermatitis*. 2007 Dec;57(6):383-4.
- [42] Schena D, Papagrigoraki A, Girolomoni G. Sensitizing potential of triclosan and triclosan-based skin care products in patients with chronic eczema. *Dermatol Ther*. 2008 Oct;21 Suppl 2:S35-8. doi: 10.1111/j.1529-8019.2008.00231.x.
- [43] Teitelbaum SL, Britton JA, Calafat AM, Ye X, Silva MJ, Reidy JA, Galvez MP, Brenner BL, Wolff MS. Temporal variability in urinary concentrations of phthalate metabolites, phytoestrogens and phenols among minority children in the United States. *Environ Res*. 2008 Feb;106(2):257-69. Epub 2007 Oct 31.
- [44] Meeker JD, Cantonwine DE, Rivera-González LO, Ferguson KK, Mukherjee B, Calafat AM, Ye X, Anzalota Del Toro LV, Crespo-Hernández N, Jiménez-Vélez B, Alshawabkeh AN, Cordero JF. 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. doi: 10.1021/es400510g. Epub 2013 Mar 19.
- [45] Lassen TH, Frederiksen H, Jensen TK, Petersen JH, Main KM, Skakkebaek NE, Jørgensen N, Kranich SK, Andersson AM. Temporal variability in urinary excretion of bisphenol A and seven other phenols in spot, morning, and 24-h urine samples. *Environ Res*. 2013 Oct;126:164-70. doi: 10.1016/j.envres.2013.07.001. Epub 2013 Aug 8.
- [46] Philippat C, Wolff MS, Calafat AM, Ye X, Bausell R, Meadows M, Stone J, Slama R, Engel SM. Prenatal exposure to environmental phenols: concentrations in amniotic fluid and variability in urinary concentrations during pregnancy. *Environ Health Perspect*. 2013 Oct;121(10):1225-31. doi: 10.1289/ehp.1206335. Epub 2013 Aug 13.
- [47] Bertelsen RJ, Engel SM, Jusko TA, Calafat AM, Hoppin JA, London SJ, Eggesbø M, Aase H, Zeiner P, Reichborn-Kjennerud T, Knudsen GP, Guidry VT, Longnecker MP. Reliability of triclosan measures in repeated urine samples

- from Norwegian pregnant women. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2014 Sep-Oct;24(5):517-21. doi: 10.1038/jes.2013.95. Epub 2014 Jan 29.
- [48] Arbuckle TE, Marro L, Davis K, Fisher M, Ayotte P, Bélanger P, Dumas P, LeBlanc A, Bérubé R, Gaudreau É, Provencher G, Faustman EM, Vigoren E, Ettinger AS, Dellarco M, MacPherson S, Fraser WD. Exposure to free and conjugated forms of bisphenol A and triclosan among pregnant women in the MIREC cohort. *Environ Health Perspect.* 2015 Apr;123(4):277-84. doi: 10.1289/ehp.1408187. Epub 2014 Nov 21.
- [49] Janjua NR, Mogensen B, Andersson AM, Petersen JH, Henriksen M, Skakkebaek NE, Wulf HC. Systemic absorption of the sunscreens benzophenone-3, octyl-methoxycinnamate, and 3-(4-methyl-benzylidene) camphor after whole-body topical application and reproductive hormone levels in humans. *J Invest Dermatol.* 2004 Jul;123(1):57-61.
- [50] Rodríguez-Gómez R, Zafra-Gómez A, Dorival-García N, Ballesteros O, Navalón A. Determination of benzophenone-UV filters in human milk samples using ultrasound-assisted extraction and clean-up with dispersive sorbents followed by UHPLC-MS/MS analysis. *Talanta.* 2015 Mar;134:657-64. doi: 10.1016/j.talanta.2014.12.004. Epub 2014 Dec 16.
- [51] Kerdivel G, Le Guevel R, Habauzit D, Brion F, Ait-Aissa S, Pakdel F. Estrogenic potency of benzophenone UV filters in breast cancer cells: proliferative and transcriptional activity substantiated by docking analysis. *PLoS One.* 2013 Apr 4;8(4):e60567. doi: 10.1371/journal.pone.0060567. Print 2013.
- [52] Jiménez-Díaz I, Molina-Molina JM, Zafra-Gómez A, Ballesteros O, Navalón A, Real M, Sáenz JM, Fernández MF, Olea N. 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. doi: 10.1016/j.jchromb.2013.08.006. Epub 2013 Aug 8.