POLUENTES EMERGENTES: UMA REVISÃO DA AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DE METILPARABENO, OCTOCRILENO E BENZOFENONA EM BIOINDICADORES

Anna Karolina Gomes OLIVEIRA[1], Clisley Marielly Ribeiro LAMEIRA[1], Patricia Aline BRESSIANI[1], André Demetrio Brustolim BROETTO[1], Bruno Henrique DRUN[1], Daniela Caroline ANTES[1], Daniela Fátima TAMANKIEVIES[1], Diego Espirito SANTO[1], Kaylana Angela Ramos KRÜGER[1], Luciano José SOAVE[1], Ana Paula PERON[1, 2], Ticiane Sauer POKRYWIECKI[1,3], Elisangela DÜSMAN[1,4]

[1]Programa de Pós-Graduação em Engenharia Ambiental: Análise e Tecnologia Ambiental
Universidade Tecnológica Federal do Paraná – *Campus* Francisco Beltrão
Francisco Beltrão – Paraná – Brasil
[2]Universidade Tecnológica Federal do Paraná – *Campus* Campo Mourão
Campo Mourão – Paraná – Brasil
[3]Deparmento Acadêmico de Engenharia
Universidade Tecnológica Federal do Paraná – *Campus* Francisco Beltrão
Francisco Beltrão – Paraná – Brasil
[4]Deparmento Acadêmico de Química e Ciências Biológicas
Universidade Tecnológica Federal do Paraná – *Campus* Francisco Beltrão
Francisco Beltrão – Paraná – Brasil

E-mails: annoli@alunos.utfpr.edu.br, clis.mary602@gmail.com, pbressiani@alunos.utfpr.edu.br, andrebroetto@hotmail.com, brunodrun@alunos.utfpr.edu.br, danielaantes@alunos.utfpr.edu.br, daniela.gba@hotmail.com, dsanto@alunos.utfpr.edu.br, kaylana.ang@gmail.com, soavelj@gmail.com, anpapegenpes@hotmail.com, ticiane@utfpr.edu.br, edusman@utfpr.edu.br

Resumo: *Este trabalho é uma revisão da literatura que analisa diversos estudos relacionados à avaliação da toxicidade dos compostos metilparabeno, octocrileno e benzofenona. Esses compostos são considerados poluentes emergentes devido à sua capacidade de persistir e migrar em vários ambientes. A presença desses poluentes pode perturbar o equilíbrio ecológico e prejudicar a saúde dos organismos expostos, portanto, é necessário examinar os efeitos desses compostos em níveis celulares e em organismos vivos. Os bioindicadores são seres vivos utilizados para avaliar a qualidade ambiental e podem revelar, de forma gradual, os impactos causados pelos poluentes. Este trabalho destaca a importância de avaliar a toxicidade desses compostos utilizando bioindicadores de diferentes níveis tróficos, como larvas de peixe-zebra, mexilhões azuis, medaka japonesa, plantas de pepino e diferentes linhagens celulares. Esses bioindicadores foram expostos aos compostos químicos em testes agudos e crônicos, e os resultados indicaram efeitos adversos, como estresse oxidativo, genotoxicidade, apoptose, alterações reprodutivas, desregulação endócrina, diminuição da fotossíntese e respiração, além de danos nas células vegetais. Os resultados sugerem que o octocrileno, o metilparabeno e a*

benzofenona apresentam toxicidade em diferentes bioindicadores, tanto em estudos in vitro quanto in vivo.

Palavras-chave: *benzofenona; bioindicadores; metilparabeno; octocrileno.*

INTRODUÇÃO

A utilização de químicos na indústria de cosméticos tem sido uma prática comum nas últimas décadas. Novas substâncias foram incorporadas aos produtos, para melhoria da eficácia e durabilidade. No entanto, sua utilização não é isenta de riscos. Esse é o caso dos compostos orgânicos metilparabeno, octocrileno e benzofenona.

O metilparabeno é um conservante utilizado em cosméticos e produtos farmacêuticos, e o octocrileno e a benzofenona são utilizados em protetores solares e como filtro UV (ultravioleta) em cosméticos. Um dos aspectos considerados ao desenvolver formulações fotoprotetoras é o uso de combinações de filtros solares que proporcionem ampla proteção contra a radiação UV sem a necessidade de altas concentrações de filtros solares (SEIXAS E SERRA, 2014).

Poluentes emergentes são classificados como produtos químicos, naturais ou sintéticos que têm a tendência de persistir e migrar em várias matrizes ambientais, incluindo águas subterrâneas, superficiais, residuais, potável, esgoto, solo, sedimentos e fontes de alimentos (EBELE *et al*., 2017; EGBUNA *et al*., 2021).

Os poluentes emergentes podem causar desequilíbrio ecológico e afetar a saúde de organismos após exposição aguda ou crônica (TAHERAN *et al*., 2018). Por isso estudos têm sido realizados para avaliar sua toxicidade. Esses testes incluem estudos *in vitro*, em que as células são expostas aos compostos e estudos *in vivo*, que avaliam os efeitos em animais expostos aos compostos (MENG, YEUNG, CHAN, 2021).

Além disso, os bioindicadores são seres vivos utilizados para monitorar a qualidade ambiental. São utilizados para avaliar a toxicidade de compostos químicos através de alterações comportamentais, malformações, mudanças nas taxas de crescimento, reprodução, alimentação, alterações bioquímicas e fisiológicas (integridade da membrana

celular, transporte de íons, metabolismo celular e atividades enzimáticas) (ROSENBERG, 1993).

O objetivo desta pesquisa é apresentar os estudos já realizados sobre a toxicidade do metilparabeno, octocrileno e benzofenona, bem como a utilização de bioindicadores para avaliar os impactos de sua presença no meio ambiente. Serão apresentados os principais resultados encontrados em diferentes estudos, possibilitando uma visão completa e atualizada.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Poluentes Emergentes

Reis Filho *et al*. (2007) definem poluentes emergentes como um grupo específico de substâncias que possuem características particulares, com aumento exponencial de uso pela sociedade, com grande potencial de contaminação, independentemente de sua persistência no meio ambiente, pois possuem a capacidade de causar efeitos negativos significativos.

É importante ressaltar que os poluentes emergentes são compostos pertencentes a diversas classes químicas. Entre essas classes, destacam-se os fármacos, produtos de beleza, produtos químicos industriais, hormônios, esteróides e pesticidas são classes de compostos que podem ser considerados como poluentes emergentes (ABREU e BRANDÃO, 2013).

A presença desses poluentes é influenciada por uma série de fatores, incluindo a sua taxa de produção, hábitos de consumo, a taxa de excreção dos compostos, consumo per capita de água, a sua persistência ambiental, a tecnologia de tratamento de água e a eficiência dos processos de tratamento. É fundamental compreender e abordar esses fatores para minimizar a contaminação e proteger a qualidade da água, bem como a saúde e a sustentabilidade dos ecossistemas (JELIC *et al*., 2015).

Bioindicadores e Biomarcadores

A avaliação ambiental e dos contaminantes é feita através de bioindicadores, indicadores qualitativos que revelam os impactos progressivos de poluentes. Eles são sensíveis a perturbações em qualquer ambiente e desempenham um papel importante na avaliação da qualidade de um ecossistema e no monitoramento de suas mudanças (ASIF; MALIK; CHAUDHRY, 2018). A utilização dos bioindicadores permite uma avaliação integrada dos efeitos ecológicos resultantes de múltiplas fontes de poluição (PRESTE e VICENCI, 2019).

Entre os bioindicadores, destacam-se peixes, aves, insetos e plantas. A vigilância periódica de bioindicadores pode fornecer informações cruciais sobre a progressão dos impactos ambientais ao longo do tempo, garantindo uma tomada de decisões mais criteriosas quanto à administração ambiental (CESARINO e MELO, 2018).

Biomarcadores são definidos como a resposta de um organismo exposto a um contaminante (WALKER *et al*., 2004; ISLAS-FLORES *et al*., 2013). Sua aplicação permite confirmar a exposição de populações a agentes químicos específicos, além de estimar o risco envolvido (WEPENER, 2013).

Octocrileno

O octocrileno (OC), é um dos filtros orgânicos de proteção para a pele humana da radiação UVB e UVA (BERARDESCA *et al*., 2019; PAWLOWSKI *et a*l., 2019). Além disso, é comumente usado em produtos farmacêuticos e de cuidados pessoais, como cremes, produtos para os lábios, maquiagem, sprays para cabelo (ECHA, 2021). O OC é encontrado em diversos ambientes aquáticos, como águas residuais, rios, lagos e oceanos (RAMOS *et al*., 2015). Também é encontrado em sedimentos, no solo e na cadeia alimentar (BERARDESCA *et al*., 2019).

Metilparabeno

O metilparabeno (MPB) é usado como conservante antimicrobiano em alimentos, cosméticos e medicamentos. Sua atividade acontece por meio da intervenção das ações das

mitocôndrias por meios da suspensão do transporte de substâncias. É considerado o menos tóxico entre as classes dos parabenos, sendo solubilizado em água rapidamente (SONI *et al*., 2002; SONI *et al*., 2005).

Benzofenona

A benzofenona (BF) é um filtro UV utilizado na proteção de queimaduras solares e ajuda a retardar a degradação induzida (TAO *et al*., 2022). A BF tornou-se amplamente utilizada, elevando sua presença no meio ambiente (MA *et al*., 2023), acumulando-se em águas residuais até em mg L^{-1}, sendo que não é possível remover este contaminante por técnicas de tratamento de águas convencionais (RAMOS *et al*., 2016; SCHNEIDER e LIM, 2019).

METODOLOGIA

Este trabalho foi constituído de uma revisão narrativa da literatura. Abordando estudos sobre o efeito dos poluentes emergentes octocrileno, metilparabeno e benzofenona, assim como a interação e mistura desses compostos em bioindicadores de diferentes níveis tróficos com testes *in vitro*, *in vivo*, agudos, crônicos e de investigação dos efeitos cumulativos. Para a seção 'Resultados e Discussão' foram selecionados artigos publicados no período de 2012 a 2023, com a utilização das palavras chave: *bioindicator, methylpaben, octocrylene, benzophenone, emerging pollutants, toxicity e bioaccumulation,* nas bases de dados Science Direct, Scopus, Scielo e Capes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Bioindicadores de diferentes níveis tróficos foram utilizados em estudos para avaliar a toxicidade do octocrileno. Ressaltando a importância da realização de estudos *in vitro* e *in vivo* Meng, Yeung e Chan (2021) investigaram o efeito do OC em larvas de peixe-zebra (*Danio rerio)* e em linhagem celular de fígado de peixe-zebra (ZFL). Em ambos os testes o OC mediou a biossíntese de estrógenos, indicando que pode ser um interferente endócrino no ambiente e também afetou a via antioxidante, podendo induzir

estresse oxidativo. Um resultado semelhante foi encontrado por Zhang *et al*. (2016), para o mesmo bioindicador.

A toxicidade do OC foi avaliada utilizando os mexilhões azuis (*Mytilus edulis*) como bioindicadores. Os dados mostraram que este pode se acumular nos tecidos e causar efeitos tóxicos como: estresse oxidativo, genotoxicidade, regulação positiva da apoptose e inflamação. Inclusive, o OC induziu estresse celular de maneira dependente da concentração (FALFUSHYNSKA *et al*., 2021).

Outro bioindicador aquático utilizado foi a medaka japonesa (*Oryzias latipes)*, onde observou-se que a exposição contínua ao OC induziu aumentos significativos no tempo para eclosão, das anormalidades morfológicas e da morte de embriões. Dessa forma, as respostas indicaram toxicidade reprodutiva e atividade estrogênica do OC (YAN *et al.*, 2020).

Boyd *et al*. (2021) utilizaram o invertebrado de água doce *Daphnia magna* para testes com o OC em concentrações ambientalmente realistas. O efeito mediano com exposição de 48 horas causou 50% de imobilização (próximo às concentrações ambientais). Já a exposição crônica a 7,5 µg/L de OC resultou em mortalidade completa em 7 dias.

Plantas de pepino (*Cucumis sativus* L.) foram utilizadas como bioindicador vegetal e, como consequência da exposição ao OC, houve diminuição da fotossíntese e respiração da planta sob tratamento de longo prazo. Gerou-se a superprodução de espécies reativas de oxigênio (ROS) e formação de produtos que danificam a estrutura e a função das células vegetais, causando patologias e potencialmente levando à redução do rendimento das culturas (ZHONG *et al*., 2020).

Chang *et al*. (2022) demonstraram que o OC reduziu significativamente a quebra da vesícula germinativa dos oócitos de camundongo, interrompeu a montagem do fuso e o alinhamento dos cromossomos, resultando em aneuploidia. Além disso, a função mitocondrial foi prejudicada, o que levou a uma superprodução de ROS e de subprodutos metabólicos tóxicos que podem desencadear patologias como o câncer e levar à apoptose.

Estudos avaliaram a toxicidade do metilparabeno em diferentes bioindicadores. Kim *et al*. (2018) observaram que a germinação das sementes de *Oriza sativa* L. (arroz) e *Vigna radiata* L. (feijão-mungo), quando expostas a concentrações de 100 a 400 mg de MPB por kg de solo, diminuíram significativamente.

Wróbel e Gregoraszczuk (2013) testaram em células de tumor e epiteliais de mama humana os compostos metilparabeno, butilparabeno e propilparabeno. Observou-se que os parabenos exercem efeitos diferentes na reprodução de células, dependentes da linhagem celular. Ademais, os resultados apresentados sugeriram que os parabenos também podem iniciar o processo de transformação em células cancerígenas.

O metilparabeno também pode apresentar capacidade de desregulação endócrina, como apresentado no estudo de Rattan, Zhou e Chiang (2017). Os resultados mostraram que o MPB provocou interrupções nas funções reprodutivas das mulheres, o que consequentemente pode gerar subfertilidade, infertilidade, anovulação, anormalidades no ciclo estral e menstrual, produção hormonal inadequada e envelhecimento reprodutivo precoce.

A toxicidade da benzofenona também já foi avaliada e comprovada em diferentes bioindicadores. Foi demonstrado que a BF ativa a peroxidase tireoidiana (TPO) em células de carcinoma folicular de tireoide humano (SONG *et al*., 2012). Além disso, a BF modificou a expressão gênica regulada pelo hormônio tireoidiano em linhagem celular de rato (LEE *et al.*, 2018). E, a BF também afetou diretamente a mobilidade das células espermáticas humanas *in vitro* (REHFELD *et al*., 2018).

A BF inibiu a maturação de oócitos de camundongo e o desenvolvimento para o estágio de blastocisto (JIN *et al*., 2020), estimulou a proliferação celular de células de câncer de ovário humano (PARK *et a*l., 2013; SHIN *et al*., 2016) e câncer de próstata humana (KIM *et al*., 2015).

Segundo Mustieles *et al*. (2023), a BF provoca possíveis efeitos de interrupção do hormônio tireoidiano, efeitos inibitórios na defesa imunológica e mobilidade espermática. Os efeitos da exposição ao BF através da água potável (50 nM), por 28 dias, afetou a maturação meiótica, o desenvolvimento do embrião e a qualidade do oócito em

camundongos fêmeas. Além disso, a porcentagem de embriões de camundongos que atingiram o estágio de blastocisto foi significativamente menor (JIN *et al*., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os poluentes emergentes representam uma preocupação significativa devido ao seu potencial de causar uma variedade de efeitos adversos à saúde humana. Embora haja poucos estudos disponíveis sobre esses compostos químicos na literatura, suas propriedades indicam que alguns efeitos adversos são: possibilidade de dificultar a reprodução, provocar mutações genéticas e atuar como desreguladores endócrinos.

Além disso, os poluentes emergentes têm sido associados à incidência de distúrbios graves, incluindo defeitos congênitos, alterações comportamentais, deficiência imunológica, alterações hormonais, câncer e alterações no sistema reprodutor. Essa gama de impactos negativos ressalta a necessidade urgente de pesquisas adicionais e medidas de controle para mitigar os efeitos nocivos dessas substâncias, assim como avaliar a toxicidade desses compostos atuando em conjunto, visto que no meio ambiente não serão apresentados de forma isolada.

REFERÊNCIAS

ABREU, F. G. de; BRANDÃO, J. L. B. Impactos e desafios futuros no monitoramento dos contaminantes emergentes. XX Simpósio Brasileiro de Recursos Hídricos, 2013.

ASIF, N.; MALIK, M; CHAUDHRY, F. N. A review of environmental pollution bioindicators. Pollution, v. 4, n. 1, p. 111-118, 2018.

BERARDESCA, E. *et al.* Review of the safety of octocrylene used as an ultraviolet filter in cosmetics. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 33, p. 25-33, 2019.

BOYD, A. *et al*. A burning issue: The effect of organic ultraviolet filter exposure on the behaviour and physiology of *Daphnia magna*. *Science of the Total Environment*, v. 750, p. 141707, 2021.

CESARINO, L.; MELO, J.F. Bioindicadores ambientais: conceitos e aplicações. *Sociedade & Natureza,* v. 30, n. 2, p. 309-318. 2018.

CHANG, H. *et al*. Octocrylene exposure impairs mouse oocyte quality by inducing spindle defects and mitochondria dysfunction. *Toxicology*, v. 479, p. 153306, 2022.

EBELE, A., ABOU-ELWAFA ABDALLAH, M., HARRAD, S. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the freshwater aquatic environment, *Emerging Contaminants,* v. 3, p. 1–16, 2017.

EGBUNA, C. *et al*. Emerging pollutants in Nigeria: A systematic review. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, v. 85, p. 103638, 2021.
FALFUSHYNSKA, H. *et al*. Biomarker-based assessment of sublethal toxicity of organic UV filters (ensulizole and octocrylene) in a sentinel marine bivalve *Mytilus edulis*. *Science of The Total Environment,* v. 798, p. 149171, 2021.
ISLAS-FLORES, Hariz *et al*. Diclofenac-induced oxidative stress in brain, liver, gill and blood of common carp (Cyprinus carpio). *Ecotoxicology and environmental safety*, v. 92, p. 32-38, 2013.
JELIC, A. *et al*. Impact of in-sewer transformation on 43 pharmaceuticals in a pressurized sewer under anaerobic conditions. *Water Research*, v. 68, 2015, p. 98-108.
JIN, L. *et al*. Melatonin protects against oxybenzone-induced deterioration of mouse oocytes during maturation. *Aging*, v. 13, n. 2, p. 2727-2749, 2020.
KIM, S.H. *et al.* Growth and migration of LNCaP prostate cancer cells are promoted by triclosan and benzophenone-1 via an androgen receptor signaling pathway. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, v. 39, n. 2, p. 568-576, 2015.
KIM, D. *et al*. Estimation of the soil hazardous concentration of methylparaben using a species sensitivity approach. *Environ Pollut.,* v. 242, p. 1002-1009, 2018.
LEE, J. *et al*. Thyroid Hormone-Disrupting Potentials of Major Benzophenones in Two Cell Lines (GH3 and FRTL-5) and Embryo-Larval Zebrafish. *Environmental Science & Technology*, v. 52, n. 15, p. 8858-8865, 2018.
MA, J. *et al*. Safety of benzophenone-type UV filters: A mini review focusing on carcinogenicity, reproductive and developmental toxicity. *Chemosphere,* p. 138455, 2023.
MENG, Q., YEUNG, K., CHAN, K. M. Toxic effects of octocrylene on zebrafish larvae and liver cell line (ZFL), *Aquatic Toxicology*, v. 236, p. 105843, 2021.
MUSTIELES, V. *et al*. Benzophenone-3: comprehensive review of the toxicological and human evidence with meta-analysis of human biomonitoring studies. *Environment International,* v. 173, p. 107739, 2023.
PARK, M.A. *et al*. Benzophenone-1 stimulated the growth of BG-1 ovarian cancer cells by cell cycle regulation via an estrogen receptor alpha-mediated signaling pathway in cellular and xenograft mouse models. *Toxicology,* v. 305, p. 41-48, 2013.
PAWLOWSKI, S. *et al*. Evaluation of the bioaccumulation of octocrylene after dietary and aqueous exposure. *Science of The Total Environment,* v. 672, p. 669-679, 2019.
PRESTES, M. R; VINCENCI, K. L. Bioindicadores como avaliação de impacto ambiental. *Brazilian Journal of Animal and Environmental Research*, Curitiba, v.2, n.4, p. 1473-1493, jul./set. 2019.
RAMOS, S. *et al*. A review of organic UV-filters in wastewater treatment plants. *Environment International,* v. 86, p. 24-44, 2016.
RATTAN, S. *et al*. Exposure to endocrine disruptors during adulthood: consequences for female fertility. *Journal of Endocrinology*, v. 233, n. 3, p. R109-R129, 2017.
REHFELD, A. *et al*. EDC IMPACT: chemical uv filters can affect human sperm function in a progesterone-like manner. *Endocrine Connections,* v. 7, n. 1, p. 16-25, 2018.
ROSENBERG, DM., RESH, VH. Freshwater Biomonitoring and benthic macroinvertebrates. *NewYork: Chapman & Hall,* 1993.

SEIXAS, V., SERRA, O. Stability of Sunscreens Containing CePO4: Proposal for a New Inorganic UV Filter. *Molecules,* v. 19, p. 9907-9925, 2014.
SCHNEIDER, S.L.; LIM, H.W. Review of environmental effects of oxybenzone and other sunscreen active ingredients. *Journal of The American Academy of Dermatology*, v. 80, n. 1, p. 266-271, 2019.
SHIN, S. *et al*. Effect of benzophenone-1 and octylphenol on the regulation of epithelial-mesenchymal transition via an estrogen receptor-dependent pathway in estrogen receptor expressing ovarian cancer cells. *Food and Chemical Toxicology*, v. 93, p. 58-65, 2016.
SONG, M. *et al*. Changes in thyroid peroxidase activity in response to various chemicals. *Journal of Environmental Monitoring*, v. 14, n. 8, p. 2121, 2012.
TAHERAN, M. *et al*. Emerging contaminants: here today, there tomorrow!. *Environmental nanotechnology, monitoring & management*, v. 10, p. 122-126, 2018.
SONI, M. G., TAYLOR, S. L. GREENBERG, N. A., BURDOCK, G. A.Avaliação dos aspectos de saúde do metilparabeno: uma revisão da literatura publicada. *Toxicologia Alimentar e Química* , v. 40, n. 10, pág. 1335-1373, 2002.
SONI, M.G.; CARABIN, I.G.; BURDOCK, G.A. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). *Food and Chemical Toxicology,* v. 43, n. 7, p. 985-1015, 2005.
TAO, Z. *et al*. Associations between benzophenone-3 and sex steroid hormones among United States adult men. *Reproductive Toxicology,* v. 114, p. 44-51, 2022.
WALKER, C., H., *et al*. Principles of ecotoxicology.2ª ed. Taylors & Francis. 2004.
WEPENER, V. Biomonitoramento ativo. *Enciclopédia de Ecotoxicologia Aquática* , p. 15-20, 2013.
WRÓBEL, A., GREGORASZCZUK E. Ł. Effects of single and repeated in vitro exposure of three forms of parabens, methyl-, butyl- and propylparabens on the proliferation and estradiol secretion in MCF-7 and MCF-10A cells. *Pharmacological Reports*, v. 65, n. 2, p. 484–493, 2013.
YAN, S. *et al*. Reproductive toxicity and estrogen activity in Japanese medaka (*Oryzias latipes*) exposed to environmentally relevant concentrations of octocrylene. *Environmental Pollution*, v. 261, p. 114104, 2020.
ZHANG, Q. Y. *et al*. Assessment of multiple hormone activities of a UV-filter (octocrylene) in zebrafish (*Danio rerio*). *Chemosphere*, v. 159, p. 433-441, 2016.
ZHONG, X. *et al*. Comparison of toxicological effects of oxybenzone, avobenzone, octocrylene, and octinoxate sunscreen ingredients on cucumber plants (*Cucumis sativus L.*). *Science of the total Environment*, v. 714, p.136879, 2020.