UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO

ESCOLA DE FARMÁCIA

TATIANA OLIVER BORBA

Avaliação da toxicidade dos subprodutos da oxibenzona formados por cloração em estações de tratamento de água

Ouro Preto, 2026

TATIANA OLIVER BORBA

Avaliação da toxicidade dos subprodutos da oxibenzona formados por cloração em estações de tratamento de água

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto mo requisito necessário à obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Orientadora: Drª. Karina T. Santos Rubio

Coorientadora: Drª. Amanda de Vasconcelos Quaresma

Ouro Preto, 2026

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
REITORIA
ESCOLA DE FARMACIA DEPARTAMENTO DE FARMACIA

FOLHA DE APROVAÇÃO

Tatiana Oliver Borba

Avaliação da toxicidade dos subprodutos da oxibenzona formados por cloração em estações de tratamento de água

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Farmácia

Aprovada em 07 de agosto de 2026

Membros da banca

Drª - Karina Taciana Santos Rúbio - Orientadora - Universidade Federal de Ouro Preto

Drª - Amanda de Vasconcelos Quaresma - Universidade Federal de Ouro Preto

Drª - Flávia de Souza Marques - Universidade Federal de Ouro Preto

Msc. - César Henrique Pereira - Universidade Federal de Ouro Preto

Karina Taciana Santos Rubio, orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de

Conclusão de Curso da UFOP em 19/08/2026

Documento assinado eletronicamente por **Karina Taciana Santos Rubio, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 19/08/2026, às 14:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0 , informando o código verificador **1168872** e o código CRC **37BF9AA9**.

Referência: Caso responda este documento, indicar expressamente o Processo nº 23109.009906/2026-24 SEI nº 1168872

Dedico este trabalho a todo o curso de Farmácia da UFOP, corpo docente e discente, a todos os que me ajudaram ao longo desta caminhada e aqueles a quem esta pesquisa possa ajudar de alguma forma.

Agradecimentos

Primeiramente, devo agradecer a minha orientadora Drª. Karina Rubio, e coorientadora, Drª. Amanda Quaresma, pela dedicação, experiência, paciência e disponibilidade em todos os momentos. Toda instrução foi fundamental para a construção deste trabalho, e assim, agradeço a minha colega Ana Marcarini, aluna de iniciação cientifica deste projeto.

Agradeço a minha família, que esteve sempre me apoiando nos momentos difíceis, relacionados a carreira ou não, e que torceram intensamente por mim nessa última etapa. Obrigada por acreditarem em mim, devo minha eterna gratidão a todo amor e ajuda que me foi oferecido.

Sou muito grata as minhas amizades de vida e de ouro preto, que sempre que eu me sentia perdida e sem razão, colocaram meu pé no chão e me deram forças para continuar.

Por fim, um agradecimento especial a minha amada República MM's, que sempre será minha casa de grandes conquistas e aprendizados absurdos. Agradeço a todas as mulheres maravilhosas que passaram por essa república e me deixaram ensinamentos, me permitiram fazer parte de suas jornadas e por fazerem parte da minha. Sem vocês eu definitivamente não teria passado do 4º período.

Resumo

A oxibenzona (BP-3), filtro químico mais comum em formulações cosméticas e farmacêuticas, tem sido associada a riscos toxicológicos como desregulação endócrina em animais e branqueamento de corais. Contudo, não há estudos suficientes que determinem sua toxicidade para humanos e relação entre o tempo de exposição e seus efeitos, levando a restrições de concentração máxima permitidos em produtos. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) inclui a BP-3 na lista de filtros UV permitidos, mas exige advertência específica na rotulagem quando sua concentração for superior a 0,5%. Sua presença no meio ambiente, especialmente em matrizes aquáticas, levanta preocupações quanto ao potencial bioacumulativo, de absorção e tóxico em humanos, animais e flora. Ao ingressar em estações de tratamento de água (ETAs), por vias diretas ou indiretas, a BP-3 é exposta à cloração, o método padrão de desinfecção, e subprodutos de degradação, possivelmente mais tóxicos que a molécula original, podem ser gerados. Esses subprodutos, no entanto, carecem de monitoramento adequado e estudos suficientes sobre seus impactos à saúde humana e ecossistemas. Este projeto objetiva mimetizar a cloração de ETAs em laboratório, identificar os subprodutos formados pela cloração da BP-3, avaliar sua toxicidade subcrônica *in vivo* e realizar uma análise antropométrica e comportamental e anatomopatológica dos efeitos desses compostos, utilizando camundongos Swiss como modelo animal. Os resultados revelaram que a exposição a essas substâncias causou danos histológicos significativos no fígado e nos sistemas reprodutores de camundongos, apresentando efeitos muitas vezes mais severos que a molécula original. Em suma, o texto alerta para a necessidade de monitoramento desses contaminantes ambientais, evidenciando seu potencial como desreguladores endócrinos e ameaças à saúde pública e aos ecossistemas aquáticos.

Palavras chaves: oxibenzona; subprodutos por degradação; filtro solar; protetor solar; contaminação aquática; toxicidade crônica; cloração; bioacumulação; desreguladores endócrinos.

Abstract

Oxybenzone (BP-3), the most common chemical filter in cosmetic and pharmaceutical formulations, has been linked to toxicological risks such as endocrine disruption in animals and coral bleaching. However, there is a lack of sufficient studies determining its toxicity to humans and the relationship between exposure duration and its effects, leading to restrictions on the maximum concentrations permitted in products. In Brazil, the National Health Surveillance Agency (ANVISA) includes BP-3 on the list of permitted UV filters but requires a specific label warning when its concentration exceeds 0.5%. Its presence in the environment—particularly in aquatic matrices—raises concerns regarding its potential for bioaccumulation, absorption, and toxicity in humans, animals, and flora. Upon entering water treatment plants (WTPs) via direct or indirect pathways, BP-3 is subjected to chlorination—the standard disinfection method—potentially generating degradation by-products that are more toxic than the original molecule. Yet, these by-products lack adequate monitoring and sufficient research regarding their impacts on human health and ecosystems. This project aimed to simulate WTP chlorination in the laboratory, identify the by-products formed by BP-3 chlorination, evaluate their subchronic toxicity *in vivo*, and conduct anthropometric, behavioral, and anatomopathological analyses of the compounds' effects using Swiss mice as an animal model. The results revealed that exposure to these substances caused significant histological damage to the liver and reproductive systems of the mice, with effects often far more severe than those of the original molecule. In summary, the text highlights the need to monitor these environmental contaminants, underscoring their potential as endocrine disruptors and threats to public health and aquatic ecosystems.

Keywords: oxybenzone; degradation by-products; sunscreen filter; sunscreen; aquatic contamination; chronic toxicity; chlorination; bioaccumulation; endocrine disruptors.

Lista de figuras

Figura 1: Estrutura molecular da oxibenzona.....**17**

Figura 2: Principais vias dos filtros UV no ambiente.....**19**

Figura 3: Principais subprodutos da cloração da BP-3.....**21**

Figura 4: Espectro de massas obtido no modo de aquisição MRM (*multiple reation mode*) evidenciando os íons positivos da oxibenzona sem degradação por cloração **29**

Figura 5: Gráfico de degradação da oxibenzona, em relação BP-3% por tempo em minutos.....**30**

Figura 6: Espectro em tempo 0 min, sem degradação, evidenciando a presença do íon da oxibenzona (m/z 229) e ausência do íon do subproduto.....**31**

Figura 7: Espectro em tempo 30 min, com degradação, evidenciando a presença do íon da oxibenzona (m/z 229) e do íon do subproduto (m/z 263) **32**

Figura 8: Espectro do subproduto monoclorado dos dois isótopos do cloro (35Cl e 37Cl) **32**

Figura 9: Acompanhamento da massa corporal dos camundongos em A) fêmeas e B) machos nos 28 dias de tratamento com as soluções **33**

Figura 10: A) Análise estatística da razão entre a massa do fígado e a massa corporal total para fêmeas e B) Análise estatística da razão entre a massa do fígado e a massa corporal total para machos, para todos os grupos estudados.....**34**

Figura 11: Análise estatística da razão entre a massa do útero e a massa corporal total para fêmeas **35**

Figura 12: A) Análise estatística da razão entre a massa do testículo direito e a massa corporal total e B) Razão entre a massa do testículo esquerdo e a massa corporal total **36**

Figura 13: Gráfico de contagem da presença de A) macroesteatose e B) microesteatose em lâminas de fígado das fêmeas.....**37**

Figura 14: Gráfico de contagem da presença de núcleos picnótico nas lâminas de fígado das fêmeas.....**39**

Figura 15 Imagens fotodocumentadas do fígado das fêmeas em objetiva de 40x.....**39**

Figura 16: Gráfico de contagem da presença de A) macroesteatose e B) microesteatose nas lâminas de fígado dos machos.....**41**

Figura 17: Gráfico de contagem da presença de núcleos picnóticos nas lâminas de fígado dos machos.....**42**

Figura 18: Imagens fotodocumentadas do fígado dos machos em objetiva de 40x. **42**

Figura 19: Imagens fotodocumentadas do útero em objetiva de 20x. **46**

Figura 20: Imagens fotodocumentadas do testículo em objetiva de 20x.....**49**

Lista de tabelas

Tabela 1: Grupos experimentais dos animais e suas respectivas soluções/doses administradas.....**27**

Lista de abreviaturas e siglas

ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AR Receptores de Andrógeno

BP-3 Oxibenzona

CCA-UFOP Centro de Ciência Animal da UFOP

CEUA Comitê de Ética no Uso de Animais

CID Dissociação Induzida por Colisão

CONCEA Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal

DNA Ácido Desoxirribonucleico

EHMC 2-etilhexil 4-metoxicinamato

EOCD *Organization for Economic Co-operation and Development*

EROs Espécies Reativas de Oxigênio

ERα Receptores Estrogênio Alfa

ERβ Receptores Estrogênio Beta

ESI Ionização por Electrospray

ETAs Estação de Tratamento de Água

ETEs Estação de Tratamento de Esgoto

FDA *Food and Drug Administration*

GREASE *Generally Recognized as Safe and Effective*

HE Hematoxilina-Eosina

HPLC Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

LC-MS Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de Massas

MRM *Multiple Reaction Mode*

$Na_2S_2O_3$ Tiossulfato de Sódio

NaOCl Hipoclorito de Sódio

NTP *National Toxicology Program*

NUPEB Núcleo de Pesquisas de Ciências Exatas e Biológicas

RDC Resolução da Diretoria Colegiada

TiO_2 Dióxido de Titânio

UFOP Universidade Federal de Ouro Preto

UHPLC Cromatografia Líquida de Ultra- Alta Performance

UV Ultravioleta

ZnO Óxido de Zinco

Sumário

1. INTRODUÇÃO **15**

1.1 Filtros Solares 15

1.2 Oxibenzona 16

1.3 Oxibenzona no Ambiente..... 19

1.4 Subprodutos da Cloração da Oxibenzona 21

2. JUSTIFICATIVA 23

3. OBJETIVOS **24**

3.1 Objetivos Gerais 24

3. 2 Objetivos Específicos 24

4. METODOLOGIA **25**

4.1 Formação e caracterização dos subprodutos da oxibenzona pela reação de cloração 25

4.2 Experimentação animal 26

4.3 Coleta de órgãos e processamento histológico 27

4.4 Fotodocumentação e análise estatística 28

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO **29**

5.1 Degradação da Oxibenzona 29

5.2 Identificação dos subprodutos da cloração da oxibenzona 31

5.3 Teste de estabilidade 33

5.4 Análises corporais macroscópicas 33

5.4.1 Análise antropométrica e comportamental 33

5.4.2 Análise anatomopatológica..... 34

5.5 Análise histológica 36

5.5.1 Do fígado..... 36

5.5.2 Do sistema reprodutor..... 44

6. CONCLUSÃO 52

7. REFERÊNCIAS 53

1. INTRODUÇÃO

1.1. Filtros Solares

Atualmente, a preocupação com a fotoproteção contra a radiação ultravioleta (UV) tem se intensificado, à medida que se acumulam evidências científicas sobre os malefícios decorrentes da exposição excessiva a esses raios. Esse cenário é agravado pelo aumento do aquecimento global e pela redução da camada de ozônio, fatores que contribuem diretamente para a maior incidência de radiação UV na superfície terrestre (Watson et al., 2024).

A radiação ultravioleta é classificada em três tipos: UVA, UVB e UVC. A camada de ozônio atua como uma barreira natural, sendo capaz de absorver aproximadamente 100% da radiação UVC, cerca de 90% da UVB e apenas uma pequena fração, em torno de 10%, da radiação UVA (Addor et al. 2022). Dessa forma, a diminuição da camada de ozônio resulta em maior transmissão desses raios para a Terra, o que está associado a diversos efeitos adversos à saúde, como a aceleração do envelhecimento cutâneo, alterações na expressão gênica das células epiteliais e o desenvolvimento de câncer (Gabros et al, 2025). Em específico, as radiações UVA e UVB, que atravessam prioritariamente a camada de ozônio, formam dímeros de timina ao entrar em contato com a epiderme, causando danos diretos ao DNA e iniciando o processo carcinogênico, além disso, induzem outros efeitos, como a redução das células de Langerhans (Gerberick et al 1995). Na revisão bibliográfica realizada por Carvalho e colaboradores (2026), o carcinoma basocelular destaca-se como o câncer de pele mais comum em regiões com alta população de indivíduos de peles mais claras, bem como em áreas de maior intensidade solar. Ademais, sua prevalência em áreas anatômicas expostas ao sol, como ombros, pontas das orelhas, couro cabeludo, pescoço e face, reforça a relação com a exposição solar.

Devido aos riscos associados, é indispensável a utilização de filtros solares para proteção. Esses são classificados em duas categorias baseado em seu mecanismo de ação para proteção contra os raios UV: inorgânicos e orgânicos. Os filtros solares inorgânicos são partículas metálicas representados principalmente pelo oxido de zinco (ZnO) e dióxido de titânio (TiO_2). Esses óxidos metálicos protegem a pele pela reflexão da luz UV, dependendo fundamentalmente do tamanho de suas

partículas. Estes filtros solares representam uma forma mais eficaz e segura para proteger a pele. No entanto, o tamanho das partículas necessário para garantir a eficiência contra a radiação UV cria uma película esbranquiçada sob a pele, tornandoos esteticamente desagradáveis, e assim, menos utilizados pela população (Flor, 2007).

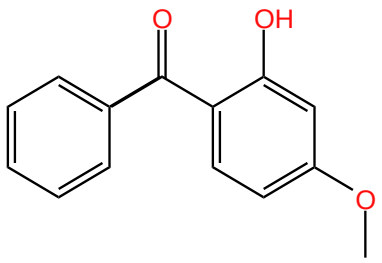
Já os filtros solares orgânicos absorvem os raios UV, tanto na faixa UVA quanto na UVB, e convertem em radiações de menor energia, reduzindo os efeitos nocivos da radiação sobre a pele. Tais compostos são, essencialmente, orgânicos aromáticos conjugados com grupos carbonílicos, como oxibenzona, avobenzona e octocrileno. De acordo com Gabros e colaboradores (2026), a estrutura molecular desses filtros permite a absorção dos raios UV, excitando a molécula. Ao retornarem ao seu estado fundamental, essas moléculas dissipam radiação de menor energia em comprimentos de onda mais longos, reduzindo a quantidade de radiação UV que atinge a pele. Devido à sua textura mais leve e à aparência transparente na pele, os filtros solares orgânicos apresentam elevada aceitabilidade cosmética, o que contribui para a preferência de muitos consumidores. Entretanto, apesar de sua ampla aplicação em formulações comerciais, esses filtros não são recomendados para uso infantil e apresentam maior risco de reações de hipersensibilidade cutânea quando comparados aos filtros solares inorgânicos (Araújo et al., 2008). Apesar da maior aceitação pelos consumidores e da eficácia quanto à proteção UV, há preocupações relacionadas à segurança de alguns desses componentes, especialmente quanto ao seu potencial alergênico e aos possíveis efeitos hormonais associados ao seu uso prolongado (Schneider, 2019).

1.2. Oxibenzona

Um dos compostos mais comuns e amplamente utilizados por décadas como agente fotoprotetor contra a radiação ultravioleta é a 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, também conhecida como oxibenzona (BP-3). Esse composto destaca-se por sua ampla capacidade de absorção da radiação UVA e, parcialmente, da radiação UVB, o que lhe confere elevada relevância na indústria farmacêutica, química e cosmética (Difrrey et al., 1997).

A oxibenzona apresenta fórmula empírica $C_{14}H_{12}O_3$ (Figura 1) e peso molecular de 228,25 g/mol. Na forma pura, apresenta-se como um pó cristalino incolor, com solubilidade em água de 68 mg/L a 25ºC, coeficiente de partição octanol/água (log K_{OW}) de 3,8 e pKa de 7,6 (Balmer et al., 2005; Negreira et al., 2008). Sua estrutura molecular confere dois anéis aromáticos ligados por um grupo carbonila. A hidroxila (OH) contribui para a absorção da radiação UV, enquanto o grupamento metoxi (OCH_3) garante lipofilicidade e solubilidade em formulações de protetores solares. (Safian et al., 2025). Por conta de suas características físicas e moleculares que garantem estabilidade e lipofilicidade, a BP-3 possui capacidade de bioacumulação e causar danos a longo termo, tanto no ambiente, em sedimentos e plantas, quanto em humanos e animais (Balmer et al., 2005).

Figura 1: Estrutura molecular da oxibenzona.



Fonte: Autora, (2026)

A eficácia da oxibenzona como filtro solar é bem descrita na literatura, demonstrando evidências significativas de fotoproteção, reduzindo danos celulares pela exposição solar. Além dessa aplicação, a oxibenzona também é utilizada como estabilizante em embalagens plásticas, atuando na proteção dos polímeros contra a degradação causada pela radiação UV e, consequentemente, aumentando a durabilidade desses materiais (Heurung et al., 2014). Sua larga escala de aplicabilidade aumenta sua presença no ambiente.

A agência reguladora ligada ao departamento de saúde norte-americano *Food and Drug Administration* (FDA) publicou um ensaio clínico avaliando a absorção sistêmica da oxibenzona após a aplicação tópica na pele humana. Os dados coletados revelaram uma concentração plasmática da substância acima de 0,5 ng/mL já no primeiro dia do estudo, após 4 aplicações. O valor limite de 0,5 ng/mL estabelecido pela FDA corresponde ao limite a partir do qual a agência considera necessários estudos toxicológicos adicionais, incluindo carcinogenicidade sistêmica, além de estudos adicionais de desenvolvimento e reprodução. Nesse estudo, em produtos contendo concentrações de 4% a 6%, as concentrações plasmáticas de oxibenzona observadas ficaram entre 169,3 e 209,6 ng/mL (Matta et al., 2019). Contudo, de acordo com a regulamentação de substâncias para filtros solares mais recente publicada da FDA (2019), não há estudos suficientes que determinem a toxicidade exata da oxibenzona e a relação entre o tempo de uso e seus efeitos adversos. Por esse motivo, a FDA não classifica a oxibenzona como substância “Geralmente Reconhecida como Segura e Eficaz” (GREASE, sigla em inglês) e permanece sujeita a necessidade de estudos adicionais para a comprovação da sua segurança.

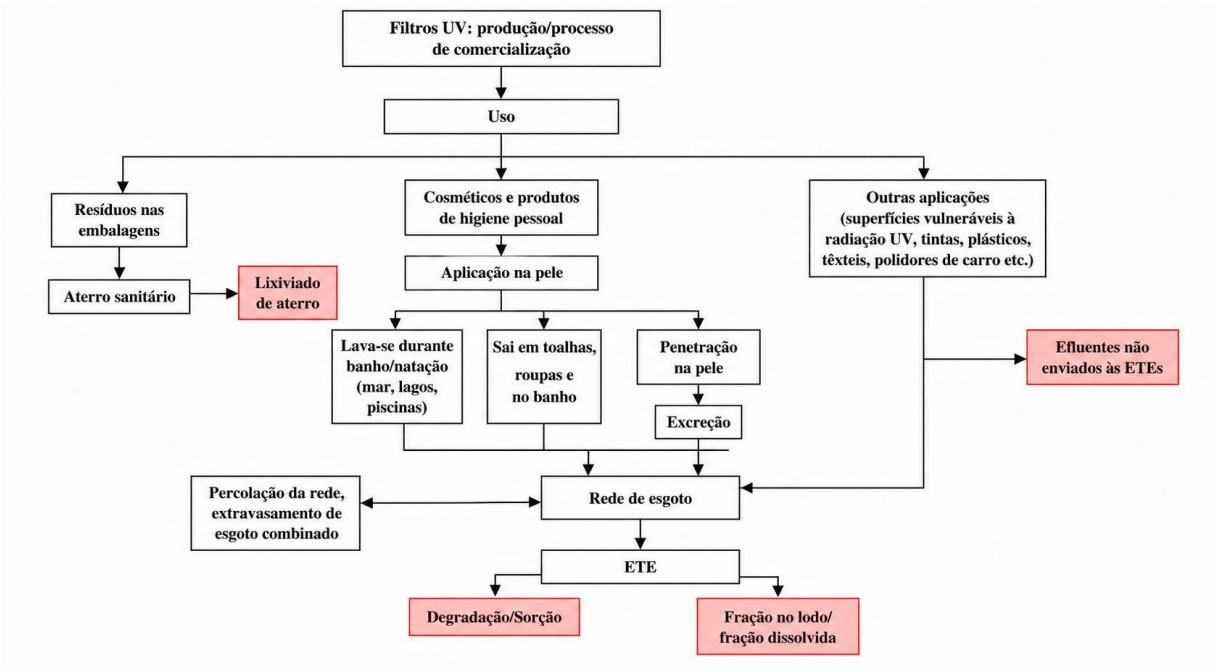
No Brasil, a utilização de filtros solares é regulamentada pela ANVISA através de resoluções e normas técnicas que estabelecem quais moléculas são permitidas em produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, bem como limites de concentração e exigências de rotulagem. A RDC n° 600 de 9 de fevereiro de 2022 insere a oxibenzona na lista de filtros permitidos em concentração máxima de 10%, com exigência de advertência na rotulagem quando sua concentração for superior a 0,5%.

Em 2017, a Assembleia Legislativa do Rio de Janeiro tramitou o PROJETO DE LEI N° 1129/2019, que proíbe a produção, importação e comercialização de filtros solares e outros produtos cosméticos e de higiene pessoal que contenham na fórmula a substância oxibenzona. A justificativa para a implementação dessa Lei se deve aos impactos associados da oxibenzona ao meio ambiente. Este projeto de lei não foi sancionado pois a regulamentação de cosméticos e componentes químicos é de competência somente da ANVISA, e não dos estados. O descumprimento desta Lei seria considerado infração ambiental e o indivíduo sujeito às penalidades previstas pela Lei 3.467, de setembro de 2000.

1.3. Oxibenzona no Ambiente

Os componentes dos filtros solares alcançam o meio aquático por duas vias distintas: a contaminação direta, que se dá pelo contato direto do produto pelo uso em piscinas, rios ou oceanos, e a contaminação indireta, que ocorre pela lavagem de roupas, banhos, resíduos industriais ou pela excreção urinária dos compostos absorvidos pelo organismo (Serrano, 2023), conforme demonstrado na Figura 2. Em ambas as vias, essas substâncias caminham para estações de tratamento de esgoto (ETEs), onde grande parte não é removida. Os efluentes tratados das ETEs são despejados em rios, que podem servir como captação para as estações de tratamento de água (ETAs) (Gago-Ferrero et al., 2011; Ramos et al., 2016).

Figura 2: Principais vias dos filtros UV no meio ambiente



Fonte: Autora (2026), com base em Giokas et al., (2007)

De acordo com Liu e colaboradores (2014), a eficiência de remoção da oxibenzona nas ETEs situa-se entre 20% e 60%, o que implica na liberação de uma fração considerável do composto nos corpos hídricos, representando um potencial risco ao meio ambiente. Com os níveis de concentração e a frequência em que se encontra esses compostos, o número de pesquisas vem crescendo para investigar as possíveis consequências e malefícios que a exposição pode trazer ao ecossistema. (Dinardo, J. C. et al., 2018)

No Brasil, Da Silva e colaboradores (2015) investigaram a aparição de filtros UV em ETAs, rios e água potável, e registraram concentrações de BP-3 na faixa entre 18 e 115 ng/L em seis ETAs do estado de São Paulo. Neste mesmo estudo, foi identificada a concentração máxima de 105 ng/L de BP-3 na água potável testada, e 44 ng/L de concentração máxima em águas superficiais de rios. De acordo com este artigo, a BP-3 é encontrada em águas de rios, lagos e torneiras do mundo todo. A concentração máxima de BP-3 encontrada em água de rio foi 114 ng/L na Eslovênia (Cuderman et al, 2007); 41 ng/L no Japão (Kameda et al. 2011), 2,7 ng/L na Coreia do Sul (Kim et al. 2007), 15,4 ng/L na Tailândia (Wu et al. 2013), 96 ± 93 ng/L na Suíça (Zenker et al 2008) e 17 ng/L no Reino Unido (Kasprzyk-Hordern et al. 2008). No abastecimento público de água, foi quantificada uma concentração máxima de 295 ng/L na Espanha (Diaz-Cruz et al., 2012). Já em piscinas descobertas de espaços externos foi encontrado em concentrações de até 620 ng/L na Boêmia do Sul (Grabicova et al., 2013) e 400 ng/L na Eslovênia (Cuderman et al, 2007). Em lagos recreativos as concentrações reportadas foram de até 550 ng/L na Boêmia do Sul (Grabicova et al., 2013); 125 ng/L na Suíça (Poiger et al. 2004), 27 ± 4 ng/L na Espanha (Rodil and Moeder 2008) e 85 ng/L na Eslonvênia (Cuderman et al, 2007).

Um trabalho com medição ambiental de filtros UV identificou oxibenzona, octocrileno e 2-etilhexil 4-metoxicinamato (EHMC) como os principais compostos absorvidos nos sedimentos de rios urbanos da bacia do Alto Iguaçu (Curitiba), com concentrações de 5,6 a 322,2 ng/g em peso seco (Mikuzawa, 2017).

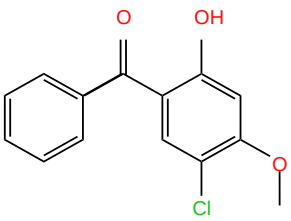
1.4. Subprodutos da Cloração da Oxibenzona

A detecção de BP-3 em ETAs evidencia que este composto não é devidamente removido pelos processos de tratamento. O principal procedimento de desinfeção nas ETAs é a cloração devido ao seu alto poder de oxidação e baixo custo. Entretanto, por mais que seja efetiva contra patógenos, a oxidação causada pela cloração pode interagir com químicos poluentes residuais e transformá-los em subprodutos tóxicos e nocivos (Burns et al. 2021).

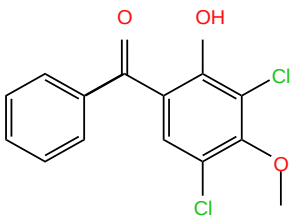
Segundo Medici et al. (2022), compostos como dioxibenzona, oxibenzona e sulisobenzona podem sofrer reações de cloração, o que resulta na diminuição de sua eficiência na absorção da radiação UV. Além disso, Liu e Chen et al. (2014) avaliaram a toxicidade aguda de 14 benzofenonas, antes e após o processo de cloração, por meio de bioensaios com bactérias bioluminescentes. Os resultados indicaram que, após o tratamento com cloro, apenas uma das benzofenonas apresentou aumento de toxicidade nos ensaios bacterianos, fenômeno atribuído a processos de substituição química e à maior reatividade do composto clorado.

Negreira e colaboradores (2008) identificaram três subprodutos de cloração da oxibenzona. As formas mono- e di-clorada da BP-3 (Figura 3) são originadas por reações de substituição, enquanto o 2,4,6-tricloro-3-metoxifenol pode resultar da clivagem do grupo carbonila entre os dois anéis aromáticos da molécula de BP-3. Esses subprodutos foram formados em quantidades significativas e ficaram estáveis a processos de oxidação.

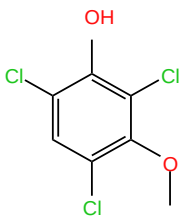
Figura 3: Principais subprodutos da cloração da BP-3



Produto 1: BP-3 Mono-clorada



Produto 2: BP-3 Di-clorada



Produto 3: 2,4,6-tricoloro--3-metoxifenol

Fonte: (Autora, 2026)

Corroborando com os achados de Negreira e sua equipe, Zhang e colaboradores (2016) investigaram a degradação da BP-3 por cloração e constataram que a reação ocorre rapidamente, sendo influenciada principalmente pela cinética da reação e pelo pH do meio. Nesse estudo, foram identificados os três subprodutos de degradação, destacando-se o 2,4,6-tricloro-3-metoxifenol como o mais estável. Ensaios *in vitro* demonstraram que esse subproduto apresenta potencial genotóxico (Zhang et al., 2016).

2. JUSTIFICATIVA

Crescentes evidências científicas demonstram que a oxibenzona é um composto ecotoxicológico, e que pode ser absorvido pela pele, alcançar níveis sistêmicos e bioacumular nos organismos, levantando preocupações reais quanto aos seus potenciais efeitos tóxicos.

Ademais, a presença recorrente desse composto em matrizes ambientais, como sedimentos e efluentes de estações de tratamento de água demonstram ampla disseminação.

Nesse contexto, a avaliação toxicológica *in vivo* da oxibenzona e seus subprodutos formados pela cloração em ETAs torna-se essencial, permitindo uma investigação mais profunda dos seus efeitos metabólicos e fisiológicos, fornecendo bases científicas para o aprimoramento de políticas regulatórias, visando a proteção à saúde humana e do meio ambiente.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral.

Avaliar a toxicidade dos subprodutos da oxibenzona formados após cloração, mimetizando estações de tratamento de água, em camundongos Swiss.

3.2 Objetivos Específicos.

- Mimetizar, em laboratório, a cloração da oxibenzona que ocorre em estações de tratamento de água para obtenção dos subprodutos.

- Monitorar a formação dos subprodutos da degradação da oxibenzona por cloração.

- Administrar soluções de oxibenzona íntegra e soluções com os subprodutos obtidos por cloração em concentrações diferentes, ao longo de 28 dias consecutivos em camundongos Swiss.

- Avaliar os efeitos da administração, por gavagem, das soluções nos camundongos Swiss.

- Analisar alterações antropométricas e comportamentais ao longo do período de experimentação.

- Avaliar alterações histológicas dos camundongos após exposição a oxibenzona antes e após o tratamento por cloração.

- Analisar o fígado, o útero e os testículos para verificar possíveis efeitos doseresposta.

4. METODOLOGIA

4.1 Formação e caracterização dos subprodutos da oxibenzona pela reação de cloração

O processo de cloração foi simulado em laboratório, semelhante ao que ocorre em estações de tratamento de água. Para gerar os subprodutos, utilizou-se a oxibenzona (benzofenona-3; Sigma-Aldrich) como composto de referência e uma solução 12% (m/v) de hipoclorito de sódio (NaOCl), doado pela Saneouro, empresa responsável pela prestação dos serviços de água e esgoto de Ouro Preto-MG. Primeiramente, preparou-se uma solução estoque de oxibenzona (30 mg/mL em metanol), agitada cuidadosamente para garantir homogeneidade. Em seguida, preparou-se a solução aquosa de trabalho na concentração final de 10 mg/mL. A solução de NaOCl 120 mg/mL foi diluída para uma concentração de 10 mg/mL para uso experimental. Também foi preparada uma solução de tiossulfato de sódio ($Na_2S_2O_3$) a 10 mg/mL como inibidor da reação. Todas as soluções foram armazenadas a 4°C e protegidas da luz.

Para a reação de cloração, misturou-se em uma proporção de 1:1 da solução de oxibenzona e da solução de NaOCl, em béqueres, agitando continuamente e sob abrigo de luz por 30 minutos. Decorridos 30 minutos, foram adicionados 250 µL de solução trabalho de tiossulfato de sódio (10 mg/mL) a fim de finalizar a reação química.

As análises semi-quantitativas da oxibenzona e de seus subprodutos gerados pela reação de cloração foram realizadas por injeção direta em um cromatógrafo líquido UHPLC, modelo Nexera X2 (Shimadzu), equipado com um amostrador automático (modelo SIL-30AC) e um sistema binário de bombas (modelo LC 30AD), acoplado à um espectrômetro de massas do tipo triplo-quadrupolo, modelo LCMS8040 (Shimadzu). Utilizou-se um sistema de bomba junto a um injetor automático para a ionização direta de amostra no electrospray (ESI) e análise por espectrometria de massas, visando garantir a injeção de volumes exatos de amostras, utilizando como fase móvel água ultrapura e acetonitrila (grau HPLC), ambas com 0,1% de ácido fórmico, durante de 5 minutos (fluxo de 0,2 mL/min), mantendo uma relação constante de 50% de cada fase.

Foram injetados 10 µL de amostra para a quantificação da oxibenzona e 50µL para identificação de seus subprodutos. A oxibenzona foi avaliada em modo SIM (ionização positiva) monitorando as transições m/z 229,20 > 150,90; 229,20 > 104,95; 229,20 > 77,05; caracterizando sua presença. Para a identificação dos subprodutos aplicou-se o modo SCAN, em ambos modos de ionização, registrando íons de m/z 50 a 350. As condições instrumentais incluíram temperatura de dessolvatação de 230 °C, bloco de aquecimento 400 °C, nitrogênio como gás nebulizador (2 L/min) e gás secagem (12 L/min), e argônio com gás colisão (CID).

4.2 Experimentação animal

Para o estudo, foram dispostos 72 camundongos Swiss albinos (*Mus musculus)*, jovens adultos de 45 dias, ambos os sexos, pesando entre 28 e 45g, provenientes do biotério institucional da UFOP (Centro de Ciência Animal - CCAUFOP). Os animais foram alojados em gaiolas de polipropileno contendo maravalha autoclavada, permanecendo em ambiente com temperatura controlada (22 ± 2°C) e umidade relativa de 55 ± 10%. Durante todo o período experimental, os camundongos tiveram acesso à ração comercial padrão e à água autoclavada *ad libitum*.

O estudo seguiu conforme as diretrizes do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e contou com a aprovação do Comitê de Ética no uso de animais (CEUA), sob o protocolo n°2633310524.

Os camundongos foram divididos em seis grupos experimentais, selecionados aleatoriamente com 6 espécimes de fêmeas e 6 espécimes de machos (n° 12 por grupo). Após um período de aclimatação de 15 dias, foi dado início a exposição dos animais às soluções nas concentrações, descritas na tabela 1, definidas previamente de acordo com valores reportados para exposições ambientais e toxicidade subcrônica de filtros UV em roedores. As doses foram administradas por gavagem, durante 28 dias consecutivos, sendo seu volume ajustado semanalmente de acordo com o peso corporal individual de cada camundongo.

Tabela 1: Grupos experimentais dos animais e suas respectivas soluções/doses administradas. Cada grupo é composto por 12 camundongos, sendo dividido em 6 fêmeas e 6 machos.

Grupos	**Tratamento**	**Solução administrada**
G1	Controle negativo	Água milli-Q
G2	Controle químico	Água com NaOCl e $Na_2S_2O_3$
G3	Oxibenzona íntegra 5 mg/Kg/dia	Solução padrão de oxibenzona
G4	Subproduto clorado 0,5 mg/Kg/dia	Soluções de padrão de oxibenzona após cloração.
G5	Subproduto clorado 1 mg/Kg/dia	
G6	Subproduto clorado 5 mg/Kg/dia	

Fonte: Autora, 2025.

Os animais foram monitorados diariamente até o fim do período experimental, a fim de observar alterações comportamentais e macroscópicas, e com seus pesos corporais registrados a cada dois dias para ajuste de dose/volume. Dessa forma, a análise com os valores do peso corporal foi coletada para avaliar o ganho ou perda de peso relativa. Todas as análises foram realizadas separando os sexos, por diferenças hormonais e metabólicas que são capazes de alterar a resposta à substância.

4.3 Coleta de órgãos e processamento histológico

Após os 28 dias, os camundongos foram eutanasiados por sobredose anestésica utilizando a associação cetamina:xilazina (300 mg/Kg: 30 mg/Kg). Procedeu-se à necropsia com remoção e inspeção do fígado e órgãos reprodutores. Todos os órgãos coletados tiveram seu peso úmido registrado.

Os fragmentos de tecidos obtidos dos órgãos foram fixados em formol tamponado a 10% em pH neutro, processados e incluídos em parafina. Secções histológicas de 4 µm foram coradas com hematoxilina-eosina (HE) para depois serem analisadas em

microscopia óptica de campo claro. A avaliação foi quantitativa para o fígado e qualitativa para os órgãos reprodutores, considerando em ambos aspectos como presença atipias celulares, necrose, alterações estruturais, presença de infiltrados lipídicos, displasias e hiperplasia.

4.4 Fotodocumentação das lâminas e análise estatística

Para este trabalho, foram analisados o fígado e o sistema reprodutor dos modelos animais.

A digitalização das lâminas foi realizada utilizando o microscópio Leica DM50000B com câmera acoplada e o software Leica Application Suite (versão 2.4.0 R1, Leica Microsystems), pertencente ao Núcleo de Pesquisas de Ciências Biológicas (NUPEB) da UFOP. Para cada lâmina do fígado, foram fotografados cinco quadrantes distintos, na objetiva 40x, selecionados de forma padronizada, seguindo evitar bordas do corte histológico dobras, fissuras, bolhas ou falhas de coloração e escolher regiões representativas do tecido, preservando imagem histológica do tecido, garantindo representatividade das áreas analisadas. As lâminas dos órgãos reprodutores foram fotografadas na objetiva de 20x, seguindo o mesmo método.

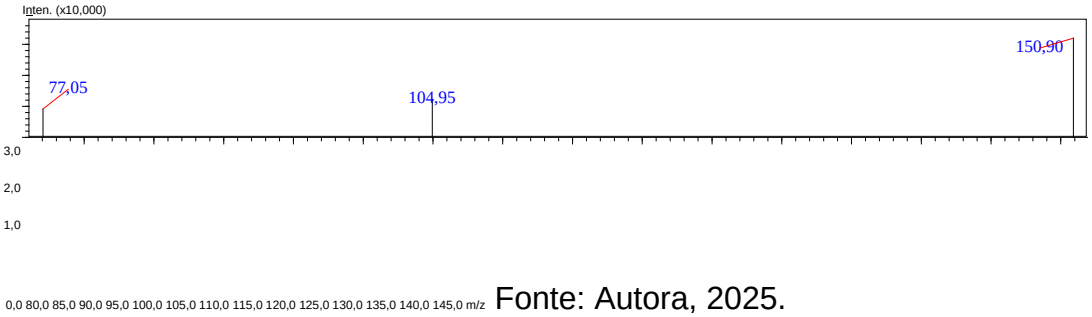
Para as imagens obtidas a partir do fígado, foi realizada a contagem manual de macro- e micro- esteatose e núcleo picnótico de hepatócitos, divididas em quatro quadrantes da micrografia. O aplicativo escolhido para análise das imagens foi ImageJ, *software* de análise de imagens científicas, garantindo reprodutibilidade e padronização da análise.

Após a contagem, os dados coletados foram integrados ao aplicativo *GraphPad Prism v.*8.01. A análise estatística foi realizada com teste One-Way (ANOVA) com pós teste de Tukey em comparação dos grupos controle e grupo tratado com oxibenzona entre os grupos tratados com os subprodutos, sendo $p < 0,005$ considerado como diferença significativa. Foi considerado intervalo de confiança de 95%.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A avaliação da degradação da BP-3 foi realizada conforme a metodologia de determinação da oxibenzona (m/z 229,0) de Garcia e colaboradores (2011). Este método monitora a fragmentação da oxibenzona por LC/MS, utilizando o íon m/z 150,90 como base para a detecção. De acordo com García e colaboradores, este íon foi selecionado por apresentar maior intensidade entre os fragmentos analisados, o que permite sua detecção mesmo em concentrações menores. Neste estudo, a verificação da degradação da oxibenzona foi realizada por injeção direta das soluções antes e após o tratamento por cloração, com base na intensidade absoluta do íon m/z 150,90. Os íons m/z 77,05, m/z 104,95 e m/z 150,90 foram selecionados automaticamente pelo software analítico em função de sua elevada intensidade (Figura 4).

Figura 4: Espectro de massas obtido no modo de aquisição MRM (*multiple reation mode*) evidenciando os íons fragmento positivos da oxibenzona.

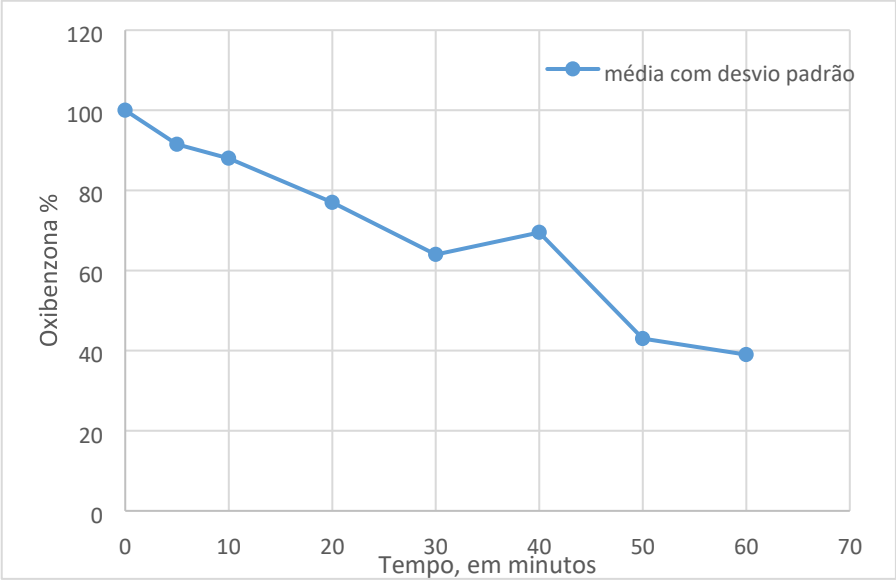


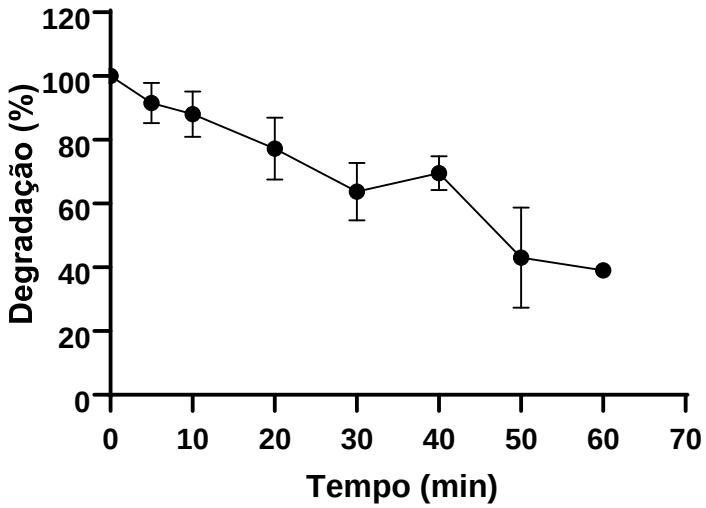
Fonte: Autora, 2025.

5.1. Degradação da oxibenzona

O ensaio de degradação da BP-3 foi conduzido com razão 1:1 entre NaOCl: BP-3. A degradação foi quantificada pela variação da intensidade do íon 150,90, comparando-se o tempo 0 (sem NaOCl) com os demais tempos após exposição ao degradante. A Figura 5 ilustra a degradação da oxibenzona pelo cloro. No gráfico, os dados mostram que, entre 0 e 20 minutos, aproximadamente 23% da BP-3 foi degradada. Decorrido 30 minutos da reação, a BP-3 foi degradada em até 36%, com uma leve diferença na média de degradação em 40 minutos, que contabilizou 30,5% da BP-3 degradada. Por fim, observou-se que, no tempo de reação de 60 minutos, a degradação total atingiu aproximadamente 61%.

Figura 5: Gráfico de degradação da oxibenzona, em relação BP-3% por tempo em minutos.





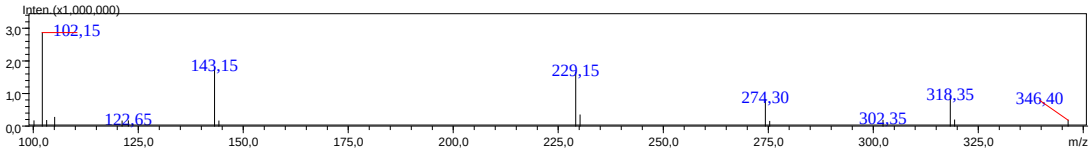
Fonte: Autora, 2025

No estudo de Zhang e colaboradores (2016) foram utilizadas concentrações de cloro livre pelo menos dez vezes maiores que a de BP-3 (1 mg/L) para avaliar o efeito da dose na cinética da reação. No trabalho, foi visto que a BP-3 sofreu degradação rápida

pelo cloro, com meia-vida entre 26 e 43 segundos quando as doses de cloro variaram entre 3 e 5 mg/L. A degradação mais acelerada descrita por Zhang e colaboradores, em comparação com os resultados deste trabalho, pode ser atribuída às concentrações de cloro superiores. Esses achados indicam que a oxibenzona (BP-3) pode ser degradada de forma rápida e eficiente pelo cloro.

No tempo 0 min da reação, o espectro obtido demonstrado na Figura 6 não evidenciou sinais de degradação, confirmando a presença do íon correspondente à BP-3 (m/z 229) e a ausência do íon referente ao subproduto.

Figura 6: Espectro em tempo 0 min, sem degradação, evidenciando a presença do íon da oxibenzona (m/z 229) e ausência do íon do subproduto.



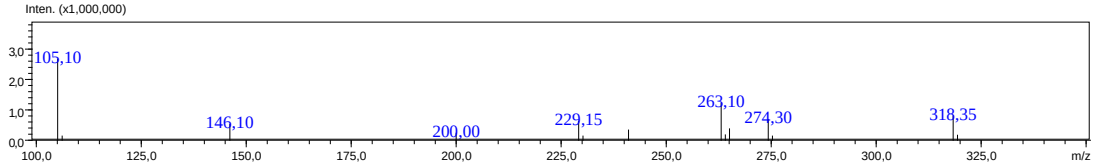
Fonte: Autora, 2025

5.2. Identificação dos subprodutos da cloração da oxibenzona

A análise em modo SCAN das amostras de oxibenzona tratadas com NaOCl permitiu identificar, em ionização positiva, o subproduto de m/z 263, correspondente a oxibenzona monoclorada, como apresentado na Figura 7.

Em nosso experimento, esse subproduto passou a ser observado a partir de 20 minutos, alcançando intensidade absoluta máxima aos 30 minutos, indicando o momento de maior concentração deste subproduto formado pela reação de cloração, sendo esta a razão pela qual escolhemos esse tempo de degradação para os testes de toxicidade em camundongos. Após 30 minutos, foi verificado um decaimento do íon m/z 263 até 60 minutos, quando o íon deixou de ser observado, sugerindo que o subproduto também é degradado pelo cloro, conforme descrito por Zhang e colaboradores (2016).

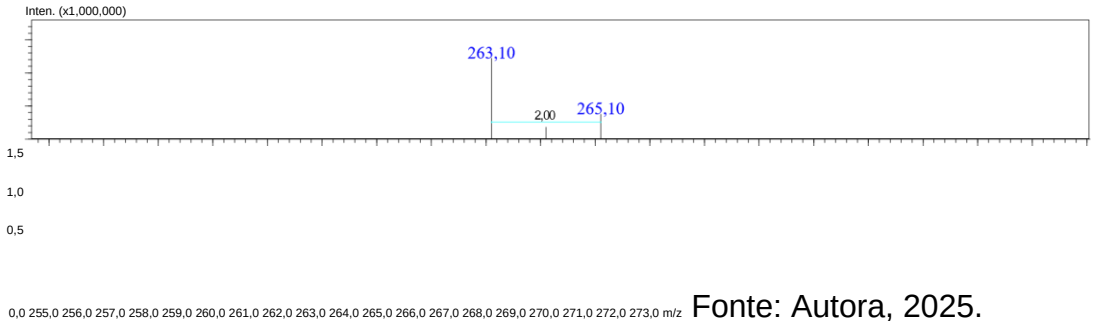
Figura 7: Espectro em tempo 30 min, com degradação, evidenciando a presença do íon da oxibenzona (m/z 229) e do íon do subproduto (m/z 263).



Fonte: Autora, 2025.

A presença dos dois isótopos do cloro (35Cl e 37Cl) auxiliou na confirmação estrutural. No espectro de massas apresentado na Figura 8, é possível ver a razão isotópica do cloro pelos íons m/z 263 e m/z 265. O subproduto m/z 263 corresponde ao isótopo de cloro de massa 35g/mol mais abundante e o subproduto m/z 265 representa o isótopo menos abundante de massa 37g/mol. Essa distribuição isotópica explica por que a intensidade do pico m/z 263,10 é maior que a do pico m/z 265,10.

Figura 8: Espectro do subproduto monoclorado dos dois isótopos do cloro (35Cl e 37Cl).



Fonte: Autora, 2025.

O íon m/z 261,1, identificado por Zhang e colaboradores (2016) em ionização negativa, também refere a uma forma monoclorada da oxibenzona. Nesse estudo, o subproduto de m/z 261,1 foi caracterizado como resultado da substituição de um hidrogênio por um átomo de cloro em uma posição ativada do anel benzênico, provavelmente na posição orto à hidroxila. Zhang e colaboradores sugerem que essa espécie surge por substituição eletrofílica orientada pelo grupo hidroxila. Ainda segundo os autores, quando a relação molar entre oxibenzona e NaOCl foi 1:1, o subproduto m/z 261,1 apareceu já nos primeiros minutos de reação e, em seguida, teve sua concentração reduzida ao longo do tempo, indicando degradação posterior pela ação do cloro. Outros produtos clorados, inclusive formas dicloradas da

oxibenzona e derivados secundários como o 2,4,6-tricloro-3-metoxifenol, também foram relatados, evidenciando uma cadeia complexa de degradação.

5.3. Teste de estabilidade

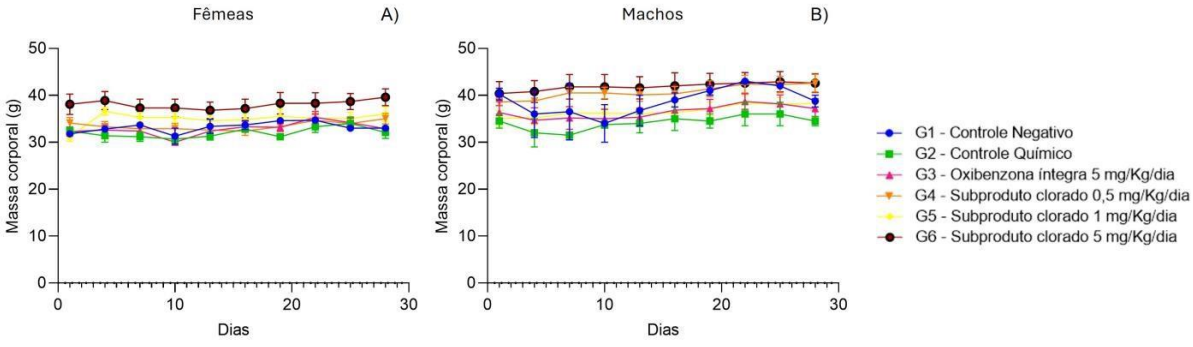
A estabilidade da solução de BP-3 e de seu subproduto de degradação (263 m/z) em água foi avaliada antes de iniciar os ensaios *in vivo*. Na análise semiquantitativa da intensidade absoluta dos íons, observou-se uma variação de 3,4% de oxibenzona e 4,8% de subproduto ao longo das 48 horas pós-experimento. Estes valores apresentam uma variação menor de 10% e, de acordo com a Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE, em inglês) (2004), são considerados aceitáveis e representam a estabilidade da oxibenzona e do subproduto 263 m/z em água. Dessa forma, a cada dois dias foi feita uma nova solução de oxibenzona e de seu subproduto, durante os 28 dias de gavagem nos camundongos, para manter as concentrações.

5.4 Análises corporais macroscópicas

5.4.1 Análise antropométrica e comportamental

Ao longo do período experimental de 28 dias, os camundongos *Swiss* de ambos os sexos exibiram ganho de peso corporal semelhante entre os diferentes tratamentos administrados. As avaliações foram conduzidas de forma independente para machos e fêmeas.

Figura 9: Acompanhamento da massa corporal dos camundongos em A) fêmeas e B) machos nos 28 dias de tratamento com as soluções.



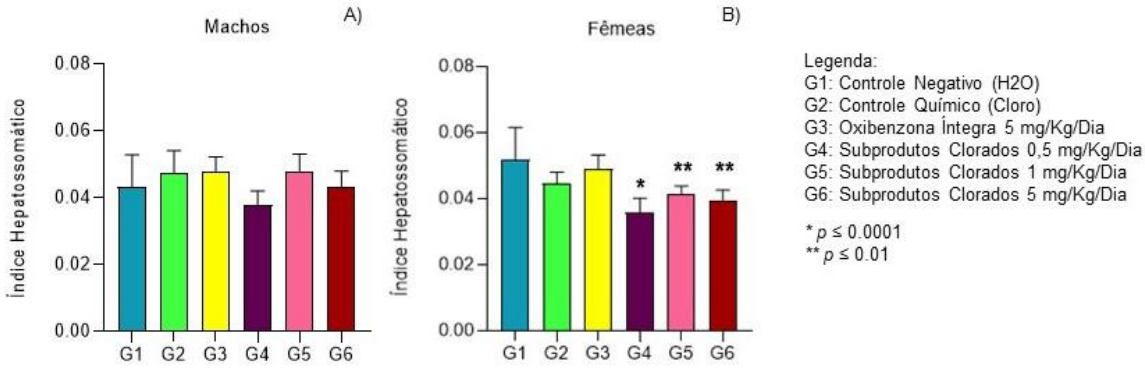
Fonte: Autora, 2026.

Com base na análise estatística apresentada nos dados da Figura 9 concluímos que a administração das soluções não afetou o aumento normal da massa corporal nos animais (machos e fêmeas). Ademais, não foram observadas alterações comportamentais entre os grupos avaliados.

5.4.2 Análise anatomopatológica

A análise estatística da razão entre a massa do fígado e a massa corporal revelou diferença significativa nas fêmeas entre os grupos experimentais tratados com seus subprodutos nas três concentrações testadas, quando comparados ao grupo controle negativo, demonstrado na Figura 10. Em contraste, essa diferença não foi observada nos machos. O fígado desempenha papel central na toxicologia por meio da biotransformação de xenobióticos, processo responsável pela desintoxicação das substâncias absorvidas no trato gastrointestinal (Graham e Lake 2008). Essa transformação hepática, na qual tudo o que é absorvido pelo intestino passa primeiramente pelo fígado antes de atingir a circulação sistêmica, é conhecida como metabolismo de primeira passagem (Herman e Santos 2023), razão pela qual o fígado foi eleito um dos órgãos-alvo desta pesquisa.

Figura 10: A) Análise estatística da razão entre a massa do fígado e a massa corporal total para fêmeas e B) Análise estatística da razão entre a massa do fígado e a massa corporal total para machos, para todos os grupos estudados.

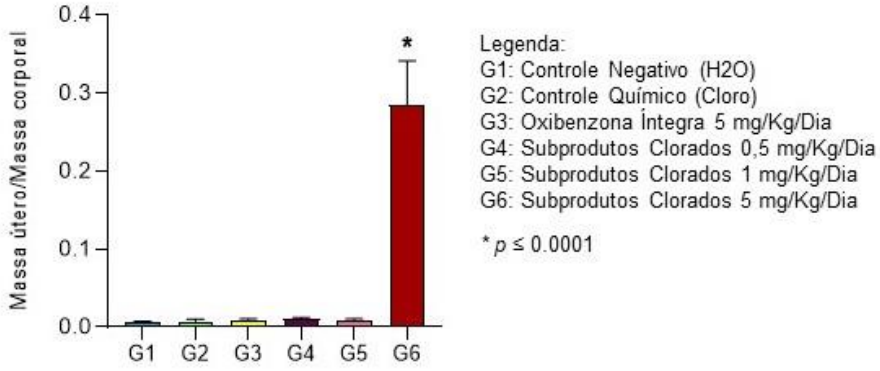


Fonte: Autora, 2026.

A metabolização de xenobióticos tóxicos nesse processo pode causar alterações hepáticas significativas, refletidas em outros parâmetros, como na diminuição da massa do fígado, que está associada a atrofia hepatocelular, evidenciada pela presença de células mais condensadas e núcleos picnóticos (Gruttadauria et al. 2007).

Ao avaliar a razão entre o peso corporal e o órgão reprodutor das fêmeas analisado neste estudo, representado na Figura 11, somente o grupo G6 – Subprodutos clorados 5 mg/Kg/dia, apresentou variação quando comparado aos demais grupos utilizados para comparação estatística (G1, G3 e G4).

Figura 11: Análise estatística da razão entre a massa do útero e a massa corporal total para fêmeas.

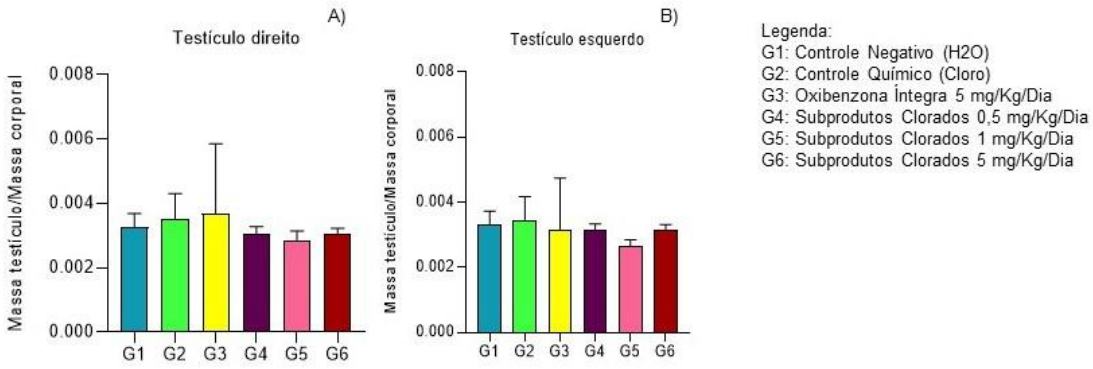


Fonte: Autora, 2026.

O aumento do peso do útero estaria ligado à função observada da BP-3 como agonista dos receptores de estrogênio (ER) e antagonista dos receptores de andrógeno (AR), estimulando a hiperplasia endometrial e a formação de pólipos estromais (Yamasaki et al., 2003).

Na análise da relação entre a massa corporal total e a massa testicular direita e esquerda nos machos, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas, conforme demonstrado no gráfico apresentado na Figura 12.

Figura 12: A) Análise estatística da razão entre a massa do testículo direito e a massa corporal total e B) Razão entre a massa do testículo esquerdo e a massa corporal total.



Fonte: Autora, 2026.

5.5. Análises histopatológicas

5.5.1. Do fígado

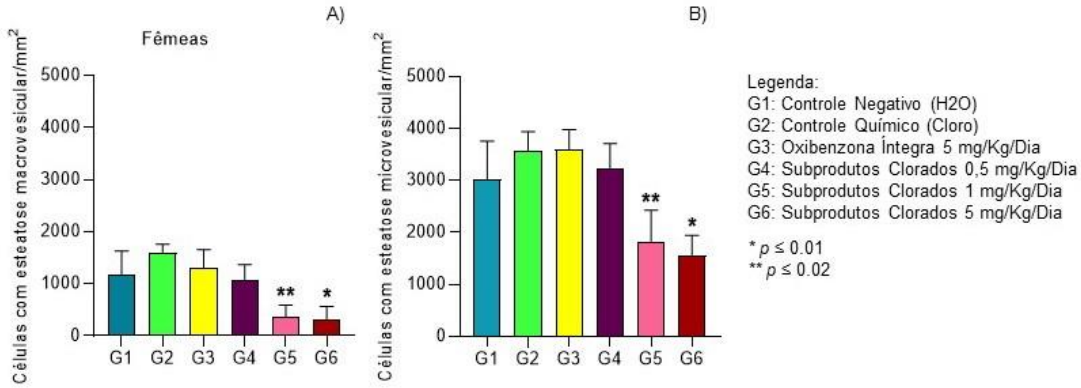
Durante a análise microscópica do fígado o principal achado foi a presença de esteatose. Esse processo está associado a um desequilíbrio entre os agentes oxidantes e antioxidantes do organismo, refletindo um estado de estresse oxidativo celular pela diferença entre a produção e remoção de espécies reativas de oxigênio (EROs) (Zhang et al., 2016). Nesse contexto a exposição a exógenos pode intensificar significativamente a geração dessas espécies, desencadeando respostas oxidativas capazes de comprometer a homeostase celular e contribuir para danos teciduais (Greaves, 2007). Um estudo realizado por Rodríguez-Fuentes e colaboradores (2015) observou uma tendência no aumento de expressão de glutationa peroxidase, uma enzima antioxidante, em eleuteroembriões de zebrafish (*Danio rerio*) tratados com BP3. Liu e seus colaboradores (2015) também descrevem o estresse oxidativo causada pela BP-3 como as principais causas de danos em animais aquáticos, validado pela experimentação em peixes de água doce *Carassius auratus*.

De acordo com Goodman e Ishak (2006), a esteatose hepática pode ser dividida em esteatose macrovesicular e esteatose microvesicular. Segundo os autores, a

presença de esteatose macrovesicular é considerada uma adapção fisiológica natural e pode ser associada a ampla variedade de lesões, caracterizada por um grande vacúolo não pigmentado e bem definido. Já a esteatose microvesicular se apresenta em hepatócitos parcialmente ou completamente cheios de mini vacúolos em volta do núcleo, e são normalmente indicativos de uma disfunção hepática mais grave.

Neste presente estudo, não foi observada diferença estatisticamente significativa na esteatose macro e microvesicular no grupo tratado com oxibenzona à 5 mg/Kg, micrografia representada na Figura 15C, quando comparado ao grupo controle negativo nas fêmeas, como apontado no gráfico de presença de núcleos picnóticos, na Figura 13. Considerando que a esteatose hepática está associada ao estresse oxidativo dos hepatócitos, esse achado sugere que, nessa concentração, a oxibenzona não promoveu alteração relevante nesse parâmetro. Um estudo com o peixe *Scophthalmus maximus* realizado por Carvalhais e colaboradores (2021) afirmaram que, por mais que não tenha sido observada peroxidação lipídica em nenhum dos órgãos estudados, foi verificado que o sistema antioxidante dos animais foi desafiado, simbolizando diferentes respostas adaptativas ou de sucessibilidade sinalizadora conforme o órgão analisado, tempo de exposição e concentração.

Figura 13: Gráfico de contagem da presença de A) macroesteatose e B) microesteatose em lâminas de fígado das fêmeas.



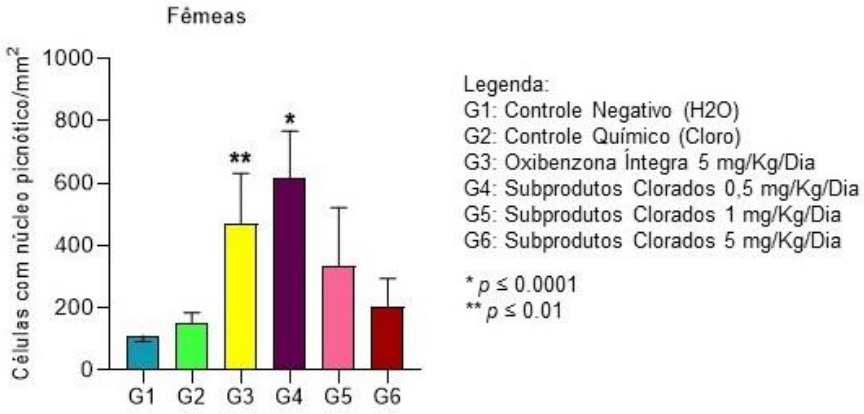
Fonte: Autora, 2026.

Por outro lado, a Figura 13 também mostra que nos grupos expostos aos subprodutos, verificou-se redução significativa da esteatose conforme o aumento da concentração, indicando um comportamento dose-dependente não monotônica. Esse resultado pode sugerir que os subprodutos apresentam maior toxicidade em concentrações mais baixas. Um estudo realizado por Conolly e seus colaboradores (2004) avaliou as bases do mecanismo e modelagem cinética de agentes químicos, que ao interagirem com alvos bioquímicos, podem ocorrer relações dose-efeito não monotônicas, ou bifásicas, nas quais a resposta diminui em baixas doses e aumenta em doses mais altas, ou o contrário. O estudo de Vandenberg (2014) sugere que as respostas dose-efeito não monotônicas são relativamente frequentes entre substâncias químicas desreguladoras do sistema endócrino. A BP-3 tem sido investigada como potencial desregulador endócrino, com evidências experimentais de atividade estrogênica e efeitos sobre vias hormonais em diferentes modelos biológicos, embora a extrapolação para humanos ainda dependa de maior robustez de dados (Peranić et al., 2025)

De acordo com Benotti e Brownawell (2009), os subprodutos formados pela cloração da BP-3 possuem a capacidade de gerar espécies reativas de oxigênio (EROs). Estas substâncias podem modular vias de sinalização, alterar expressão gênica e amplificar respostas celulares, aumentando os riscos de citotoxicidade. Em contraste, os estudos de Oliveira e seus colaboradores (2021) sugerem a adaptação celular após a agressão inicial. Dessa forma, a exposição contínua a compostos citotóxicos pode levar à adaptação celular, ativando mecanismos de defesa antioxidante. Entre esses mecanismos, destacam-se o aumento da produção de glutationa e a maior expressão de outras enzimas antioxidantes, que ajudam a neutralizar as espécies reativas de oxigênio e, assim, reduzem a citotoxicidade em outras concentrações, corroborando com os achados deste estudo.

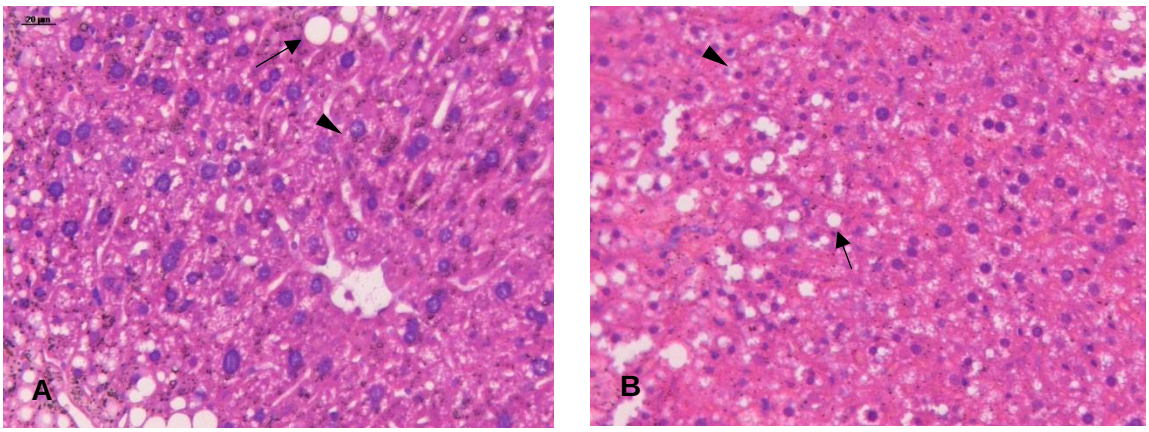
Com relação aos núcleos picnóticos demonstrados na Figura 14, foi visto um aumento estatisticamente significativo na concentração de 5 mg/kg de oxibenzona comparado com o grupo negativo, o que sugere indução de morte celular. A presença de núcleos picnóticos no fígado é um achado histopatológico compatível com dano hepatocelular por apoptose ou necrose, sendo frequentemente utilizada como indicativo de toxicidade celular em modelos experimentais (Mohany et al., 2011).

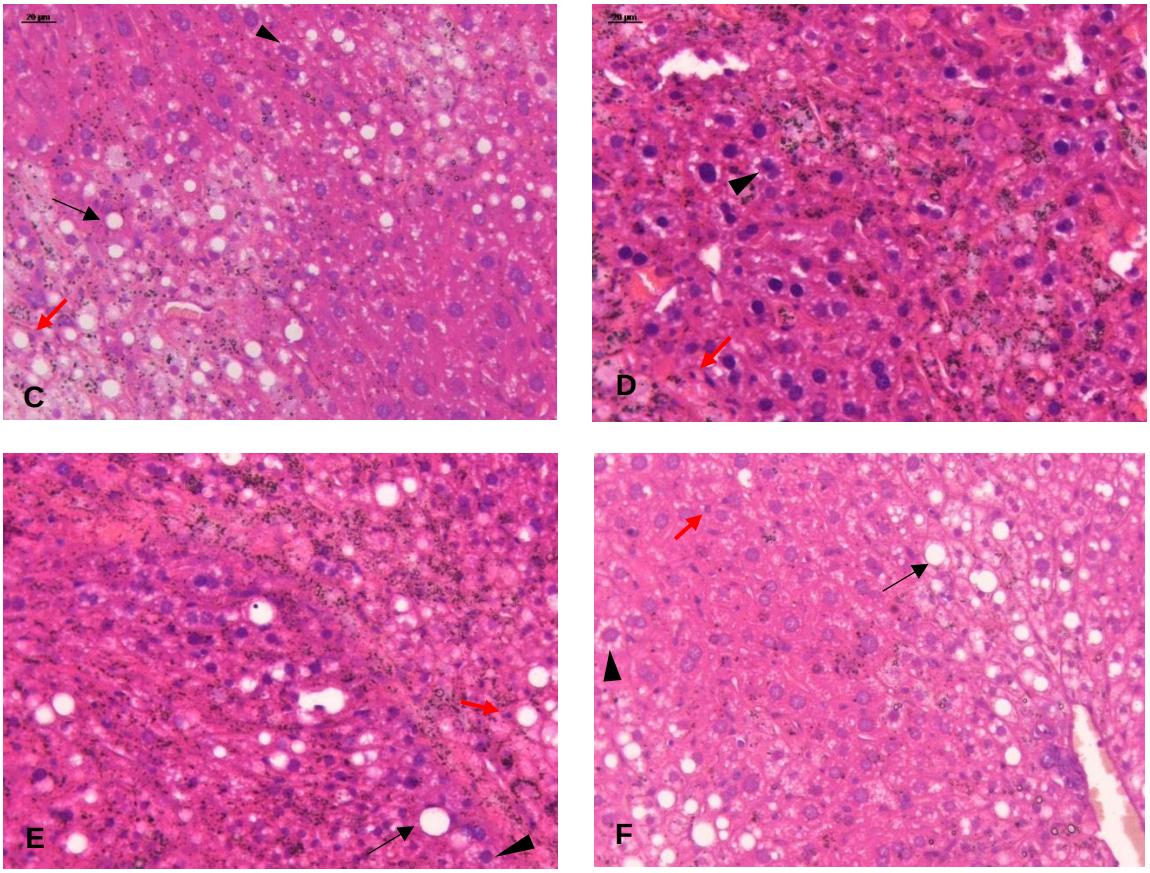
Figura 14: Gráfico de contagem da presença de núcleos picnótico nas lâminas de fígado das fêmeas.



Fonte: Autora, 2026.

Figura 15: Imagens fotodocumentadas do fígado das fêmeas em objetiva de 40x. A) controle negativo, B) controle químico, C) grupo tratado com oxibenzona 5 mg/Kg/dia, D) grupo tratado subprodutos clorados 0,5 mg/Kg/dia, E) grupo tratado com subprodutos clorados 1 mg/Kg/dia, F) grupo tratado com subprodutos clorados 5 mg/Kg/dia.





Seta fina preta: Macroesteatose. Cabeça de seta preta: Microesteatose. Seta grossa vermelha: Núcleo picnótico. Barra de escala: 20 µm.

Fonte: Acervo pessoal da autora, 2026.

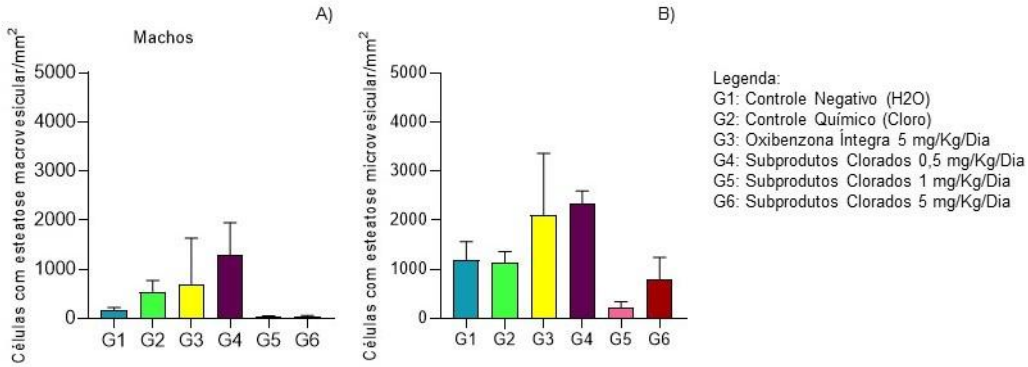
Em contrapartida, nos camundongos expostos os subprodutos na concentração de 0,5 mg/Kg (G4), com micrografia representativa na Figura 18D, apresentaram esse efeito ainda mais acentuado de núcleos picnóticos quando comparado ao G1, representado pela Figura 18A, indicando um efeito mais intenso sobre a integridade celular e sugerindo maior potencial apoptótico e citotóxico em relação à oxibenzona. Como na análise estatística da esteatose, os grupos administrados com concentrações maiores de subprodutos clorados (G5 e G6, micrografia demonstrados nas Figuras 18E e 18F, respectivamente) apresentaram redução significativa de núcleo picnótico comparado ao grupo exposto ao G4.

Nos machos, a concentração de 5 mg/kg de oxibenzona não promoveu alteração estatisticamente significativa na esteatose macro e microvesicular hepática, quando comparado ao grupo controle negativo, como mostrado na Figura 16.

Entretanto, no G4 foi observado um aumento na esteatose maior que no G1 e no G3, compadecendo com a possibilidade do subproduto monoclorado da oxibenzona ser potencialmente mais toxico que a oxibenzona em menores concentrações. Em relação ao G3, a Figura 18C ilustra a micrografia da lâmina histológica. Deve-se atentar para o fato de que, nesses grupos, observamos um alto desvio padrão entre as réplicas que influenciou na análise estatística. Nos grupos G5, exibida na Figura 18E, e G6, Figura 18F, observou-se redução significativa da esteatose conforme o aumento da concentração do subproduto clorado.

Figura 16: Gráfico de contagem da presença de A) macroesteatose e B)

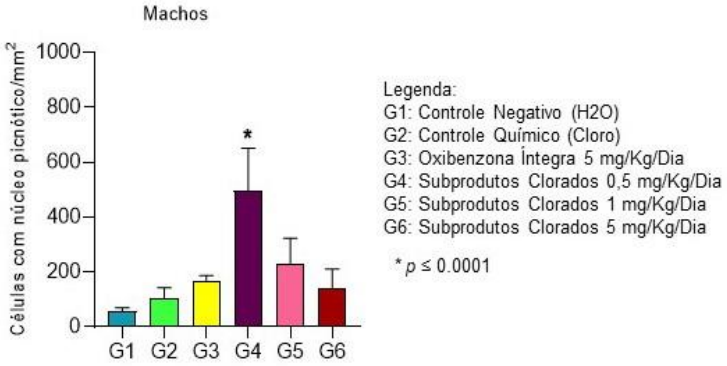
microesteatose nas lâminas de fígado dos machos.



Fonte: Autora, 2026.

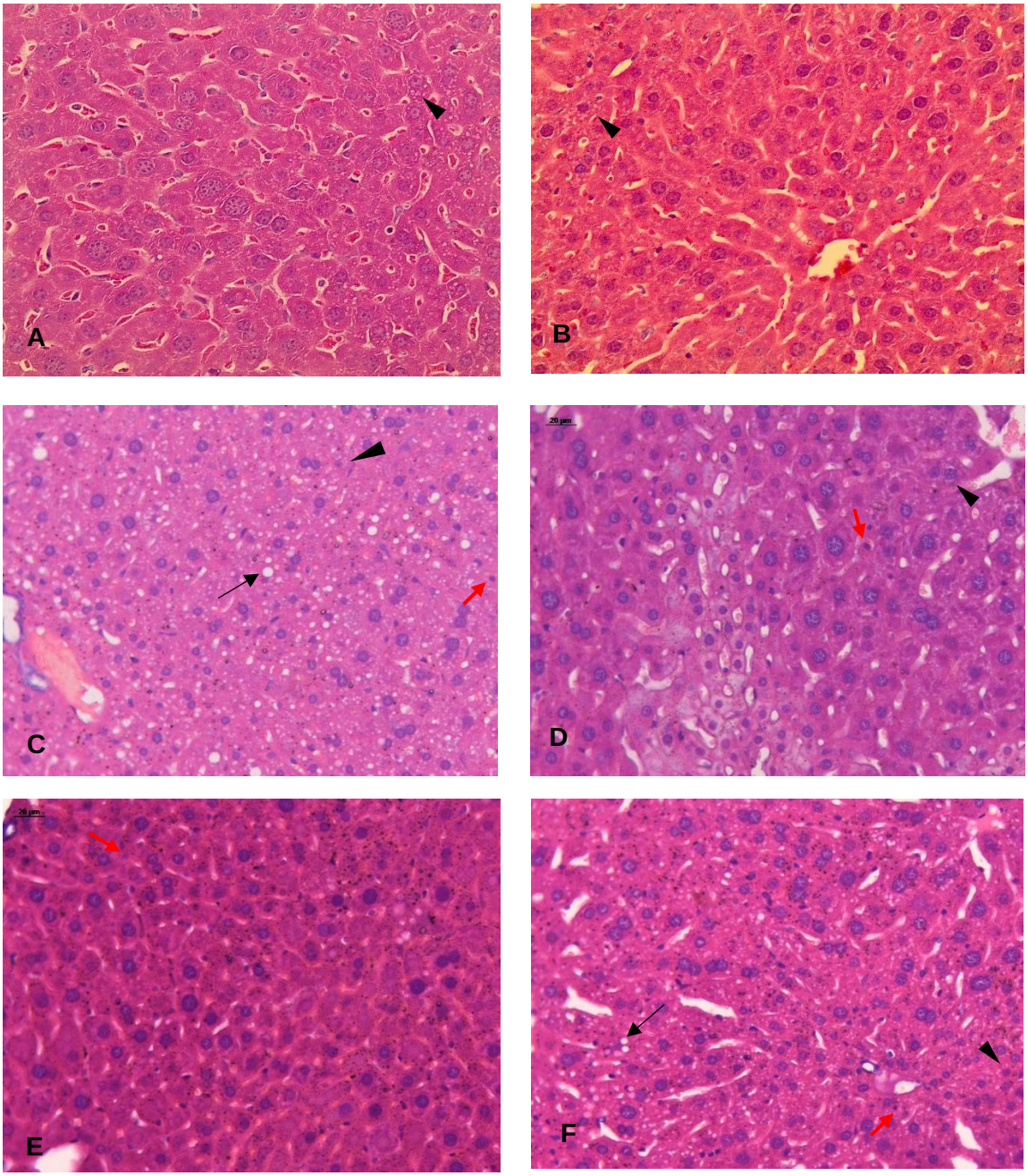
Além disso, em relação à presença de núcleos picnóticos não se observou diferença estatística após exposição à oxibenzona, como demonstrado na Figura 17, quando comparado ao grupo controle negativo. Mas esse efeito foi mais acentuado no G4, indicando maior dano celular e possível indução de morte celular.

Figura 17: Gráfico de contagem da presença de núcleos picnóticos nas lâminas de fígado dos machos.



Fonte: Autora, 2026

Figura 18: Imagens fotodocumentadas do fígado dos machos em objetiva de 40x. A) controle negativo, B) controle químico, C) grupo tratado com oxibenzona 5 mg/Kg/dia, D) grupo tratado subprodutos clorados 0,5 mg/Kg/dia, E) grupo tratado com subprodutos clorados 1 mg/Kg/dia, F) grupo tratado com subprodutos clorados 5 mg/Kg/dia.



Seta fina preta: Macroesteatose. Cabeça de seta preta: Microesteatose. Seta grossa vermelha: Núcleo picnótico. Barra de escala: 20 µm.

Fonte: Acervo pessoal da autora, 2026.

De modo geral, os achados hepáticos sugerem que os subprodutos podem exercer efeito mais tóxico em menores concentrações do que a oxibenzona original, especialmente em relação à lesão celular e aos marcadores compatíveis com estresse

oxidativo, mostrando diferença entre a reação dos animais e evidenciando diferentes rotas mecanísticas e bioquímicas.

5.5.2. Do sistema reprodutor

Nas fêmeas e nos machos, a análise do sistema reprodutor foi realizada de forma qualitativa. Com relação as fêmeas, as lâminas de tecido uterino foram avaliadas quanto à integridade do epitélio, organização do estroma e atividade glandular. Essa abordagem permitiu verificar possíveis alterações morfológicas associadas à exposição à BP-3.

A análise qualitativa do sistema reprodutor feminino revelou padrões distintos de resposta tecidual entre os grupos controle e os grupos expostos aos compostos experimentais. Nos grupos controle (G1 e G2), evidenciados na micrografia na Figura 19A e 19B, respectivamente, mostra as características morfológicas da lâmina, nas quais observou-se a plena preservação da arquitetura uterina, caracterizada por um epitélio luminal íntegro, estroma organizado e glândulas endometriais com distribuição homogênea, sem alterações no miométrio.

No G3, demonstrada na Figura 19C, não foram identificadas alterações histopatológicas evidentes, mantendo-se a integridade epitelial e a organização glandular. Este achado sugere que a BP-3, na concentração e tempo de exposição avaliados, não exerceu toxicidade histologicamente detectável. Estudos indicam que a BP-3 possui atividade estrogênica de fraca a moderada, capaz de alterar a expressão de receptores de estrogênio alfa e beta (ERα e ERβ, respectivamente) no útero mesmo em exposições de curto prazo (Schlecht et al., 2004). Alterações proliferativas mais graves, como a hiperplasia endometrial atípica e a formação de pólipos estromais, tendem a ser descritas em protocolos de exposição crônica ou em doses significativamente elevadas de 1525 mg/Kg/dia, como testadas por Schlumpf e colaboradores (2001).

Essas respostas proliferativas sugerem uma potencialização da atividade estrogênica ou toxicidade tecidual quando a BP-3 é submetida ao processo de cloração. Conforme os resultados obtidos na pesquisa mais recente de Peranić e seus colaboradores (2025), os autores observaram que a oxibenzona atua como agonista

de receptores de estrogênio e antagonista de receptores androgênicos. Além disso, subprodutos de degradação são reconhecidos por perturbar o sistema endócrino através de mecanismos mediados por receptores, podendo levar a desfechos adversos na reprodução e desenvolvimento (Richardson et al. 2007). De acordo com a revisão de Sui e seus colaboradores (2022), a cloração de filtros UV pode gerar novos compostos com propriedades deletérias para a vida aquática e potencial impacto na saúde humana.

Embora os dados em humanos ainda apresentem lacunas, as evidências em modelos animais são robustas ao demonstrar que a BP-3 e outros filtros UV provocam alterações nas gônadas e redução da capacidade reprodutiva (Silvia et al., 2009). Os resultados deste estudo reforçam a preocupação de pesquisadores como Peranić e seus colaboradores (2025), que recomendam o uso rigorosamente restrito de substâncias com propriedades desreguladoras endócrinas, como a BP-3, devido aos riscos de longo prazo para a saúde reprodutiva.

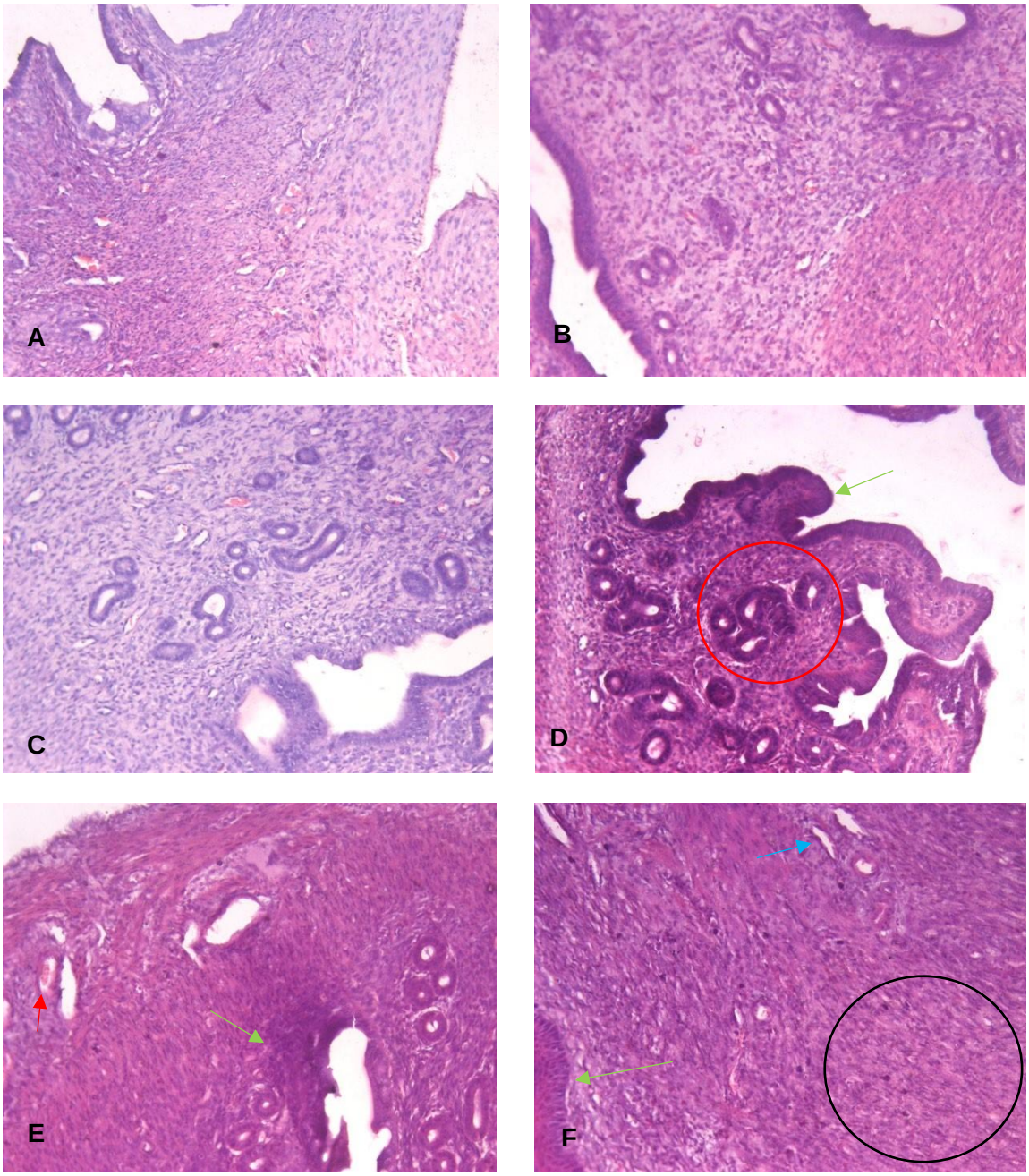
Diferentemente do grupo exposto apenas à BP-3, os grupos tratados com subprodutos clorados (G4, G5 e G6) apresentaram alterações progressivas. O G4, lâmina demonstrada na Figura 19D, apresentou apenas congestão vascular focal, indicando alteração circulatória regional, mas sem comprometimento estrutural relevante. No G5, mostrado na Figura 19E, foi observado um aumento da densidade glandular, com glândulas discretamente dilatadas e tortuosas, maior compactação estromal e focos de congestão vascular mais frequentes. Já o grupo G6 apresentou alterações mais evidentes, com aumento do número de glândulas endometriais, irregularidade arquitetural, focos de dilatação glandular e estroma mais denso e celular, sugerindo resposta tecidual mais pronunciada ao tratamento experimental, demonstrados na Figura 19F. Apesar dessas alterações, o epitélio permaneceu contínuo e o miométrio foi preservado, sem evidências de necrose, inflamação intensa ou lesões degenerativas graves.

As alterações morfológicas observadas, especialmente nos grupos G5 e G6, corroboram a tese de que desreguladores endócrinos interferem em processos fisiológicos críticos. A literatura descreve que tais substâncias podem interferir na síntese hormonal, ao prejudicar em enzimas essenciais da esteroidogênese, o que impacta diretamente a foliculogênese e a maturação reprodutiva (Lara et al. 2011). Em

estudos *in vitro* e em modelos animais de Santamaría e colaboradores (2019) demonstram que a BP-3 pode interromper a população de células foliculares e inibir a maturação de oócitos, resultando em menor fertilidade.

Por fim, enquanto a BP-3 isolada não causou danos histológicos agudos no útero, seus subprodutos clorados induziram respostas proliferativas e vasculares marcantes, evidenciando a necessidade de maior vigilância sobre a degradação e a toxicidade potencializada desses compostos.

Figura 19: Imagens fotodocumentadas do útero em objetiva de 20x. A) controle negativo, B) controle químico, C) grupo tratado com oxibenzona 5 mg/Kg/dia, D) grupo tratado subprodutos clorados 0,5 mg/Kg/dia, E) grupo tratado com subprodutos clorados 1 mg/Kg/dia, F) grupo tratado com subprodutos clorados 5 mg/Kg/dia.



Círculo preto: Aumento da densidade estromal. Círculo vermelho: Compactação estromal. Seta fina azul-claro: Glândulas tortuosas e dilatadas. Seta fina verde-claro: Aumento da densidade glandular. Seta fina vermelha: Congestão vascular.

Fonte: Acervo pessoal da autora, 2026.

Nos machos, os testículos foram analisados quanto à organização dos túbulos seminíferos, área testicular, presença de células germinativas e integridade da espermatogênese. Esses parâmetros possibilitam a identificação de alterações estruturais e funcionais induzidas pela exposição à oxibenzona e aos subprodutos.

A avaliação qualitativa dos testículos revelou que os grupos controle (G1 e G2), lâminas evidenciadas nas Figuras 20A e 20B, respectivamente, mantiveram a integridade da arquitetura tecidual, com túbulos seminíferos bem organizados, epitélio germinativo preservado e espermatogênese ativa. Essa conservação morfológica confirma que as condições experimentais basais não interferiram na fisiologia reprodutiva dos animais.

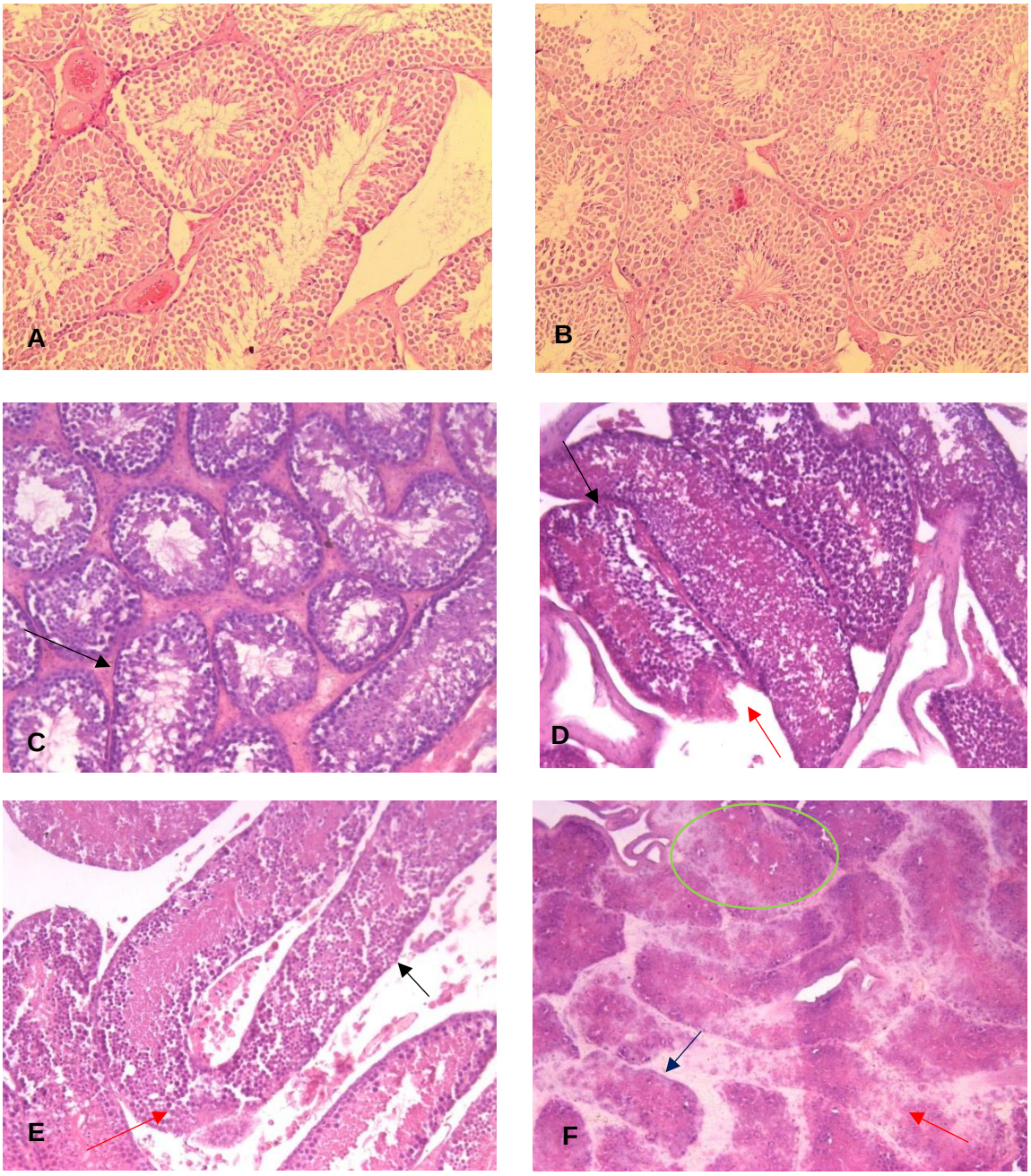
No G3, mostrada na Figura 20C, observou-se uma discreta redução celular e leve irregularidade na estratificação germinativa, embora a organização tecidual geral tenha permanecido preservada, sem sinais de degeneração tubular evidente. Este achado é condizente com os estudos de Nakamura e colaboradores (2018), que indica que efeitos adversos da BP-3 no sistema reprodutor masculino, como a redução da contagem de espermatozoides e danos testiculares, são frequentemente observados em doses mais elevadas de 700–1000 mg/Kg/dia ou exposições crônicas.

A partir do grupo G4, de microfotografia da lâmina representada na Figura 20D, as alterações tornaram-se morfologicamente detectáveis, com afinamento do epitélio germinativo, leve irregularidade da arquitetura tubular e redução inicial da espermatogênese. No G5, o comprometimento foi mais acentuado, apresentando arquitetura heterogênea, redução moderada das células germinativas e focos de degeneração tubular, sugerindo um prejuízo progressivo na atividade espermatogênica, observados na Figura 20E.

O grupo G6 exibiu os danos mais severos, caracterizados por uma desorganização marcada da arquitetura tubular e redução acentuada do epitélio germinativo, apresentadas na Figura 20F. A desestratificação germinativa e a escassez de espermatozoides no lúmen reforçam a existência de um dano testicular significativo. Tais achados são corroborados por estudos de toxicidade crônica do *National Toxicology Program* (NTP), que descreveram o aumento da incidência de hiperplasia de células intersticiais e necrose fibrinoide de arteríolas nos testículos de

machos expostos a concentrações de 50000 mg/Kg de BP-3. Além disso, French e colaboradores (2021) relataram que a exposição a benzofenonas pode aumentar o número de células germinativas em apoptose e reduzir o número de espermatócitos por túbulo seminífero.

Figura 20: Imagens fotodocumentadas do testículo em objetiva de 20x. A) controle negativo, B) controle químico, C) grupo tratado com oxibenzona 5 mg/Kg/dia, D) grupo tratado subprodutos clorados 0,5 mg/Kg/dia, E) grupo tratado com subprodutos clorados 1 mg/Kg/dia, F) grupo tratado com subprodutos clorados 5 mg/Kg/dia.



Círculo verde-claro: Escassez de espermatozoides. Seta fina azul-escuro: Afinamento do epitélio germinativo. Seta fina vermelha: Degeneração tubular. Seta fina preta: Desorganização celular.

Fonte: Acervo pessoal da autora, 2026.

O agravamento progressivo das lesões de G4 a G6 para os machos sugere um efeito tóxico dose-dependente potencializado pelo processo de cloração. Esse fenômeno pode ser explicado pelas propriedades desreguladoras endócrinas da oxibenzona e de seus subprodutos, que podem atuar como antagonistas dos AR

(Ghazipura et al. 2017). O bloqueio da sinalização androgênica interfere diretamente na espermatogênese e na manutenção do epitélio seminífero, uma vez que a testosterona é essencial para a maturação das células germinativas (Peranić et al. 2025).

6. CONCLUSÃO

Os experimentos realizados mostraram a degradação da oxibenzona mimetizando a cloração em ETAs e a formação dos subprodutos clorados. O ion m/z 150,90 permitiu a quantificação da oxibenzona e o monitoramento do ion m/z 263 indicou a formação do subproduto monoclorado da oxibenzona pelos ensaios de cloração.

A análise histológica evidenciou que o fígado e os órgãos reprodutores são alvos sensíveis a esses contaminantes. A possível ocorrência de uma curva doseresposta não monotônica dos subprodutos da oxibenzona, demonstrada pelos grupos tratados com os subprodutos em três diferentes concentrações no fígado sugere que concentrações residuais baixas, comumente encontradas no ambiente, podem ser mais perigosas do que doses elevadas devido a possíveis mecanismos de adaptação celular ou sinalização bioquímica complexa. Além disso, os danos observados nos órgãos reprodutores de ambos os sexos, como a redução da espermatogênese em machos e alterações proliferativas glandulares em fêmeas, corroboram a atuação da BP-3 e seus subprodutos como desreguladores endócrinos.

Em conclusão, a presença de filtros UV e seus subprodutos clorados na água tratada representa um risco que desafia as políticas regulatórias atuais. Os dados obtidos fornecem uma base científica crítica para o aprimoramento dos processos de desinfecção em ETAs e para a revisão dos limites permitidos de oxibenzona em produtos de uso pessoal, visando amenizar danos sistêmicos a longo prazo na população e no meio ambiente.

REFERÊNCIAS

ADDOR, Flavia Alvim Sant'anna et al. Protetor solar na prescrição dermatológica: revisão de conceitos e controvérsias. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 97, n. 2, p. 204-222, 2022.

ALERJ - ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO. Disponível em: <https://www3.alerj.rj.gov.br/lotus_notes/default.asp?id=144&URL=L3NjcHJvMTkyMy5uc2YvMGM1YmY1Y2RlOTU2MDFmOTAzMjU2Y2FhMDAyMzEzMWIvM2UyMTE4MzgxNGY1YjdlZjgzMjU4NDVlMDA2OWI4NzQ/T3BlbkRvY3VtZW50JkhpZ2hsaWdodD0wLDIwMTkwMzAxMTI5&>. Acesso em: 13 maio 2026.

ARAÚJO, T. S.; SOUZA, S. O. de. Protetores solares e os efeitos da radiação ultravioleta. *Scientia Plena*, v. 4, n. 11, 2008. Disponível em: <https://scientiaplena.emnuvens.com.br/sp/article/view/721/374>. Acesso em: 30 abr. 2026.

BALMER, Marianne E. et al. Occurrence of some organic UV filters in wastewater, in surface waters, and in fish from Swiss Lakes. *Environmental Science & Technology*, v. 39, n. 4, p. 953-962, 2005.

BENOTTI, M. J.; BROWNAWELL, B. J. Degradation of oxybenzone in aquatic environments: implications for environmental contamination and biological effects. *Environmental Science & Technology*, v. 43, n. 7, p. 2409-2415, 2009.

BURNS, E. E.; CSISZAR, S. A.; ROUSH, K. S.; DAVIES, I. A. National scale downthe-drain environmental risk assessment of oxybenzone in the United States. *Integrated Environmental Assessment and Management*, v. 17, n. 5, p. 951-960, 2021. DOI: 10.1002/ieam.4430.

CARVALHAIS, Ana et al. Mild effects of sunscreen agents on a marine flatfish: oxidative stress, energetic profiles, neurotoxicity and behaviour in response to titanium

dioxide nanoparticles and oxybenzone. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 4, p. 1567, 2021.

CARVALHO, Everton Edgar de et al. Exposição solar e risco de carcinoma basocelular: análise populacional. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 8, n. 4, p. 537-545, 2026.

COLE, C. Sunscreen protection in the ultraviolet A region: how to measure the effectiveness. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, v. 17, n. 1, p. 2-10, 2001.

CONOLLY, Rory B.; LUTZ, Werner K. Nonmonotonic dose-response relationships: mechanistic basis, kinetic modeling, and implications for risk assessment. *Toxicological Sciences*, v. 77, n. 1, p. 151-157, 2004.

CREASY, D. M. Evaluation of testicular toxicity in safety evaluation studies: the appropriate use of spermatogenic staging. *Toxicologic Pathology*, v. 25, n. 2, p. 119131, 1997.

CUDERMAN, Petra; HEATH, Ester. Determination of UV filters and antimicrobial agents in environmental water samples. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, v. 387, n. 4, p. 1343-1350, 2007.

DA SILVA, Claudia Pereira; EMÍDIO, Elissandro Soares; DE MARCHI, Mary Rosa Rodrigues. The occurrence of UV filters in natural and drinking water in São Paulo State (Brazil). *Environmental Science and Pollution Research International*, v. 22, n. 24, p. 19706-19715, 2015.

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Food and Drug Administration. Sunscreen drug products for over-the-counter human use. *Federal Register*, v. 84, p. 6204-6275, 2019.

DÍAZ-CRUZ, M. Silvia et al. Analysis of UV filters in tap water and other clean waters in Spain. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, v. 402, n. 7, p. 2325-2333, 2012.

DÍAZ-CRUZ, M. Silvia; BARCELÓ, Damià. Chemical analysis and ecotoxicological effects of organic UV-absorbing compounds in aquatic ecosystems. *Trends in Analytical Chemistry*, v. 28, n. 6, p. 708-717, 2009.

DIFFEY, B. L.; GRICE, J. The influence of sunscreen type on photoprotection. *The British Journal of Dermatology*, v. 137, n. 1, p. 103-105, 1997.

DINARDO, Joseph C.; DOWNS, Craig A. Dermatological and environmental toxicological impact of the sunscreen ingredient oxybenzone/benzophenone-3. *Journal of Cosmetic Dermatology*, v. 17, n. 1, p. 15-19, 2018.

FLOR, J.; DAVOLOS, M. R.; CORRÊA, M. A. Protetores solares. *Química Nova*, v. 30, n. 1, p. 153-158, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/3XPvt4JWXMcFg3hrh76CBzv/>. Acesso em: 30 abr. 2026.

FIOCRUZ. Avaliação toxicológica de filtros solares: aspectos ambientais e à saúde. *Revista Acadêmica Fiocruz*, n. 22, 2019. Disponível em: <https://www.oswaldocruz.br/revista_academica/content/pdf/Edicao_22_VINICIUS_BORGES_CANEDO.pdf>. Acesso em: 30 abr. 2026.

FREDERIKSEN, H. et al. Urinary excretion of phthalate metabolites, phenols and parabens in rural and urban Danish mother-child pairs. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, v. 216, n. 6, p. 772-783, 2013. DOI: 10.1016/j.ijheh.2013.02.006.

GABROS, S.; PATEL, P.; ZITO, P. M. Sunscreens and photoprotection. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. Atualizado em 28 mar. 2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537164/>. Acesso em: 21 jul. 2026.

GAGO-FERRERO, Pablo; DÍAZ-CRUZ, M. Silvia; BARCELÓ, Damià. Occurrence of multiclass UV filters in treated sewage sludge from wastewater treatment plants. *Chemosphere*, v. 84, n. 8, p. 1158-1165, 2011.

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, 2017. DOI: 10.1016/j.reprotox.2017.08.015.

GIOKAS, Dimosthenis L.; SALVADOR, Amparo; CHISVERT, Alberto. UV filters: from sunscreens to human body and the environment. *Trends in Analytical Chemistry*, v. 26, n. 5, p. 360-374, 2007.

GOODMAN, Z. D.; ISHAK, K. G. Hepatobiliary system and pancreas. In: SILVERBERG, S. G. (ed.). Surgical Pathology and Cytopathology. 4. ed. Oxford: Elsevier, 2006. v. 2, p. 1465-1526.

GRABICOVA, K. et al. Presence of UV filters in surface water and the effects of phenylbenzimidazole sulfonic acid on rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) following a chronic toxicity test. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, v. 96, p. 41-47, 2013.

GRAHAM, M. J., and LAKE, B. G. Induction of drug metabolism: Species differences and toxicological relevance. *Toxicology* 254, 184–91, 2008.

GREAVES, Peter. *Histopathology of preclinical toxicity studies: interpretation and relevance in drug safety evaluation*. Londres: Elsevier Science, 2007.

GRUTTADAURIA, S.; MANDALA, L.; MIRAGLIA, R.; CARUSO, S.; MINERVINI, M. I.; BIONDO, D.; VOLPES, R.; VIZZINI, G.; MARSH, J. W.; LUCA, A.; MARCOS, A.; GRIDELLI, B. Successful treatment of small-for-size syndrome in adult-to-adult livingrelated liver transplantation: single center series**.** Clinical Transplantation, v. 21, p. 761766, 2007.

HAERETICUS ENVIRONMENTAL LABORATORY. Why evaluate the sunscreen active oxybenzone (benzophenone-3) for carcinogenicity and reproductive toxicology or consider it unsafe for human use? Vesuvius, VA, [s.n.].

HARDISTY, Jerry F.; BRIX, Amy E. Comparative hepatic toxicity: prechronic/chronic liver toxicity in rodents. *Toxicologic Pathology*, v. 33, n. 1, p. 35-40, 2005.

HAYDEN, C. G.; ROBERTS, M. S.; BENSON, H. A. Systemic absorption of sunscreen after topical application. *The Lancet*, v. 350, n. 9081, p. 863-864, 1997. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)62032-6.

HEURUNG, Ashley R.; RAJU, Srihari I.; WARSHAW, Erin M. Adverse reactions to sunscreen agents: epidemiology, responsible irritants and allergens, clinical characteristics, and management. *Dermatitis*, v. 25, n. 6, p. 289-326, 2014.

HERMAN, T. F.; SANTOS, C. First-Pass Effect. In: STATPEARLS [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2026-. Atualizado em 3 nov. 2023. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551679/.

JANJUA, N. R. et al. Systemic absorption of the sunscreens benzophenone-3, octyl methoxycinnamate, and 3-(4-methylbenzylidene) camphor after whole-body topical application and reproductive hormone levels in humans. *Journal of Investigative Dermatology*, v. 123, n. 1, p. 57-61, 2004.

KIM, Sujin; CHOI, Kyungho. 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, 2014.

KOHEN, Ron; NYSKA, Abraham. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicologic Pathology*, v. 30, n. 6, p. 620-650, 2002.

LARA, Lucia Alves da Silva; DUARTE, Alejandro Antonio Fonseca; REIS, Rosana Maria. Impact of endocrine disruptors on the reproductive function and sexual response of men and women. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 33, n. 12, p. 377-380, 2011.

LEE, Young-Min et al. Kinetics and degradation mechanism of Benzophenone-3 in chlorination and UV/chlorination reactions. *Chemical Engineering Journal*, v. 393, p. 124780, 2020.

LI, W. et al. Occurrence and behavior of four of the most used sunscreen UV filters in a wastewater reclamation plant. *Water Research*, v. 41, n. 15, p. 3506-3512, 2007. DOI: 10.1016/j.watres.2007.05.039.

LIMA, A. M. A. et al. Síntese e avaliação das atividades fotoprotetora, citotóxica e antiviral contra o zika vírus de derivados triazólicos da benzofenona. *Química Nova*, v. 42, p. 473-484, 2019. DOI: 10.21577/0100-4042.20170365.

LIU, Hui et al. Hepatic oxidative stress biomarker responses in freshwater fish *Carassius auratus* exposed to four benzophenone UV filters. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, v. 119, p. 116-122, 2015. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2015.05.017.

LIU, Q. et al. Acute toxicity formation potential of benzophenone-type UV filters in chlorination disinfection process. *Journal of Environmental Sciences*, v. 26, n. 2, p. 440-447, 2014.

MARQUARDT, Ryan M. et al. Progesterone and estrogen signaling in the endometrium: what goes wrong in endometriosis? *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 15, p. E3822, 2019.

MATTA, Murali K. et al. Effect of sunscreen application under maximal use conditions on plasma concentration of sunscreen active ingredients: a randomized clinical trial. *JAMA*, v. 321, n. 21, p. 2082-2091, 2019.

MIZUKAWA, A. et al. Sediments as a sink for UV filters and benzotriazoles: the case study of Upper Iguaçu watershed, Curitiba (Brazil). *Environmental Science and Pollution Research*, v. 24, p. 18284-18294, 2017. DOI: 10.1007/s11356-017-9472-9.

MOHANY, Mohamed. Immunological and histological effects of exposure to imidacloprid insecticide in male albino rats. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 5, n. 18, p. 2106-2114, 2011.

MUSTIELES, Vicente 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.

NATIONAL INSTITUTE OF STANDARDS AND TECHNOLOGY. Benzophenone (CAS 131-57-7). *NIST Chemistry WebBook*. Disponível em: <https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=131-57-7>. Acesso em: 21 jul. 2026.

NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM. NTP developmental and reproductive toxicity technical report on the modified one-generation study of 2-hydroxy-4methoxybenzophenone (CASRN 131-57-7) administered in feed to Sprague Dawley rats with prenatal and reproductive performance assessments in F1 offspring: DART report 05. 2022.

NEGREIRA, N. et al. Study of some UV filters stability in chlorinated water and identification of halogenated by-products by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, v. 1178, n. 1-2, p. 206-214, 2008.

OECD. GUIDANCE DOCUMENT FOR THE CONDUCT OF SKIN ABSORPTION STUDIES. p. 1–31, mar. 2004.

OLIVEIRA, F. A. Mechanisms of cellular adaptation to cytotoxic compounds: the role of oxidative stress and antioxidant defense systems. *Toxicology Reports*, v. 8, p. 11241135, 2021.

PERANIĆ, Nikolina; BOŽIČEVIĆ, Lucija; VRČEK, Ivana Vinković. Oestrogenic and androgenic activity of oxybenzone and methylparaben in vitro. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, v. 76, n. 1, p. 53-59, 2025.

PEREIRA DA SILVA, C.; EMÍDIO, E. S.; RODRIGUES DE MARCHI, M. R. The occurrence of UV filters in natural and drinking water in São Paulo State (Brazil). *Environmental Science and Pollution Research*, v. 22, p. 19706-19715, 2015.

POIGER, T. et al. Occurrence of UV filter compounds from sunscreens in surface waters: regional mass balance in two Swiss lakes. *Chemosphere*, v. 55, p. 951-963, 2004.

RAI, R.; SHANMUGA, S. C.; SRINIVAS, C. Update on photoprotection. *Indian Journal of Dermatology*, v. 57, n. 5, p. 335-342, 2012.

RAMOS, S. et al. A review of organic UV-filters in wastewater treatment plants. *Environment International*, v. 86, p. 24-44, 2016.

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC n. 600, de 9 de fevereiro de 2022. Disponível em: <https://anvisalegis.datalegis.net/action/ActionDatalegis.php?acao=abrirTextoAto&tipo=RDC&numeroAto=00000600&seqAto=000&valorAno=2022&orgao=RDC/DC/ANVISA/MS&codTipo=&desItem=&desItemFim=&cod_menu=1696&cod_modulo=134&pesquisa=true>. Acesso em: 13 maio 2026.

RICHARDSON, Susan D. et al. Occurrence, genotoxicity, and carcinogenicity of regulated and emerging disinfection by-products in drinking water: a review and roadmap for research. *Mutation Research*, v. 636, n. 1-3, p. 178-242, 2007.

RODRÍGUEZ-FUENTES, G. et al. Evaluation of the estrogenic and oxidative stress effects of the UV filter 3-benzophenone in zebrafish (*Danio rerio*) eleuthero-embryos. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, v. 115, p. 14-18, 2015. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2015.01.033.

SAFIAN, Muhammad Taqi-Uddeen et al. The dual challenge of FDA-evaluated nonGRASE UV filters: photostability and systemic absorption - a path toward safer and more effective sunscreens. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 680, p. 125790, 2025.

SANTAMARÍA, Clarisa Guillermina et al. Culturing rat whole ovary for UV filter benzophenone-3 treatment. *Current Protocols in Toxicology*, v. 82, n. 1, p. e89, 2019.

SCHLECHT, Christiane et al. Effects of estradiol, benzophenone-2 and benzophenone-3 on the expression pattern of the estrogen receptors (ER) alpha and beta, the estrogen receptor-related receptor 1 (ERR1) and the aryl hydrocarbon receptor (AhR) in adult ovariectomized rats. *Toxicology*, v. 205, n. 1-2, p. 123-130, 2004.

SCHNEIDER, M. D.; LIM, Henry W. Review of environmental effects of oxybenzone and other sunscreen active ingredients. Michigan: [s.n.], [s.d.].

SERRANO, Miguel Angel Saldana. Avaliação dos efeitos da oxibenzona em ostras *Crassostrea gigas* e ocorrência de contaminantes de preocupação emergente em áreas de cultivo. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/vtt257359>. Acesso em: 30 abr. 2026.

SHERWOOD, Vaughn F. et al. Altered UV absorbance and cytotoxicity of chlorinated sunscreen agents. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, v. 31, n. 4, p. 273-279, 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA – REGIONAL RS. Protetor solar orgânico e protetor solar inorgânico: entenda as diferenças. Disponível em: <https://sbdrs.org.br/protetor-solar-organico-e-protetor-solar-inorganico-entenda-asdiferencas/>. Acesso em: 21 jul. 2026.

SUI, Shuxin; LIU, Huihui; YANG, Xianhai. Research progress of the endocrinedisrupting effects of disinfection byproducts. *Journal of Xenobiotics*, v. 12, n. 3, p. 145157, 2022.

THOOLEN, Bob et al. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse hepatobiliary system. *Toxicologic Pathology*, v. 38, n. 7, supl., p. 5S-81S, 2010.

VANDENBERG, Laura N. Non-monotonic dose responses in studies of endocrine disrupting chemicals: bisphenol A as a case study. *Dose-Response*, v. 12, n. 2, p. 259276, 2014.

WATSON, T. P. G. et al. Relationship between climate change and skin cancer and implications for prevention and management: a scoping review. *Public Health*, v. 227, p. 243-249, 2024.

YAMASAKI, K.; TAKEYOSHI, M.; SAWAKI, M.; IMATANAKA, N.; SHINODA, K.; TAKATSUKI, M. Immature rat uterotrophic assay of 18 chemicals and Hershberger assay of 30 chemicals. Toxicology, v. 183, n. 1-3, p. 93-115, 2003.

ZENKER, A.; SCHMUTZ, H.; FENT, K. Simultaneous trace determination of nine organic UV-absorbing compounds (UV filters) in environmental samples. *Journal of Chromatography A*, v. 1202, p. 64-74, 2008.

ZHANG, S. et al. Chlorination of oxybenzone: kinetics, transformation, disinfection byproducts formation, and genotoxicity changes. *Chemosphere*, v. 154, p. 521-527, 2016.