

## Câncer de mama e cosméticos

### *Breast cancer and cosmetics*

Leila Maria Leal Parente,<sup>I</sup> Lívia Martins Carneiro,<sup>II</sup> Leonice Manrique Faustino Tresvenzol,<sup>III</sup>  
Geisa Ferreira Costa Makishi,<sup>IV</sup> Nilo E. Gardin<sup>V</sup>

<sup>I</sup>Médica Veterinária, pós-doutoranda do Programa de Inovação Tecnológica, Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás

<sup>II</sup>Médica ginecologista e fitoterapeuta

<sup>III</sup>Farmacêutica, professora da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás

<sup>IV</sup>Farmacêutica, mestranda do Programa de Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás

<sup>V</sup>Médico antroposófico e homeopata

Endereço eletrônico:

liviamartinscarneiro@gmail.com

**Palavras-chave:** Cosmético natural; câncer de mama; parabeno; triclosan; receptor de estrógeno; desregulador hormonal.

**Key words:** Natural cosmetic; breast cancer; paraben; triclosan; estrogen receptor; endocrine disrupter.

### RESUMO

Algumas substâncias estão ligadas à carcinogênese, como por exemplo, os estrógenos e outras substâncias químicas com propriedades estrogênicas (xenoestrógenos), que estão associados ao câncer de mama. Entre os componentes dos cosméticos, os principais xenoestrógenos são sais de alumínio (presentes em antiperspirantes), triclosan (desodorantes, sabonetes íntimos, deocolônias e conservantes), fragrâncias sintéticas e parabenos (conservantes). Eles apresentam atividade desreguladora (disruptora) hormonal, atuam em receptores de estrógenos e estimulam o crescimento de células de câncer de mama. Muitos têm efeito cumulativo. A partir da década de 1990, começou a haver maior conscientização do consumo de cosméticos, buscando produtos mais seguros para o ser humano e para o planeta, baseados em substâncias naturais de cultivo ecologicamente correto, dentro da biodiversidade regional e livre de agentes potencialmente tóxicos. Isso estimulou uma adequação da indústria e a produção de cosméticos segundo esses conceitos, os chamados cosméticos naturais, cosméticos orgânicos ou biocosméticos.

### ABSTRACT

*Some substances are related to carcinogenesis, for example, estrogens and other compounds with estrogenic properties (xenoestrogens), which are associated with breast cancer. Among the cosmetic components, the main xenoestrogens are aluminum salts (present in antiperspirants), triclosan (deodorants, preservatives, soaps, toilet water), synthetic fragrances and parabens (preservatives). They have hormone disrupting activity, acting on estrogen receptors and stimulating the growth of breast cancer cells. Many of them have cumulative effect. From the 1990s, there has been more consciousness of cosmetics consumption, seeking safer products for humans and for the planet, based on natural substances of environment-friendly farming, within the regional biodiversity and free of potentially toxic agents. It has stimulated an adaptation of industry and the production of cosmetics according to these concepts, the so-called natural cosmetics, organic cosmetics or biocosmetics.*

Os medicamentos antroposóficos são, por definição, naturais, isto é, não são sintéticos e não provêm de plantas geneticamente modificadas ou que em seu cultivo foram usados agrotóxicos, fertilizantes químicos ou herbicidas sintéticos. O motivo disso é explicado no vademécum brasileiro de medicamentos antroposóficos:

A razão disso está na visão antroposófica de que os processos fisiológicos ou patológicos do ser humano encontram na natureza algum processo correlato ou oposto. De acordo com cada caso, a medicina antroposófica indicará um medicamento para estimular no organismo humano uma reação que levará à cura ou alívio da enfermidade. O medicamento antroposófico, portanto, estimula as forças autocurativas do organismo.<sup>1</sup>

Obviamente o médico antroposófico, quando necessário, também recorre aos medicamentos sintéticos – os chamados medicamentos “alopáticos”.

Tal conceito também se aplica aos cosméticos e aos cosmeceuticos. Estes últimos trazem um impulso terapêutico e não só estético e de higiene, penetram na pele até camadas mais profundas e podem ter efeitos gerais ou à distância, além dos efeitos locais, ou seja, possuem absorção sistêmica.

Da mesma forma que se conhecem os efeitos adversos de medicamentos, agora se conhecem também alguns malefícios causados por cosméticos e cosmeceuticos sintéticos.

Nesta revisão abordaremos os efeitos carcinogênicos de cosméticos em relação ao câncer de mama.

## CÂNCER DE MAMA E ESTRÓGENO

O câncer é uma patologia crônica caracterizada pelo crescimento de células neoplásicas de forma desordenada, processo esse que ocorre devido à alteração no código genético. Admite-se que 5 a 10% dessa enfermidade apresenta caráter hereditário e o restante deve-se a danos no material genético, que ocorreram ao longo do tempo, os quais podem ter origem física, química ou biológica.<sup>2</sup>

Na fase inicial do processo de carcinogênese, células normais expostas a agentes carcinogênicos sofrem danos no DNA, o que acarreta modificações no seu ciclo celular. Dessa forma, tornam-se mais responsivas a estímulos proliferativos e menos responsivas a apoptose, devido à inativação de genes supressores e/ou ativação de oncogenes.<sup>3</sup>

Dentro dessa patologia, o câncer de mama é o segundo de maior ocorrência no mundo e o de maior incidência entre as mulheres no Brasil. Ressalta-se que ocorreu um grande aumento no número de casos dessa enfermidade nos últimos 50 anos.<sup>2,4,5</sup>

Estrógenos desempenham um papel importante na proliferação do epitélio mamário tanto normal quanto neoplásico. Estudos epidemiológicos, experimentais e clínicos confir-

mam a associação entre estrógenos e câncer de mama. Após o hormônio se ligar ao seu receptor celular, ele ativa os genes hormônio-responsivos que promovem a síntese de DNA e a proliferação celular.<sup>6</sup>

Nos últimos 15 anos, evidenciou-se que substâncias químicas com propriedades estrogênicas presentes no ambiente atuam em animais silvestres, provocando alterações endócrinas, responsáveis por modificações reprodutivas, observadas principalmente no meio aquático.<sup>7-9</sup> Ressalta-se que muitos desses compostos químicos foram encontrados em biópsias de câncer de mama.<sup>10</sup> No organismo tanto humano quanto animal, os componentes químicos estrogênicos quando presente em concentração suficiente, ligam-se aos receptores de estrógeno com a mesma eficiência do 17  $\beta$ -estradiol.<sup>11</sup>

Já algumas substâncias encontradas de forma natural em plantas, denominadas assim de fitoestrógenos, têm efeito protetor, pois podem reduzir a produção de células anormais, inibir a carcinogênese, atuar na reparação do DNA e favorecer de alguma forma a apoptose. Bioflavonoides são exemplos de fitoestrógenos, como a isoflavona encontrada na soja.<sup>12</sup> A genisteína, uma isoflavona da soja, apresenta estrutura química semelhante ao estrógeno, porém com ação fisiológica fraca. Quando o organismo está com uma quantidade alta de estrógeno, a genisteína compete com ele nos seus sítios de ligação causando uma ação antiestrogênica. Se a situação for inversa e existir carência de estrógeno, como no climatério, a genisteína tem uma ação estrogênica fisiológica.<sup>13</sup>

## DESREGULADORES OU DISRUPTORES ENDÓCRINOS

Os xeno-hormônios são compostos químicos naturais ou sintéticos que podem interferir com as funções do sistema endócrino. Quando os compostos prejudicam a função endócrina, eles são denominados desreguladores endócrinos.<sup>14</sup> No caso específico dos estrógenos, há os xenoestrógenos, que são compostos sintéticos capazes de aumentar a síntese do estrógeno endógeno ou desempenhar funções semelhantes ao mesmo.<sup>15</sup> Como exemplos de xenoestrógenos há os pesticidas, conservantes e fragrâncias sintéticas.

Admite-se que os xenoestrógenos entrem no organismo humano e animal por meio da ingestão de alimentos contaminados por resíduos de agrotóxicos, e/ou pela exposição a produtos domissanitários e cosméticos.<sup>16</sup>

No caso de cosméticos, os desodorantes e cremes hidratantes são aplicados diariamente e mesmo muitas vezes ao dia na área da axila ao redor da mama, de forma que essa região é exposta continuamente a uma grande variedade de xenoestrógenos presentes nesse tipo de cosmético, os quais são absorvidos por camadas profundas da derme.<sup>10</sup> Em um estudo realizado durante 21 anos na Inglaterra e Escócia, com mulheres acometidas por câncer de mama, observou-se que a região de maior incidência da patologia foi o quadrante superior,<sup>17</sup> local esse de grande aplicação de produtos cosméticos.<sup>18</sup>

Nos cosméticos, os principais componentes xenoestrógenos são sais de alumínio (presentes em antiperspirantes), triclosan (desodorantes, conservantes), fragrâncias sintéticas, parabenos (conservantes), dentre outras.<sup>16</sup>

Os sais de alumínio são utilizados em antiperspirantes e são absorvidos pela pele e excretados pela urina, podendo apresentar efeito cumulativo quando utilizados por um longo período de tempo. Foi observada uma grande concentração desses compostos em amostras de tecido de câncer de mama e mesmo em tecidos saudáveis adjacentes a região.<sup>19</sup>

O triclosan é um agente antimicrobiano utilizado em desodorantes, pastas de dente e outros produtos de higiene pessoal.<sup>20</sup> Estudos *in vitro* evidenciaram que o triclosan estimula o crescimento de células de câncer de mama, por atuação nos receptores de estrógenos tipo  $\alpha$  bem como de células de câncer de ovário.<sup>21</sup>

As fragrâncias sintéticas apresentam em sua composição substâncias químicas com propriedades neurotóxicas (o que pode desencadear doenças mielínicas), mutagênicas, carcinogênicas e neuromoduladoras. Mesmo em concentrações femtomolar são mutagênicas e atuam como neuromoduladoras em células do neuroblastoma humano, podendo estar relacionadas ao aumento no número de casos de autismo registrado desde 1990.<sup>22,23</sup>

Parabenos são ésteres derivados do ácido *p*-hidroxibenzóico,<sup>24</sup> que vem sendo usado amplamente como conservantes em produtos cosméticos, farmacêuticos, alimentícios e industriais. Devido a sua solubilidade relativa em água, é o mais frequente ingrediente utilizado em cosméticos,<sup>25</sup> e pode apresentar efeito cumulativo pela exposição contínua da derme.<sup>26</sup> Embora tenha sido classificados como "compostos geralmente seguros" pelo FDA (*Food and Drug Administration* – órgão governamental dos EUA responsável pelo controle de alimentos, medicamentos, cosméticos e materiais médicos) e pela regulação da União Europeia,<sup>27</sup> a segurança dos parabenos vem sendo contestada nas últimas duas décadas, principalmente devido a desregulação endócrina que produzem, alterando a atividade de hormônios endógenos, bem como a síntese, transporte e metabolismo hormonal.<sup>28</sup> Apresenta ainda atividades pró-oxidantes na derme,<sup>29</sup> e está relacionado a casos de dermatite alérgica de contato.<sup>30</sup> Outros possíveis efeitos atribuídos aos parabenos são efeitos no trato reprodutivo e glândulas endócrinas.<sup>31</sup>

Em arquivos de amostras de câncer de mama humano realizou-se medidas de parabenos, e evidenciou-se que o composto estava presente em quantidades abaixo daquela determinada experimentalmente para estimular o crescimento celular.<sup>32</sup> Em culturas celulares de câncer de mama, baixas concentrações de parabenos atuam estimulando o crescimento celular quando combinados a outros xenoestrógenos.<sup>33</sup>

Mesmo considerando que existam apenas dois estudos epidemiológicos que relacionam diretamente o uso de desodorantes nas axilas a ocorrência do câncer de mama,<sup>34,35</sup>

acredita-se que essa hipótese seja verdadeira, devido à presença de componentes xenoestrógenos nos cosméticos com atividade estrogênica e/ou genotóxica. Nesse sentido, uma decisão individual de parar de utilizar produtos com essas características ou a busca por alterações na formulação dos cosméticos, usando-se cosméticos seguros, podem ser medidas preventivas contra o câncer de mama.<sup>36</sup>

Admite-se que a partir da década de 1990, começou a ocorrer um movimento por parte da tradicional indústria de cosméticos para se adaptar às novas exigências do mercado, basicamente a produção de cosméticos seguros. Essas exigências incluem aliar o consumo sustentável aos cuidados com a pele, sobretudo pelo uso de cosméticos que não atuem de forma agressiva no frágil equilíbrio da epiderme e tampouco representem riscos para o planeta. Nesse sentido, objetivou-se organizar uma produção ecologicamente correta, com a utilização principalmente de matérias-primas de produtos presentes na biodiversidade de cada país.<sup>37</sup>

Os cosméticos produzidos segundo esses novos conceitos são denominados de cosméticos naturais, cosméticos orgânicos ou biocosméticos (Figura 1). Não há uma definição oficial mundial, existindo apenas um referencial desenvolvido por instituições certificadoras e referendado por órgãos públicos, no sentido de controle de fatores de risco relacionados à saúde pública.<sup>38</sup>



Figura 1. Produção de cosmético natural à base de *Aloe vera*.

É de grande importância o olhar criterioso do consumidor quanto à escolha do cosmético, levando em consideração sua composição química. Os profissionais de saúde também devem acompanhar as últimas pesquisas sobre estas substâncias enfatizadas e orientar devidamente seus pacientes.

O Brasil ocupa a terceira posição em relação ao mercado mundial de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos.<sup>39</sup> Desse modo é necessária uma difusão maior de conhecimento à população sobre o risco em potencial de cosméticos com substâncias nocivas já ressaltadas. Ações educativas nesse sentido deveriam ser feitas.

As agências reguladoras deveriam estar atentas a estes riscos e estimular pesquisa sobre o(s) tipo(s) de substância(s) que os consumidores utilizam. Cabe às indústrias cosméticas aperfeiçoarem a pesquisa e desenvolvimento de cosméticos naturais, saudáveis, eficazes e de custo viável.

#### Declaração de conflito de interesses

Livia Martins Carneiro é consultora científica, e Geisa Ferreira Costa Makishi é farmacêutica responsável técnica da Livealoe Biocerrado Fitocosméticos e Prod. Naturais Ltda.

#### Referências bibliográficas

- Gardin NE, Schleier R. Medicamentos Antroposóficos: Vademecum. São Paulo: João de Barro; 2009.
- Naves MMV, Quintanilha MIGD, Inumaru LE. Nutrição na prevenção de câncer - evidências, metas de saúde pública e recomendações individuais. *Nutr Paut.* 2008; 16:40-5.
- Barros ACS, Barros MAC. HER e câncer de mama: inter-relações biológicas, prognósticas e terapêuticas. São Paulo: Roche; 2006.
- Brasil. Ministério da Saúde. Câncer no Brasil - dados dos registros de base populacional. Rio de Janeiro: INCA, 2010.
- Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol.* 2001;2(3):133-40.
- Russo J, Russo IH. The role of estrogen in the initiation of breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2006; 102(1-5):89-96.
- Kloas W, Urbatzka R, Optizs R, Wurtz S, Behrends T, Hermelink B et al. Endocrine disruption in aquatic vertebrates. *Ann NY Acad Sci.* 2009;1163:189-200.
- Hotchkiss AK, Rider C V, Blystone CR, Wilson VS, Hartig PC, Ankley GT, Foster PM, Gray CL, Gray LE. Fifteen year after "Wingspread" - Environmental endocrine disrupters and human and wildlife health: where are we today and where we need to go. *Toxicol Sci.* 2008;105:235-59.
- Sumpter JP, Jonhson AC. 10th Anniversary Perspective: Reflections on endocrine disruption in the aquatic environment: from known knowns to unknown unknowns (and many things in between). *J Environ Monit* 2008;10:1476-85.
- Darbe PD. Environmental oestrogens, cosmetics and breast cancer. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20:121-43.
- Strange PG. Agonist binding, agonist affinity and agonist efficacy at G protein-coupled receptors. *Br J Pharmacol.* 2008;153:1353-63.
- Davis DL, Telang NT, Osborne MP, Bradlow HL. Medical Hypothesis: Bifunctional genetic-hormonal pathway to breast cancer. *Environ Health Perspect.* 1997;105:310-8.
- Orlando L, Schiavone P, Cinieri S. Genistein - The future of prevention and treatment of breast cancer? *Cancer Biol Ther.* 2011; 11(10): 918-20.
- Kim SM, Jung EM, Hawang I, Vo TT, Kim SR, Lee SM, Choi KC, Jeung EB. Additional effects of bisphenol A and paraben on the induction of calbindin-D(9K) and progesterone receptor via an estrogen receptor pathway in rat pituitary GH3 cells. *J Phys Pharm.* 2012;63:445-55.
- Colborn T, Clement C. *Advances in modern toxicology.* Princeton: Princeton Scientific Publishing; 1992.
- Darbe PD, Charles AK. Environmental oestrogens and breast cancer: Evidence for combined involvement of dietary, household and cosmetic xenoestrogens - review. *Antic Res.* 2010;30:815-28.
- Darbe PD. Recorded quadrant incidence of female breast cancer in Great Britain suggests a disproportionate increase in the upper quadrant of breast. *Anticancer Res.* 2005;25:2543-50.
- Darbe PD. Underarm cosmetics and breast cancer. *J Appl Toxicol.* 2003;23:89-95.
- Darbe PD, Mannello F, Exley C. Aluminium and breast cancer: Sources of exposure, tissue measurements and mechanisms of toxicological actions on breast biology. *J Inorg Bioch.* 2013;128:257-61.
- Ma H, Zheng L, Li Y, Pan S, Hu J, Yu Z, Zhang G, Sheng G, Fu J. Triclosan reduces the levels of global DNA methylation in HeG2 cells. *Chemosph.* 2013;90:1023-29.
- Kim JY, Yi BR, Go RE, Hwang KA, Nam KH, Choi KC. Methoxychlor and triclosan stimulates ovarian cancer growth by regulating cell cycle - and apoptosis-related genes via an estrogen receptor-dependent pathway. *Environ Toxicol Pharm.* 2014;37(3):1264-74.
- Bagasra O, Pace DG. Smell of autism - synthetic fragrances and cause for allergies, asthma, cancer and autism. *O A Autism* 2013;19:15-21.
- Bagasra O, Golkar Z, Garcia M, Rice M L, Pace D G. Role of perfumes in pathogenesis of autism. *Med Hypot.* 2013;6:795-803.
- Jonkers N, Sousa A, Galente-Oliveira S, Barros CM, Kohler H-OE, Giger W. Occurrence and sources of selected phenolic endocrine disruptors in Ria de Aveiro, Portugal. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2010;17:834-43.
- Jajua NR, Mortensen GK, Anderson AM, Kongshoj B, Skakkebaek NE, Wulf HC. Systemic uptake of diethyl phthalate, dibutyl phthalate, and butyl paraben following whole body topical application and reproductive and thyroid hormone levels in humans. *Environ Sci Technol.* 2007;41:5564-70.
- Ishiwatari S, Suzuki T, Hitomi T, Matsukuma S, Tsuji T. Effects of methyl paraben on sky keratinocytes. *J Appl Toxicol.* 2007;27:1-9.
- Soni MG, Burdock GA, Taylor SL, Greenberg NA. Safety assessment of propyl paraben: a review of the published literature. *Food Chem Toxicol.* 2001;39:513-32.
- Waring RH, Harris RM. Endocrine disrupters - a threat to women's health? *Maturitas.* 2011;68:111-5.
- Nishizawa C, Takeshita K, Ueda JI, Nakanishi I, Suzuki KT, Ozawa T. Reaction of para-hydroxybenzoic acid esters with single oxygen in the presence of glutathione produces glutathione conjugates of hydroquinone, potent inducers of oxidative stress. *Free Radic Res.* 2006;40(3):233-40.
- González-Munoz P, Conde-Salazar L, Vanó-Galván S. Dermatitis alérgica de contacto a cosméticos. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(9):822-32.
- Bledzka D, Gromadzinska J, Wasomicz W. Parabens. From environmental studies to human health. *Environ Inter.* 2014;67:27-42.
- Darbe PD, Aljarah A, Miller WR, Coldham NG, Sauer MJ, Pope GS. Concentrations of parabens in human breast tumors. *J Appl Toxicol.* 2004;24:5-13.
- Kunz PY, Fent K. Estrogenic activity of UV filter mixtures. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2006;217:89-99.
- Miriki DK, Davis S, Thomas DB. Antiperspirant use and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:1578-80.
- McGrath KG. An earlier age of breast cancer diagnosis related to more frequent use of antiperspirants/deodorants and underarm shaving. *Eur J Cancer Prev.* 2003;12:479-85.
- Darbe PD. Underarm antiperspirants/deodorants and breast cancer. *Breast Canc Res.* 2009;11(Suppl 3):S5.
- Miguel LM. Experiências sobre a utilização de biodiversidade: as bioindústrias de cosméticos na Amazônia brasileira [monografia na Internet]. 2009 [citado 2014 Mai 04]. Disponível em: <<http://observatoriogeograficoamericalatina.org.mx/egal12/Procesosambientales/Usoderecursos/28.pdf>>
- Anducas MC. Concepto holístico de la piel: desmitificando la dermatocósmética. *Esculapio* 2008;5:35-8.
- Brazilian Association of the Cosmetic Toiletry and Fragrance - ABIHPEC. Panorama do setor de HPPC [monografia na Internet]. São Paulo: ABIHPEC; 2014 [citado 2015 Abr 27]. Disponível em: <<https://www.abihpec.org.br/wp-content/uploads/2014/04/2014-PANORAMA-DO-SETOR-PORTUGU%C3%8AS-07-MAI.pdf>>

Avaliação: Editor e dois membros do conselho editorial  
Recebido em 10/04/2015  
Aceito em 01/05/2015