

## Uso de antiperspirantes e câncer de mama Como começou esta história...

Desde o final dos anos 90 começou a circular através da internet um e-mail informando que o uso de antiperspirantes estaria associado ao câncer de mama, o que rapidamente se alastrou e que, de tempos em tempos, retorna à pauta com uma recirculação do mesmo e-mail, a exemplo de tantos outros boatos de internet.

#### BREAST CANCER PREVENTION

Not just for women — men don't forget to tell mom, cousins, etc. Deodorants (non-antiperspirants) are very hard to find but there are a few out there.

I just got information from a health seminar that I would like to share.

The leading cause of breast cancer is the use of anti-perspirant.

What? Yes ANTI-PERSPIRANT. Most of the products out there are an anti-perspirant/deodorant combination so go home and check your labels.

Deodorant is fine, anti-perspirant is not. Here's why:

The human body has a few areas that it uses to purge toxins; behind the knees, behind the ears, groin area, and armpits. The toxins are purged in the form of perspiration.

Anti-perspirant, as the name clearly indicates, prevents you from perspiring, thereby inhibiting the body from purging toxins from below the armpits. These toxins do not just magically disappear. Instead, the body deposits them in the lymph nodes below the arms since it cannot sweat them out. This causes a high concentration of toxins and leads to cell mutations: a.k.a. CANCER. Nearly all breast cancer tumors occur in the upper outside quadrant of the breast area. This is precisely where the lymph nodes are located.

Additionally, men are less likely (but not completely exempt) to develop breast cancer prompted by anti-perspirant usage because most of the anti-perspirant product is caught in their hair and is not directly applied to the skin. Women who apply anti-perspirant right after shaving increase the risk further because shaving causes almost imperceptible nicks in the skin which give the chemicals entrance into the body from the armpit area.

PLEASE pass this along to anyone you care about. Breast Cancer is becoming frighteningly common. This awareness may save lives. If you are skeptical about these findings, I urge you to do some research for yourself. You will arrive at the same conclusions, I assure you.

Cópia do e-mail veiculado pela Internet<sup>1</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> http://www.snopes.com/medical/toxins/antiperspirant.asp



Há três fatores que alimentaram essa discussão<sup>2</sup>:

- 1) Publicação de trabalho mostrando a presença de ingredientes encontrados em antiperspirantes (parabenos e sais de alumínio) em tecido de mama extraído de pacientes com câncer de mama<sup>3</sup>, <sup>4</sup>
- 2) Publicação de estudo indicando que o uso de desodorantes antiperspirantes é correlacionado ao aparecimento precoce de câncer de mama<sup>5</sup>
- 3) Má interpretação da recomendação pelo não uso de antiperspirantes antes da realização de mamografias.

Acredita-se que uma origem possa ser o fato de que como as mulheres são advertidas para não fazer uso de antiperspirantes antes de monografias, alguém possa ter entendido que os mesmos seriam prejudiciais à saúde. A recomendação, porém, existe devido à opacidade dos sais de alumínio aos raios X, que prejudica a imagem obtida invalidando o exame.

Toda essa discussão originou duas diferentes vertentes principais na teoria de que o uso de antiperspirantes causa câncer de mama:

- 1. **Teoria do acúmulo de toxinas**: o uso de antiperspirantes bloquearia a eliminação de toxinas bloqueada que seriam eliminadas pela transpiração normal.
  - a. CONTRA: as principais rotas de eliminação de toxinas são o processamento no fígado e rins, e eliminação através de urina e fezes. A principal função da transpiração é o controle de temperatura.<sup>27</sup>
  - b. **CONTRA:** O uso de antiperspirantes não provoca alterações significativas na taxa total de transpiração orgânica, não havendo impacto no controle de temperatura. <sup>6</sup>
- 2. **Teoria da absorção de substâncias carcinogênicas:** através da depilação e uso de antiperspirantes, substâncias carcinogênicas (sais de alumínio e parabenos) seriam absorvidas se acumulando nos tecidos e causando o câncer.
  - a. FATO: a depilação seguida do uso de desodorantes pode, sim, aumentar o risco de infecções cutâneas nas axilas. Ao depilar, podem ocorrer lesão da superfície, o que compromete a barreira cutânea. A aplicação de substâncias irritantes, como podem ser os desodorantes<sup>7</sup>, 8, sobre a barreira danificada pode originar processos inflamatórios e tornar a pele meias susceptível ás infecções. Porém isso não é associado em nenhum momento ao câncer de mama.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> American Cancer Institute. Antiperspirants and Breast Cancer Risk.

http://www.cancer.org/docroot/MED/content/MED 6 1x Antiperspirants.asp. Revisado em 11/08/2008.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Concentrations of Parabens in Human Breast Tumours. *J. Appl. Toxicol.* **24,** 5–13 (2004).

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> Exley, C; Charles, L.; Barr, .; Martin, C.; Polwart, A.; Darbre, p.D.; Aluminium in human breast tissue. Journal of Inorganic Biochemistry **101**: 1344–1346 (2007).

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> McGrath, C. An earlier age of breast cancer diagnosis related to more frequent use of antiperspirants/deodorants and underarm shaving. *Eur. J. Cancer Prevention* **12**: 479-85 (2003).

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> Burry, J.S.; Evans, R.L.; Rowlings, A.V.; Shoiu, J.; Effect of antiperspirants on whole body sweat rate and termoregulation. *Int J Cosmet Sci* **25:** 189 – 192 (2003).

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> Perkins, M.A. et al. Comparison of in vitro and in vivo human skin responses to consumer products and ingredients with a range of irritancy potential. *Toxicological sciences*, **48:** 218 – 229 (1999).

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> Martin, J.M. Granular Parakeratosis. *International Journal of Dermatology* **47**: 707–708 (2008).



- FATO: Alguns parabenos, que podem estar presentes em antiperspirantes, apresentam fraco efeito estrogênico. Os estrógenos são substâncias endógenas que induzem a proliferação de células carcinogênicas e algumas condições como a obesidade, menopausa tardia e não ter filhos aumenta a exposição da mulher a essas substâncias. Porém, é sabido que o efeito estrogênico apresentado por alguns parabenos é milhares de vezes menor que o apresentado pelos estrógenos naturais<sup>9</sup>, e o uso desses conservantes não é considerado risco em termos de exposição.
- c. CONTRA: não há evidencias significativas de que o uso tópico poderia induzir absorção dessas substâncias. <sup>27, 10</sup>
- d. **CONTRA:** as glândulas sudoríparas não são associadas aos linfonodos, e a maior parte das substâncias carcinogênicas eventualmente absorvidas são removidas pelos rins e eliminadas na urina. Eventualmente os linfonodos podem auxiliar no processo de captura e eliminação dessas substâncias, mas elas não são eliminadas através da transpiração. 10
- e. **CONTRA:** estudo envolvendo 813 pacientes com câncer e 793 indivíduos não afetados população saudável, investigando seus hábitos de uso retroativos. Não se observa qualquer correlação entre o uso de desodorantes antitranspirantes e a ocorrência de câncer de mama.

Com o debate em pauta, a **Nature Reviews on Cancer**, publica de uma nota declarando que a discussão estava acesa nas noticias, e colocando uma declaração de P.Dabre sobre o trabalho de McGrath ser um marco na história da pesquisa do câncer <sup>11</sup> enquanto na mesma época a revista **Nature** publica artigo com opinião de especialistas em oncologia intitulado **"STUDIES LINKING BREAST CANCER TO DEODORANTS SMELL ROTEN, EXPERTS SAYS".** Nesse artigo, P. Borgen (chefe de cirurgia de câncer de mama do New york's Memorial Sloan Kettering Cancer Center) e M. Thun (chefe de Pesquisa Epidemiológica da American Cancer Society) criticam abertamente as metodologias usada no trabalho de C. McGrath e de Dabre. O primeiro estudo é referido como um questionário apenas, com pacientes de câncer, não avalia os hábitos em grupos controle, não considera outras correlações já comprovadas como primeiro parto, índice de massa corporal etc. Já com relação ao segundo caso, o simples fato de observar parabenos nos tecidos da mama não significa absolutamente nada, segundo os críticos, posto tratar-se de região ricamente vascularizada e que certamente apresentará concentrações de qualquer exógeno presente no organismo, independentemente de sua área de aplicação.<sup>12</sup>

Outras revistas e sites de informações como **BBC NEWS**<sup>13</sup>, **NEW SCIENTIST**<sup>14</sup> e **MEDICAL NEWS TODAY**<sup>15</sup> também publicaram em 2004 matéria (até hoje disponível no site), comentando os estudos de McGrath e P. Darbre como uma verdades absolutas. Nesses sites, onde as notícias podem ser acessadas

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> Pugazhendhi, D.; Pope, G.S. Darbre, P.D. Oestrogenic activity of p-hydroxybenzoic acid (common metabolite of paraben esters) and methylparaben in human breast cancer cell lines *J. Appl. Toxicol.* 25: 301–309 (2005).

<sup>&</sup>lt;sup>10</sup> Rados, C. Antiperspirant Awareness: It's Mostly No Sweat. 2005.FDA. disponível em http://www.fda.gov/fdac/features/2005/405 sweat.html.

<sup>11</sup> Croager, E. Deodorant debate rages on. Nature Reviews on Cancer. **4:** 174, 2004. **www.nature.com/reviews/cancer**. <sup>12</sup> Surendran, A. STUDIES LINKING BREAST CANCER TO DEODORANTS SMELL ROTEN, EXPERTS SAYS. Nature Medicine, **10(3)**: 216 (2004).

<sup>13</sup> http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/3383393.stm

<sup>&</sup>lt;sup>14</sup> http://www.newscientist.com/article/dn4587-deodorants-plus-shaving-linked-to-breast-cancer.html.

<sup>15</sup> http://www.medicalnewstoday.com/articles/5278.php



até hoje, é possível verificar que até hoje há leitores que acessam e "compram a idéia", embora o tema seja mencionado em diversos sites de lenda urbana. <sup>1,16,17, 18</sup>

A quantidade crescente de rumores alegando a associação de uso de antiperspirantes obrigou diversas entidades e centros especializados em câncer a elaborar estudos específicos e posicionamentos, para desmentir esses rumores. Assim, foi conduzido o estudo abordando específicamente essa questão, envolvendo grupo controle, com questões especificas, observando-se não haver correlação<sup>19</sup>. Um segundo estudo, com menor número de pacientes, mas também envolvendo um grupo controle (54 pacientes e 50 mulheres sadias) chega à conclusão de que não há correlação entre o uso de desodorantes antiperspirantes e a incidência de câncer de mama, sendo apontadas como correlações positivas o uso de anticoncepcionais e histórico familiar.<sup>20</sup>

Não há qualquer tipo de evidência de efeitos carcinogênicos do alumínio e seus sais ou mesmo preocupação por parte de organismos regulamentadores com relação à exposição de alumínio, mencionando que esse seria um agente carcinogênico.<sup>21</sup>

Estudos epidemiológicos sobre câncer de mama mais recentes sequer mencionam a questão. <sup>22,23</sup>

Ainda que se considere efeito acumulativo, pela absorção crônica de alumínio através do uso de antiperspirante, teríamos uma dose de exposição sistêmica de 0,12  $\mu$ g/kg bw/dia de alumínio aplicado topicamente nas axilas, ou aproximadamente 7,4  $\mu$ g/dia no total, correspondendo a menos de 1% do valor médio ingerido desse mesmo elemento.

Contudo, o grupo de pesquisadores desencadeador da discussão, liderado por Darbre e tendo Exley como um importante adepto, permanece publicando trabalhos especulando sobre alumínio, parabenos, compostos estrogênicos e câncer. A atenção desse grupo começa a voltar-se agora para os fotoprotetores, informando que realizaram doseamentos de alumínio em diversos fotoprotetores encontrando níveis de alumínio que, segundo os cálculos apresentados, atingiriam exposições equivalentes a cerca de 166 mg/dia, e associando isso a um potencial efeito pró-oxidante. <sup>24</sup>

Com isso, começam a aparecer novamente na internet artigos que reacendem a discussão e a lenda, como o artigo no qual o Dr Exley dá entrevista falando sobre a questão, publicado em março de 2008. <sup>25</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>16</sup> http://urbanlegends.about.com/cs/healthmedical/a/antiperspirants.htm

<sup>&</sup>lt;sup>17</sup> http://askville.amazon.com/deodorant-give-cancer/AnswerViewer.do?requestId=2778257

<sup>&</sup>lt;sup>18</sup> http://findarticles.com/p/articles/mi\_m0FKA/is\_/ai\_78476970

<sup>&</sup>lt;sup>1919</sup> Mirick, D.K., Davis,S.; Thomas, D.B. *Journal of the National Cancer Institute* **94** (20): 1578-1580 (2002).

<sup>&</sup>lt;sup>20</sup> Fakri S, Al-Azzawi A, Al-Tawil N. Antiperspirant use as a risk factor for breast cancer in Iraq. *Eastern Mediterranean Health Journal* **12**(3-4):478–482 (2006).

<sup>21</sup> Boffetta, P. Epidemiology of environmental and occupational cancer. Oncogene 23, 6392-6403 (2004).

<sup>&</sup>lt;sup>22</sup> Brown, S.B.F.; Hole, D.J. Cooke, T.G. Breast cancer incidence trends in deprived and affluent Scottish Women. *Breast Cancer Res Treat* **103**: 233–238 (2007).

<sup>&</sup>lt;sup>23</sup> McTiernann et al. Relation of demographic factors, menstrual history, reproduction and medication use to sex hormone levels in postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat* **108**: 217–231 (2008).

<sup>&</sup>lt;sup>24</sup> Nicholson, S.; Exley, C. ExleyAluminum:Apotential pro-oxidant in sunscreens/sunblocks? *Free Radical Biology & Medicine* **43**: 1216–1217 (2007).

<sup>&</sup>lt;sup>25</sup> Ward, V. Deodorant in breast cancer link. http://www.mirror.co.uk/news/top-stories/2007/09/03/deodorant-in-breast-cancer-link-89520-19725710/ (03/09/2008)



### **Posicionamentos CONTRA**

O **FDA** classifica os antiperspirantes como drogas OTC, e desde que o produto atenda aos requisitos da monografia específica, não é necessária pré-aprovação para introdução no mercado. Um dos principais aspectos observados pelo FDA no caso dos antiperspirantes é com relação aos claims, que devem ser comprovados. O FDA coloca claramente que a questão da associação entre o uso de antiperspirantes e câncer de mama é um "mito". <sup>10</sup>

O **National Institute of Cancer** mantém esclarecimento informando que não há qualquer conhecimento que sustente as alegações de associação entre o câncer de mama e os desodorantes. Em seu posicionamento porém, aponta que como há dois estudos populacionais que contradizem o boato e um que favorece, classifica como contraditório e não se posiciona a respeito.<sup>26</sup>

O American Cancer Institute posiciona-se claramente como contra esse rumor, mencionando que acreditam que embora muitos dos que distribuem o e-mail pela internet o façam com as melhores intenções, vários sites que disponibilizam essas informações são de empresas que produzem desodorantes simples (não antiperspirantes), e que teriam benefícios financeiros com a divulgação dessa idéia.<sup>2</sup>

O Breakthrough Breast Cancer é uma organização filantrópica inglesa voltada ao combate e tratamento do câncer de mama, através da educação e da pesquisa, tendo estabelecido o primeiro centro de pesquisas na Inglaterra dedicado ao estudo do câncer de mama. Segundo essa organização, 01 em cada 09 mulheres do Reino Unido terá câncer de mama. Publicaram um informativo específico sobre o tema, esclarecendo a população sobre ausências de evidências e falhas importantes nos dois estudos que originaram os boatos, apresentam resultados de estudo populacional envolvendo cerca de 1500 pessoas no qual fica evidente não haver correlação e colocam-se como incrédulos da teoria de que o câncer de mama poderia ser provocado pelo uso de antiperspirantes. Estão conduzindo estudo envolvendo 100.000 mulheres que serão acompanhadas por 40 anos. <sup>27</sup>

O **Cancer Research UK** apresenta posicionamento afirmando não haver qualquer fundamentação na afirmação <sup>28</sup>

A **Organização Mundial de Saúde** não classifica o alumínio como possível agente carcinogênico. <sup>65</sup>

O CIR – Cosmetic Ingredient Review publicou estudo no qual não considera que há qualquer tipo de evidência que suporte a associação entre o uso de desodorantes e o câncer de mama.

<sup>&</sup>lt;sup>26</sup> National Institute of Cancer. http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/AP-Deo.

<sup>&</sup>lt;sup>27</sup> Breakthrough Breast Cancer. DEODORANTS, ANTIPERSPIRANTS AND BREAST CANCER RISK: THE FACTS. 2005.

<sup>28</sup> http://www.cancerhelp.org.uk/help/default.asp?page=3943



### **Posicionamentos A FAVOR**

Todos os posicionamentos a favor da teoria se tratam de publicações de pesquisadores associados ao grupo de pesquisa de Phillipa Darbre e C. Exley, que inclusive publicaram estudos juntos. Também são do grupo da mesma pesquisadora os trabalhos referindo as questões dos parabenos.

#### 2003

(P. Darbre) Primeiro trabalho apontando para a presença de substâncias contidas em desodorantes em amostras de tecidos de mama com câncer. O estudo apresenta apenas análise de amostras de tumores.<sup>29</sup>

#### 2004

(P. Darbre) Artigo mostrando que se encontra parabenos em concentrações da ordem de 20ng/g de tecido seco em amostras de 20 tumores de câncer de mama. O estudo apresenta apenas dados de amostras de tecidos cancerosos (não há controle negativo).<sup>30</sup>

(C. Exley) Há evidências de que o alumínio pode ser absorvido pela aplicação transdérmica, apresentando relato de um caso de individuo no qual foi comprovado que o alto teor plasmático de alumínio era devido ao uso tópico de antiperspirante contendo sais de alumínio. Mesmo colocando no início de suas considerações que esse caso estaria fora da faixa usualmente observada na população, apresenta sua preocupação discorrendo sobre várias hipóteses sobre o observado e diversas possíveis formas de absorção do alumínio.<sup>57</sup>

### 2005

(P. Darbre) Cita os próprios trabalhos anteriores como sendo evidencias crescentes da correlação entre sais de alumínio e câncer de mama. A evidencia seria a maior predominância de tumores no quadrante superior externo da mama, região próxima à aplicação dos desodorantes. Associa o aluminio ao aumento de expressão de estrogênios.<sup>31</sup>

#### 2006

(P. Darbre) Aponta exposição humana a agentes estrogênicos do ambiente como uma das causas do câncer, apresentando dentre esses estrogênicos além de parabenos e sais de alumínio, também isoflavonas de soja e terapia de reposição hormonal, pro exemplo. Nas suas considerações não releva potencia estrogênica, nível de exposição e efeito observado. 32

### 2007

(P.Darbre) Cita seus trabalhos anteriores como a referencia de comprovação de associação entre desodorantes e câncer de mama, e cita como referencia de associação do alumínio ao câncer um trabalho de 1928. Analisa o tecido extraído em mastectomias, de 17 pacientes com

<sup>&</sup>lt;sup>29</sup> Darbre P.D. Underarm cosmetics and breast cancer. *Journal of Applied Toxicology* **23**(2):89–95 (2003).

<sup>&</sup>lt;sup>30</sup> Darbre, P.D et al. Concentrations of Parabens in Human Breast Tumours. *J. Appl. Toxicol.* **24**: 5–13 (2004).

<sup>&</sup>lt;sup>31</sup> Darbre, P.D. Aluminium, antiperspirants and breast câncer. *Journal of Inorganic Biochemistry* **99** : 1912–1919 (2005).

Darbre, P.D. Environmental oestrogens, cosmetics and breast cancer. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, **20 (1):** 121–143 (2006).



câncer, mostrando haver um teor de cerca de 50 nmol Al/g de tecido seco. Menciona nesse trabalho que o acumulo observado pode não ser devido ao uso tópico e sim à acumulação do alumínio sistêmico.

(C. Exley) Apresenta carta ao editor falando sobre alguns protetores solares apresentares teores de aluminio que levariam, segundo as recomendações da OMS a uma exposição diária correspondente a 200 mg/dia. <sup>24</sup>

### Sais de alumínio & saúde humana

## **Aplicações**

O alumínio é o terceiro elemento mais abundante na crosta terrestres, constituindo cerca de 8%<sup>42</sup>, sendo onipresente nos solos, da água e do ar. Além de sua ocorrência natural e, como resultado das suas propriedades físicas e químicas, o alumínio encontra uso em uma ampla variedade de aplicações sendo algumas delas: purificação de água (sulfato de alumínio), antiácidos estomacais (hidróxido de alumínio e fosfato de alumínio), aditivo alimentar (óxido de alumínio), antiperspirantes (sais de alumínio) e ingredientes cosméticos (hidróxido de alumínio e sulfato de alumínio).<sup>33</sup>

O uso de alumínio (óxido, cloreto ou sulfato) como adstringente para tratamentos odontológicos não mostra efeitos sistêmicos.<sup>34</sup>

## Toxicidade, Mutagênese, Carcinogênese e Teratogênese devida a sais de alumínio

O cloreto e o sulfato de alumínio são pouco tóxicos via oral, sendo mais tóxicos via intraperitoneal, e o aluminato de sódio, embora corrosivo, não apresenta toxicidade aguda. Vários estudos investigando a atividade mutagênica de óxido de alumínio, cloreto de alumínio e sulfato de alumínio em concentrações na faixa de 1-10 mM mostraram resultados negativos, ainda que estudos realizados em soluções contendo DNA e sais de alumínio mostraram que estes podem complexar-se com os grupamentos fosfatos incorporando-se ao DNA, promovendo estabilização da hélice a pH normal (>6), mostrando em alguns ensaios potenciais clastogênicos. A generalização e extrapolação dos resultados dos ensaios in vitro com células transformadas para células normais, não transformadas, porém, ainda é desconhecida. <sup>36</sup>

Embora não existam evidências de que o alumínio e seus sais exerçam efeito carcinogênico, o seu processo produtivo é considerado carcinogênico, pois a exposição dos trabalhadores a outras substâncias foi comprovada como responsável pela toxicidade do processo. 37,38

<sup>&</sup>lt;sup>33</sup> O'Neil MJ et al, ed; The Merck Index. 13th ed. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc., p. 62-5 (2001)

<sup>&</sup>lt;sup>34</sup> Donovan TE et al; J Prosthet Dent **53** (4): 525-31 (1985)

<sup>&</sup>lt;sup>35</sup> Clayton, G. D. and F. E. Clayton (eds.). Patty's Industrial Hygiene and Toxicology: Volume **2A, 2B, 2C**: Toxicology. 3rd ed. New York: John Wiley Sons, 1981-1982., p. 1496.

<sup>&</sup>lt;sup>36</sup> Bingham, E.; Cohrssen, B.; Powell, C.H.; Patty's Toxicology Volumes 1-9 5th ed. John Wiley & Sons. New York, N.Y. (2001).. p. V2 375.

<sup>&</sup>lt;sup>37</sup> IARC Carcinogenicity Ratings for CAS7429-90-5 (IARC, 2004).



Não há evidência de potencial mutagênico para o hexacloridrato de alumínio<sup>39</sup>, porém a avaliação da mutagenicidade do cloreto de alumínio é inconclusiva: 10 estudos realizados entre 1994 e 1996 apresentaram resultados negativos e 6 estudos (4 em 1996 e 2 em 2005) apresentaram resultados positivo.<sup>40</sup>

O alumínio presente na água potável ou alimentos foi ligado a seus efeitos tóxicos<sup>41, 42, 43, 44</sup> e alguns estudos em animais de laboratório mostram a ocorrência de alterações em DNA<sup>45</sup>, comportamento teratogênico ou efeito sobre o desenvolvimento do embrião<sup>46</sup> ou após o nascimento <sup>47,48</sup>.

Há controvérsia sobre sua classificação como agente teratogênico: não é considerado, de uma maneira geral, como teratogênico <sup>49</sup>, mesmo havendo evidências de que há um aumento na ocorrência de talipes (deformação congênita dos pés) em filhos de mães expostas a níveis excessivos de sulfato de alumínio na água potável <sup>49</sup>.

A via de exposição materna interfere no efeito tóxico sobre o feto, observando-se que lesões cerebrais só ocorrem pela administração intraperitoneal enquanto que a ingestão oral afeta o desenvolvimento do embrião em vários aspectos físicos. A exposição transdérmica pode levar a um aumento do teor de alumínio no sérum, fluido amniótico e órgãos da mãe e do feto. 15

## Fontes de exposição significativas

Estima-se que a ingestão média diária de alumínio seja da ordem de 2 a 6 mg/dia para crianças e 6 a 14mg/dia para adultos<sup>42</sup>, sendo as principais fontes os grãos, laticínios, sobremesas e bebidas, atribuindo-se aos processos industriais e utensílios de alumínio parte dessa contaminação.<sup>52</sup> A contribuição da água potável no consumo diário é da ordem de 0,5 a 0,2 mg/dia, e a exposição por ingestão também é observada através do tratamento de água das piscinas.<sup>53</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>38</sup> Friberg, L., Nordberg, G.F., Kessler, E. and Vouk, V.B. (eds). Handbook of the Toxicology of Metals. 2nd ed. Vols I, II.: Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V., 1986., p. 15

<sup>&</sup>lt;sup>39</sup> CCRIS Record Number: 5552. Última revisão em 01/07/1994.

<sup>&</sup>lt;sup>40</sup> CCRIS Record Number: 6871. Última revisão em 02/02/2006.

<sup>&</sup>lt;sup>41</sup> Connor DJ et al; Behav Neuro Sci 103 (4): 779-83 (1989).

<sup>&</sup>lt;sup>42</sup> Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives; WHO Food Additives Ser 24: Aluminum (1989). Available from: http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v024je07.htm as of June 4, 2004.

<sup>&</sup>lt;sup>43</sup> Capdevielle MC, Scanes CG; Toxicol Appl Pharmacol **133** (1): 164-171 (1995).

<sup>&</sup>lt;sup>44</sup> Al Moutaery K et al; J Neurosurg **93** (2 Suppl): 276-282 (2000).

<sup>&</sup>lt;sup>45</sup> WHO; Environ Health Criteria 194: Aluminum (1997). Available from:

http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc194.htm#SectionNumber:1.1 as of June 2, 2004.

<sup>&</sup>lt;sup>46</sup> Zhang BZ et al; Chung-Kuo Kung Kung Wei Sheng (China Public Health) 18 (12): 1431-1432 (2002).

<sup>&</sup>lt;sup>47</sup> Capdevielle MC, Scanes CG; Arch Environ Contamin Toxicol 29 (4): 462-468 (1995).

<sup>&</sup>lt;sup>48</sup> Tariqu M et al; Neurobiol Aging 15 (Suppl 1): S19 (1994).

<sup>&</sup>lt;sup>49</sup> Rumack ,B.H. POISINDEX(R) Information System Micromedex, Inc., Englewood, CO, 2008; CCIS Volume 138, edition expires Nov, 2008. Hall AH & Rumack BH (Eds): TOMES(R) Information System Micromedex, Inc., Englewood, CO, 2008; <sup>50</sup> Clayton RM et al; Life Sci **51** (25): 1921-1928 (1992).

<sup>&</sup>lt;sup>51</sup> Anane R, Bonini M, Creppy EE. Hum Exp Toxicol. 1997, Sep; **16**(9):501-4.

<sup>&</sup>lt;sup>52</sup> Oliveira, S. M.R., Bertagnolli, D., Bohrer, D. Nascimento, P.C., Pomblum, S.C.G., Arantes, I.C., Barros, E.J.G., *J Bras Nefrol* **27**(3):101-109 (2005).

<sup>53</sup> Bulson PC et al; Appl Environ Microbiol **48** (2): 425-430 (1984).



O limite de alumínio em água potável é estabelecido em 100  $\mu$ g/L no Brasil <sup>54</sup>, e 50-200  $\mu$ g/L segundo a EPA <sup>55</sup>, sendo o sulfato de alumínio considerado seguro como aditivo alimentar (GRAS), desde que usado de acordo com boas práticas <sup>56</sup>.

A taxa plasmática média de alumínio, observada na população é da ordem de 5 a 10  $\mu$ g/L. <sup>57</sup> A absorção do alumínio via trato gastrointestinal é pequena, principalmente devido à sua rápida conversão, no trato digestório, aos sais de fosfato insolúveis. Em doses elevadas, a absorção intestinal é da ordem de  $10\%^{60} - 25-30\%^{42}$ , sendo necessários aumentos de cerca de 15 vezes da quantidade usualmente disponível na dieta para que se observe deposição em órgãos ou secreção urinária <sup>58</sup>. Na superexposição aguda, o teor de alumínio no cérebro pode aumentar atingir 10 a 300 vezes. <sup>63</sup>

A taxa estimada de absorção transdermica do alumínio é da ordem de 0,012%, havendo evidencias de que no uso contínuo essa taxa é diminuída. $^{70}$ 

Dessa forma, a estimativa de dose de exposição sistêmica ao alumínio devido ao uso em desodorantes é estimado em  $0.12~\mu g/kg$  bw/dia , oq eu representa no máximo cerca de 0.002% do alumínio ingerido diariamente por um adulto.

Fórmula molecular: Al<sub>2</sub>Cl(OH)<sub>5.</sub>

PM: 174,75 – base anidra (aluminio: 54,25) = 31% em alumínio Máximo permitido: 25% de base anidra = 7,75% em aluminio

$$SED(\text{mg/kg bw/dia}) = \frac{A(\text{g/dia}).1000(\text{mg/g})}{60\text{kg}} \cdot \frac{C(\%)}{100} \cdot \frac{DA_p(\%)}{100}$$

A = quantidade aplicada do produto A = 0,8 g/dia

C= concentração da substância em estudo no produto A = 7,75%

DA = absorção dérmica do produto = 0,012%

SED =  $7 \mu g/dia$ SED =  $0.12 \mu g/kg bw/dia$ 

Cálculo da exposição a alumínio pelo uso de desodorante antiperspirante

Instituto Harris Ltda ME Divulgação Científica

<sup>&</sup>lt;sup>54</sup> Conselho Nacional do Meio Ambiente, Resolução nº 20, de 18 de junho de 1986.

<sup>&</sup>lt;sup>55</sup> USEPA/Office of Water; Federal-State Toxicology and Risk Analysis Committee (FSTRAC). Summary of State and Federal Drinking Water Standards and Guidelines (11/93).

<sup>&</sup>lt;sup>56</sup> 21 CFR 182.1125; U.S. National Archives and Records Administration's Electronic Code of Federal Regulations. Available from: http://www.gpoaccess.gov/ecfr as of July 1, 2004.

<sup>&</sup>lt;sup>57</sup> Exley, C. Aluminum in Antiperspirants: More Than Just Skin Deep. *Am J Med.* **117**:969 –970 (2004).

<sup>&</sup>lt;sup>58</sup> Friberg, L., G.R. Nordberg, and V.B. Vouk. Handbook on the Toxicology of Metals. New York: Elsevier North Holland, 1979., p. 278



Tabela: Valores toxicológicos de referência

EFEITO observado	ROTA DE EXPOSIÇÃO	DOSE	REF
LD50	camundongos (oral)	770 mg Al /kg - AlCl3	35
	Ratos (intraperitonial)	980 mg Al /kg - Al2(SO4)3	
		140 mg Al/Kg- Al2(SO4)3	
		9000 mg Al/kg – AlF3	
	Animais (oral)	0.1 g/kg – AIF3	49
		1 – 4 g/kg AICI3	
		6 g/kg AL2(SO4)3	
5 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	Adultos, oral	30 g	
Dose letal minima observada (*)	Crianças, oral	2-3 g	
Avaliação de Irritação ocular	Ratos, solução 27%	lirritante	80
Alteração no desenvolvimento		0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0	
dos filhotes	Ratos, intraútero (oral, mães)	0,3 – 3% AL2(SO4)3 **	41
Alterações no desenvolvimento	Ratos, intraútero	200 /L - AL 2/50 A\2	50
psicomotor	(intraperitonial, mães)	200 mg/kg AL2(SO4)3	
Alterações no desenvolvimento	Ratos, intraútero (oral, mães)	700 mg/L AL2(SO4)3 **	50
Alteração no desenvolvimento	Fetos viáveis, exposição in	1.2	46
de fetos viáveis	vitro	1.2 ug/mL, 48h, AL2(SO4)3	46
Danos ao sistema nervoso	Ratos, oral	0,2 – 1% AL2(SO4)3 **	44
central	Ratos, oral	0,2 - 1% ALZ(304)3	44
	In vitro	AL2(SO4)3	59
Inibição de atividade enzimática		1.0-5.0 mM (N = 3) -cérebro 4.0-5.0 mM	
		(N = 3) - fígado 0.0-5.0 mM $(N = 3)$ - rins	
Alterações no desenvolvimento	Aves, oral	0,1 e 0,5% de Al - como Al2(SO4)3	47
LD50	Ratos, oral	1930 mg/kg Al2(SO4)3	60
LD50	Camundongos, ip	6.3 mg/kg Al2(SO4)3	61
LD50	Guinea pig, oral	490 mg/kg Al2(SO4)3	62
LD50	Dobra Voda camundongo,	980 mg Al/kg Al2(SO4)3	63
LDSU	oral		
LD50	Camundongo (Swiss), oral	>730 mg Al/kg bw Al2(SO4)3	45
LD50	Camundongo (Swiss), ip	40 mg Al/kg bw Al2(SO4)3	45
LD50	Rato (Sprague Dawley), ip	25 mg Al/kg bw Al2(SO4)3	45
LD50	Camundongo, ip	1735 mg/kg Al2(SO4)3	80
LD50	Rato, oral	>5000 mg/kg bw (Al2(SO4)3, 14.3H2O)	80
Alterações nos processos	Pata diálica carabral in vivo	2.59/	64
bioquímicos do tecido cerebral	Rato, diálise cerebral in vivo	2,5%	
Formação de granulomas	Humanos, patch test 30 dias	2% - AICI3	81
subcutâneos ***	Trumanos, paten test 30 dias	2/0 - AICIS	

<sup>\*</sup>Exposição acidental com mortes atribuídas a irritação gastrointestinal

<sup>\*\*</sup> administrado através da alimentação ou da água de beber, sem controle de dose por peso do animal
\*\*\* indivíduos pré-sensibilizados com vacinas

<sup>&</sup>lt;sup>59</sup> Schetinger MR et al; Braz J Med Biol Res **32** (6): 761-766 (1999).

<sup>&</sup>lt;sup>60</sup> Venugopal, B. and T.D. Luckey. Metal Toxicity in Mammals, 2. New York: Plenum Press, 1978., p. 109

<sup>&</sup>lt;sup>61</sup> National Research Council. Drinking Water & Health, Volume 4. Washington, DC: National Academy Press, 1981., p. 16 <sup>62</sup> Sheftel, V.O.; Indirect Food Additives and Polymers. Migration and Toxicology. Lewis Publishers, Boca Raton, FL. 2000., p. 433
63 DHHS/ATSDR; Toxicological Profile for Aluminum (July 1999). Available from:
(11-1/4-23 html as of May 21, 2004.

http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp22.html as of May 21, 2004.

<sup>&</sup>lt;sup>64</sup> Hermenegildo C et al; Neurochem Int **34** (3): 245-253 (1999).



## Absorção diária de alumínio através de diversas fontes<sup>65</sup>

Tabela: Informações gerais sobre exposição a Alumínio

WHO	Consumo médio diário de alumínio	2-6 mg/dia – crianças	42
		6-14 mg/dia - adultos	
Martindale	Sais, hidróxido e óxido encontram diversos	20% - AICI3	66
	usos terapêuticos, sendo usado topicamente		
	como adstringente		
NIOSH	TWA – 8 hr Time Weighted Avg	2 mg/m <sup>3</sup> – alumínio e sais solúveis	67
	(de 1997, válida em alguns estados)		
	TWA – 8 hr Time Weighted Avg	10 mg/m³ - Alumínio (metal e óxidos)	68
	(2005)		
	TLV - Threshold limit value	10 mg/m³ - Alumínio (metal e óxidos)	49
	TWA – 8 hr Time Weighted Avg	5 mg/m³- alumínio, pó pirogênico	68
	TWA – 8 hr Time Weighted Avg	2 mg/m <sup>3</sup> - Alumínio (alcali)	68
	TLV/TWA – curta exposição (30 min)	Três vezes o máximo	68
Outros	Taxa plasmática média	0,4 μΜ	57
autores	Exposição média a antitranspirantes sólidos	1,3 aplicações /dia (mínimo 1, máximo 4)	69
		0,79 ± 0,04 g/dia	
	Absorção estimada (uso tópico)	0,012%	70
	Sais de alumínio são utilizados	5 -16% - Al(NH4)(SO4)3	71
	terapeuticamente em duchas		

### Casos de intoxicação com sais de alumínio

A maior parte dos casos de intoxicação são de trabalhadores expostos no ambiente de trabalho, que desenvolvem problemas respiratórios, ou de pacientes com falência renal, sendo os sais solúveis (cloreto, fluoreto, sulfato e citrato) potencialmente mais tóxicos que os insolúveis devido à sua maior absorção. O contato direto com sais de alumínio pode causar dermatites, irritações, reações de hipersensibilidade tardia, teliangectasias e granulomas. Os pacientes com falência renal são mais sujeitos aos efeitos tóxicos do alumínio<sup>73</sup> devido à falha na filtração necessária para a sua eliminação<sup>72</sup>, tendo-se observado que potenciais fontes de contaminação desses indivíduos são a água empregada no dialisado e alimentos. <sup>52</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>65</sup> Gourier-Fréry, C.; Fréry, N. Aluminium. EMC-Toxicologie Pathologie **1**: 79–95 (2004).

Reynolds, J.E.F., Prasad, A.B. (eds.) Martindale-The Extra Pharmacopoeia. 28th ed. London: The Pharmaceutical Press, 1982., p. 285.

<sup>&</sup>lt;sup>67</sup> NIOSH. NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards. DHHS (NIOSH) Publication No. 97-140. Washington, D.C. U.S. Government Printing Office, 1997., p. 359

<sup>&</sup>lt;sup>68</sup> American Conference of Governmental Industrial Hygienists TLVs and BEIs. Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. Cincinnati, OH, 2005, p. 11

<sup>&</sup>lt;sup>69</sup> Loretz, I. et al. Exposure data for personal care products: Hairspray, spray perfume, liquid foundation, shampoo, body wash, and solid antiperspirant. *Food and Chemical Toxicology* **44** : 2008–2018 (2006).

<sup>&</sup>lt;sup>70</sup> Yokel,R.A.; Mcnamara, P.J. Aluminium Toxicokinetics: An Updated Review. *Pharmacology & Toxicology*, **88:** 159–167. (2001).

<sup>&</sup>lt;sup>71</sup> Ellenhorn, M.J. and D.G. Barceloux. Medical Toxicology - Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. New York, NY: Elsevier Science Publishing Co., Inc. 1988., p. 1010

<sup>&</sup>lt;sup>72</sup> Lote CJ et al; Hum Exp Toxicol 14 (6): 494-499 (1995).



Após o reconhecimento, nos anos 70, da toxicidade do alumínio presente na água de diálise, os procedimentos foram ajustados, mas alguns casos ainda são observados, sendo usualmente devidos à ingestão crônica de antiácidos.

Encefalopatias e mal de Alzheimer foram reportadas como conseqüência da intoxicação por sais de alumínio<sup>73</sup>, sendo a ação correlacionada a um aumento da peroxidação lipídica de membranas, especialmente no cérebro. <sup>36, 74, 75.</sup>

Na exposição crônica também se observam outros sintomas como diminuição da secreção do hormônio da paratireóide, alucinações visuais ou auditivas, aumento de taxas de linfócitos T CD4 e CD8<sup>49</sup> e alterações cognitivas.<sup>7677</sup>

Nos Estados Unidos, estima-se que mais de 48 mil trabalhadores (mais de 10 mil mulheres) estão expostos a sulfato de alumínio no local de trabalho.<sup>78</sup>

## Dermatites por exposição dérmica aos sais de alumínio

A alergia a sais de alumínio é correlacionada às vacinas aplicadas na infância, que contém complexos de alumínio.  $^{45,\,36}$ 

A exposição a sais de alumínio através de desodorantes aerossol em condições normais de uso (2 vezes ao dia) não provoca alterações respiratórias.<sup>79</sup>

O contato com soluções concentradas de sulfato de alumínio pode causar irritação cutânea ou ocular<sup>80</sup>, sendo observada anestesia dos dedos no contato prolongado. <sup>49</sup> A exposição ao cloreto de alumínio pode induzir a formação de granulomas subcutâneos. <sup>81</sup>

### Conclusão

O uso de sais de alumínio em desodorantes antiperspirantes é considerado seguro, respeitados os limites regulatórios.

<sup>&</sup>lt;sup>73</sup> Calderon, R.L. The Epidemiology of Chemical Contaminants of Drinking Water. *Food and Chemical Toxicology* **38**: S13-S20 (2000).

<sup>&</sup>lt;sup>74</sup> Chainy GBN et al; Bull Environ Contam Toxicol **50** (1): 85-91 (1993).

<sup>&</sup>lt;sup>75</sup> El-Rahman SS; Pharmacol Res **47** (3): 189-194 (2003).

<sup>&</sup>lt;sup>76</sup> Bowdler, N.C. et al. Behavioral Effects of Aluminum Ingestion OnvAnimal and Human Subjects. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, **10**: 505-51 (1979).

<sup>&</sup>lt;sup>77</sup> Connor DJ et al; Pharmacol Biochem Behav **31** (2): 467-474 (1988).

<sup>&</sup>lt;sup>78</sup> NIOSH; National Occupational Exposure Survey (5/18/85).

<sup>&</sup>lt;sup>79</sup> Diamond, I.; Guttman, S.; Chandler, C.; Foster, T. Aerosols: airway responses following acute and subchronic exposure. *Fd. Cosmet. Toxicol.* **15**: 3941 (1977).

<sup>&</sup>lt;sup>80</sup> European Chemicals Bureau; IUCLID Dataset, Aluminum sulfate (10043-01-3).

<sup>&</sup>lt;sup>81</sup> Garcia-Patos V et al; Arch Dermatol **131** (12): 1421-1424 (1995).