

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE RELAÇÕES ENTRE NANOMATERIAIS, TOXICIDADE E AVALIAÇÃO DE RISCOS: A EMERGÊNCIA DA NANOTOXICOLOGIA¹

LITERATURE REVIEW ON RELATIONSHIP BETWEEN NANOMATERIALS, TOXICITY AND RISK ASSESSMENT: THE EMERGENCE OF NANOTOXICOLOGIA

Louise Horquen da Silva², Altevir Rossato Viana², Matheus Dellaméa Baldissera²,
Kátia Nascimento³, Michele Rorato Sagrillo⁴ e Cristiane Luchese⁵

RESUMO

A nanotoxicologia é um assunto importante e pouco estudado dentro da nanociência, que se refere ao estudo da interação entre as nanoestruturas e os sistemas biológicos, com ênfase especial na elucidação da relação entre as propriedades físicas e químicas das nanopartículas frente ao nosso organismo. Embora, em geral, sejam bem descritos os efeitos benéficos da nanotecnologia, os efeitos potenciais toxicológicos e o impacto das nanopartículas receberam pouca atenção até agora. Este artigo tratou-se de uma revisão bibliográfica em bases de dados como *Scielo*, PubMed e *Science Direct*, que teve por objetivo verificar na literatura especializada formas de exposição, distribuição, metabolismo e excreção, como também efeitos toxicológicos das nanopartículas. Através da revisão realizada, foi possível notar que os dados existentes sobre toxicidade de nanomateriais são ainda limitados, em função das condições de síntese, processamento e dosagens das amostras.

Palavras-chave: segurança, nanopartículas, efeito toxicológico.

ABSTRACT

Nanotoxicology is an important issue that has received little attention in nanoscience. It refers to the study of the interaction between nanostructures and biological systems, with particular emphasis on understanding the relationship between physical and chemical properties of nanoparticles in regards to our body. Although in general the beneficial effects of nanotechnology are well described, toxicological effects and potential impacts of nanoparticles have received little attention so far. This article is a literature review in some databases such as SciELO, PubMed and Science Direct, which was designed to verify the literature sources of exposure, distribution, metabolism and excretion, as well as toxicological effects of nanoparticles. The review conducted showed that the existing data on toxicity of nanomaterials are still limited, depending on the conditions of synthesis, processing and measurements of samples.

Keywords: security, nanoparticles, toxicological effects.

¹ Trabalho Final de Graduação - TFG.

² Acadêmicos do Curso de Biomedicina - Centro Universitário Franciscano.

³ Colaboradora - Centro Universitário Franciscano.

⁴ Coorientadora - Universidade Federal de Pelotas (UFPEL).

⁵ Orientadora - Centro Universitário Franciscano.

INTRODUÇÃO

A necessidade de novas tecnologias utilizando materiais já existentes foi o começo de uma revolução científica, surgindo conceitos sobre a nanociência e nanotecnologia, mantendo a essência do que já era conhecido só que em uma escala de menor tamanho. Diariamente, são lançados produtos no mercado que afirmam ter esses elementos. A nanotecnologia surgiu em meados do século passado, apresentando um horizonte promissor para uma tecnologia em escala reduzida, porém com propriedades diferenciadas. O prefixo “nano” deriva do grego “anão”, em que 1 nm equivale a 1 bilionésimo de metro (DURÁN; AZEVEDO, 2002).

Um dos maiores desafios deste século está, sem qualquer dúvida, representado pelo binômio desenvolvimento-sustentabilidade: desenvolvimento com sustentabilidade. Para que isto se dê, é crucial que busquemos um modelo de gestão que contemple: viabilidade econômica, inclusão com justiça social e equilíbrio ambiental. A nanotecnologia e seus produtos, caso não estejam, deverão, naturalmente, fazer parte íntima desta discussão (ABDI, 2010)

Nanopartículas metálicas (ouro, prata, platina, ferro), nanopartículas semicondutoras (óxido de zinco, dióxido de titânio) e nanotubos de carbono, entre outras, são bons exemplos do cenário atual em nanotecnologia. Devido as suas propriedades físico-químicas e amplo potencial de aplicação, oferecem diversificadas oportunidades de inovação para os setores de materiais, eletrônica e biotecnologias discussão (ABDI, 2010).

Focalizando a questão nos nanotubos de carbono (NT), seu impacto ao meio ambiente e à saúde humana ainda é bastante controverso, principalmente devido à falta de estudos toxicológicos. Como consequência, ficam dificultados os processos de avaliação e administração dos riscos para estes nanomateriais. Não obstante, já são produzidas mundialmente centenas de toneladas de NT. Vários produtos disponíveis no mercado já incorporam os NT, e há registros de que, em 2012, a produção destes materiais atingiu milhares de toneladas (ABDI, 2010).

De modo geral, a literatura sobre as questões de segurança da nanotecnologia, sobretudo aquelas ligadas à toxicologia, é muito contraditória, não apenas pela natureza dos sistemas nanoestruturados, que têm suas expressões fortemente dependentes do tamanho, mas também da morfologia, do método de preparação, da pureza e do protocolo dos testes utilizados, ficando assim somente nos aspectos principais. Talvez, por este motivo, na literatura de divulgação, geralmente a questão é tratada como riscos da nanotecnologia ou nanorriscos (do inglês, nanorisks) (ABDI, 2010).

Neste contexto, entra a Toxicologia, ciência que combina conceitos e métodos, que visam estudar os efeitos nocivos ou adversos de agentes de natureza física, química ou biológica sobre os seres vivos e o meio ambiente, tendo como meta diagnosticar, tratar e prevenir a intoxicação. Entretanto, dentro do contexto da Nanotecnologia, algumas considerações são necessárias, dado que os nanomateriais apresentam características exclusivas, dependentes do tamanho e da morfologia, o que leva à emergência da Nanotoxicologia, cuja missão precípua é nortear o desenvolvimento seguro e sustentável da Nanotecnologia.

Disciplinas associadas à Nanotoxicologia como a Genotoxicologia e a Ecotoxicologia, entre outras, completam um conjunto que terá papel fundamental nos aspectos científicos relacionados à criação de uma regulação consistente para a Nanotecnologia.

Nesse contexto, a Nanotoxicologia desempenha um papel importante, pois investiga os efeitos dos nanodispositivos e nanoestruturas em sistemas biológicos. A avaliação toxicológica de partículas e fibras em escala manométrica contribui para uma série de questões ligadas à utilização de nanomateriais em produtos comerciais. Sendo assim, o entendimento dos mecanismos de cito-genotoxicidade de um dado nanomaterial é fundamental para a definição de seu impacto na saúde humana.

Mediante a todas essas dúvidas geradas, pela interação dessas nanoestruturas frente aos seres humanos e o meio que os circunda, foi realizado um levantamento de mais de 100 artigos entre o início de 2012 até o presente momento nas bases de dados, LILACS, Scielo e PubMed, cujas palavras-chave utilizadas foram nanotoxicologia, nanopartículas e efeito toxicológico.

DESENVOLVIMENTO

O estudo de matérias-primas, cujos tamanhos das partículas, que o constituem, encontram-se na faixa dos nanômetros (chamados de nanomateriais), ganhou importância significativa no final do século XX, levando ao aparecimento e consolidação de toda uma área do conhecimento, hoje denominada “Nanociência e Nanotecnologia” (ZARBIN, 2007).

Nanociência é “a área do conhecimento que estuda os princípios fundamentais de moléculas e estruturas, nas quais pelo menos uma das dimensões está compreendida entre 1 e 100 nanômetros”, sendo assim, estas estruturas são conhecidas como nanoestruturas. Já a nanotecnologia seria a aplicação destas nanoestruturas em dispositivos nanoescalares utilizáveis (ALVES, 2004).

Dentre os materiais em escala nano, têm-se as nanopartículas, que possuem propriedades físico-químicas incomuns, como o tamanho reduzido, a composição química, propriedades eletrônicas, pureza, cristalinidade, solubilidade, forma de agregação, entre outras (NEL et al., 2006). Existem também os NT, que são um dos materiais mais promissores da nanotecnologia. Os métodos de síntese, purificação e pós-processamento produzem nanotubos com diversas características físicas e que podem ser utilizados em áreas distintas do conhecimento (HELLAND et al., 2008).

Park et al. (2011) estudaram a interação de nanopartículas metálicas com os sistemas biológicos, e, neste trabalho, os autores avaliaram a toxicidade de nanopartículas de prata *in vivo*, utilizando camundongos. Após administração oral de formulações de diferentes tamanhos, foi possível verificar um aumento das respostas inflamatórias, assim como toxicidade em importantes órgãos, como fígado e rins. Dessa forma, fica evidente a necessidade de se compreender os mecanismos que determinam o comportamento das nanopartículas, não só para o desenvolvimento desta tecnologia, mas também na tentativa de prever as respostas toxicológicas aos nanomateriais (FADEEL; GARCIA-BENNETT, 2010).

Com intuito de diferenciar os riscos das diferentes nanoestruturas em função da segurança do uso de nanopartículas, em 2007, o Comitê Científico de Produtos para Consumo da União Europeia classificou a utilização de nanopartículas em dois grupos: lábeis e insolúveis. As lábeis são facilmente destruídas por condições físico-químicas previsíveis, no caso dos lipossomas, nanopartículas lipídicas e das nanopartículas biodegradáveis, enquanto as partículas insolúveis, como os nanotubos de carbono e nanopartículas metálicas, são incapazes de se desestruturar nos meios biológicos (ROSEN et al., 2011).

Além disso, algumas características como estrutura química, tamanho e dose das nanopartículas também são fatores determinantes na toxicidade de diferentes sistemas nanoestruturados, área superficial e capacidade de aglomeração/dispersão, as quais podem facilitar a translocação destas para vários locais, podendo ocasionar, de forma acumulativa, danos que devem ser considerados quando se trata destes materiais (FADEEL; GARCIA-BENNETT, 2010).

Além de nanotubos de carbono e nanopartículas, existem também as nanocápsulas de dióxido de titânio (TiO_2), constituídas de um pó branco e inodoro, capaz de absorver e refletir a luz e que é usado como pigmento branco em uma grande quantidade de produtos, como tintas, papel, plástico, cerâmica, protetor solar, cosméticos (WANG et al., 2007; LIU et al., 2009) corantes alimentícios, medicamentos e componentes eletrônicos (NIOSH, 2011). Atualmente, as nanopartículas de (TiO_2) são amplamente utilizadas devido à sua alta estabilidade, além do uso como filme protetor contra corrosão (WANG et al., 2007). Além disso, as nanopartículas superparamagnéticas de óxido de ferro (SPION's), também chamadas de nanopartículas de magnetite, ou magnemite tornam-se superparamagnéticas à temperatura ambiente se o diâmetro do cerne da partícula for de 20nm ou menos, o que confere a elas inúmeras áreas de aplicação, dentre as quais se destacam a reparação de tecidos, marcação celular, diagnóstico e tratamento de câncer (ROSEN et al., 2011).

Já existem mais de 500 produtos que possuem nanotecnologia na sua formulação e, como mencionada anteriormente, podem ser usados na indústria alimentícia, de produtos cosméticos, pesticidas, roupas resistentes a manchas, artigos esportivos, câmeras digitais, tintas automotivas, entre outros (HODGE; BOWMAN, 2008). Porém, as propriedades que fazem dessas estruturas tão atrativas em aplicações industriais e biomédicas são as mesmas propriedades que causam preocupação quanto à segurança na utilização delas (STERN; MCNEIL, 2008).

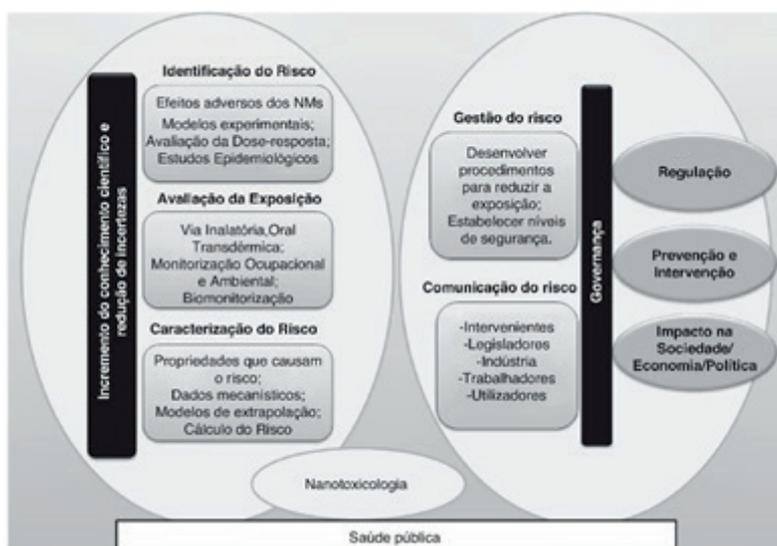
As propriedades físico-químicas não usuais dos sistemas nanoestruturados podem nos ajudar a entender o potencial da nanotecnologia. A nanotecnologia surgiu em meados do século passado, apresentando um horizonte promissor para uma tecnologia em escala reduzida, porém com propriedades diferenciadas. O prefixo “nano” deriva do grego “anão” em que 1 nm equivale a 1 bilionésimo de metro (DURÁN; AZEVEDO, 2002).

As mesmas características que tornam as nanopartículas interessantes do ponto de vista de aplicação tecnológica e biomédica podem ser indesejáveis quando essas são liberadas ao meio ambiente. O pequeno tamanho das nanopartículas facilita seu transporte e difusão na atmosfera, na

água e no solo, o que dificulta sua remoção por técnicas usuais de filtração, podendo ainda facilitar a entrada e até mesmo o acúmulo de nanopartículas em células vivas (HELLAND et al., 2008).

Dessa forma, o estímulo crescente ao desenvolvimento, produção e aplicação em grande escala dos nanomateriais, bem como a sua utilização em uma grande gama de produtos de consumo e em biomedicina, tem levado, inevitavelmente, ao aumento da exposição humana, sendo seu potencial impacto ainda desconhecido, como segue na figura 1 (LOURO; BORGES; SILVA, 2013).

Figura 1 - Elementos-chave na análise de risco dos nanomateriais, sua conexão com a nanotoxicologia e interação com a saúde pública (LOURO; BORGES; SILVA, 2013).



FORMAS DE EXPOSIÇÃO A NANOMATERIAIS

Os nanomateriais podem ter origem natural, como, por exemplo, as nanopartículas oriundas de emissões vulcânicas que viajam por grandes distâncias através do ar e de alguns vírus, ou tem origem antropogênica, que são aquelas nanopartículas produzidas em consequência de atividades humanas, tais como nos processos de refinação, soldadura, fumo de tabaco, motores, confecção de alimentos (LOURO; BORGES; SILVA, 2013).

Esta exposição humana pode acontecer durante as várias fases do ciclo de vida do nanomaterial, desde a sua síntese, produção, inclusão nos produtos (exposição ocupacional) até a utilização desses mesmos produtos (exposição do consumidor) (LOURO; BORGES; SILVA, 2013).

ABSORÇÃO A NÍVEL CELULAR (PELE)

As nanopartículas quando alcançam as células podem ser absorvidas pela membrana celular por diversos processos, um deles é a endocitose, que consiste na invaginação da parede celular sobre a partícula até englobá-la totalmente (AUFFAN et al., 2006). A via transdérmica também é uma via

de entrada importante, quando se trata da utilização de produtos cosméticos ou de higiene pessoal que contenham nanomateriais na sua composição (LOURO; BORGES; SILVA, 2013).

Existe também outro processo que foi proposto recentemente, que consiste na entrada das partículas através de organelas, as quais são um grupo de lipídios especializados em transportar partículas, sendo um dos mesmos mecanismos utilizados por vírus para adentrar nas células (SHIN; ABRAHAM, 2001; CHEN et al., 2005).

Os estudos de absorção de nanopartículas através da pele ainda não são conclusivos, alguns demonstram pouca penetração na epiderme, enquanto outros mostram uma penetração mais profunda na mesma (FORBE; GARCÍA; GONZALEZ, 2011). Porém, é sabido que a pele lesada representa uma porta de entrada para partículas de tamanho micro (OBERDÖRSTER et al., 2005).

Após a absorção e uma vez no interior do organismo, as nanopartículas, em virtude da sua pequena dimensão, têm a capacidade de se translocar para o sistema circulatório e linfático, podendo atingir diversos tecidos e órgãos, incluindo o cérebro (BUZEA et al., 2007).

INALAÇÃO

Acredita-se que o maior risco de contaminação pelas nanopartículas para os organismos terrestres é devido a sua inalação (BERMUDEZ et al., 2004). Alguns estudos recentes realizados com roedores, humanos e com cultura de células pulmonares mostraram, na sua maioria, algum efeito tóxico, como inflamação do pulmão, asma, obstrução crônica pulmonar e até mesmo morte (SAYES; REED; WARHEIT, 2007).

O trato respiratório pode ser dividido em três regiões: nasofaringe, traqueobrônquica e alveolar (FORBE; GARCÍA; GONZALEZ, 2011). E a partir daí, determinados tamanhos de partículas podem se depositar em cada região, por exemplo, 90% das nanopartículas de 1nm de diâmetro se depositam na região da nasofaringe, enquanto apenas 10% dessas nanopartículas são depositadas na região traqueobrônquica e quase nenhuma alcança a região alveolar (MOGHIMI; HUNTER; MURRA, 2005).

A presença dessas nanopartículas no ar se dá devido a processos de erosão de materiais fabricados ou à produção, utilização e/ou manipulação das nanopartículas em processos industriais, sendo assim, a via inalatória constitui a via de exposição humana mais relevante, principalmente no contexto ocupacional (LOURO; BORGES; SILVA, 2013).

Depois de serem depositadas no epitélio pulmonar, as nanopartículas parecem se translocar para locais extrapulmonares, atingindo outros órgãos por diferentes mecanismos e rotas. Um desses mecanismos seria a transcitose, através do epitélio do trato respiratório, levando as partículas até a corrente sanguínea, ou sendo transportada por linfócitos, resultando na distribuição disseminada das nanopartículas para todo o corpo (CHEN et al., 2005; OBERDÖRSTER et al., 2005).

Segundo a *United States Environmental Protection Agency* (USEPA), mais de 60.000 mortes por ano são atribuídas à inalação de nanopartículas atmosféricas, sendo reportado que essa

contaminação através da respiração pode atingir outros órgãos como cérebro e coração (EPA, 2008). Na União Europeia, a Agência Europeia para Segurança e Saúde no Trabalho (*European Agency for Safety and Health at Work*) estima que entre 300 000 a 400 000 postos de trabalho lidam diretamente com a nanotecnologia, porém, se tem conhecimento de apenas um estudo nos EUA que se preocupou em avaliar a exposição inalatória e dérmica aos nanotubos de carbono durante a manipulação de material não refinado (MAYNARD et al., 2004).

Um estudo com ênfase na saúde ocupacional mostrou que, em laboratórios e indústrias fabricantes de nanomateriais, o risco de exposição a altas concentrações destas partículas é grande, sendo necessário controlar rigorosamente a qualidade do ar durante as operações, desde a síntese até o empacotamento destas (HUND-RINKE; SIMON, 2006).

VIA ORAL

Sabe-se que os nanomateriais incorporados em alimentos, suplementos alimentares ou até mesmo em embalagens alimentares, bem como os oriundos de solos ou águas contaminadas, poderão ser absorvidos através do intestino de mamíferos e assim podem originar, eventualmente, efeitos sistêmicos (LOURO; BORGES; SILVA, 2013). Esses efeitos podem surgir após a exposição oral, pois as nanopartículas se distribuem para os rins, fígado, baço, pulmões, cérebro e trato gastrointestinal (FORBE; GARCÍA; GONZALEZ, 2011).

DISTRIBUIÇÃO, METABOLISMO E EXCREÇÃO

Ao atingir o sangue, as nanopartículas podem ser eliminadas por mecanismos diferentes dos que são dependentes da via de absorção e as suas propriedades de superfície. Por exemplo, a absorção através do pulmão, da pele ou do trato intestinal pode ser na forma de partículas contidas no interior das células fagocíticas, como dos macrófagos, em partículas individuais ou agregados de partículas livres ou associados com as proteínas do soro (BORM et al., 2006).

Partículas individuais são susceptíveis para se remover da corrente sanguínea por células fagocíticas do sistema retículo endotelial. Dessa maneira, resultar-se-á em um acúmulo em determinados órgãos, como, por exemplo, no fígado (BORM et al., 2006).

Em termos de toxicologia, o termo metabolismo geralmente refere-se à modificação química de um xenobiótico, através de mecanismos enzimáticos (BORM et al., 2006). O metabolismo energético também pode ser um alvo de toxicidade relacionado com as nanopartículas. A principal preocupação com relação à interação das nanopartículas é com o fato de que alguns nanomateriais são transportados através de membranas celulares, especialmente em mitocôndrias (FOLEY et al., 2002).

Contudo, ainda não está totalmente esclarecido se as nanopartículas entram diretamente na mitocôndria ou se são internalizadas como consequência do dano oxidativo. A perda do potencial mitocondrial, que é induzido pelas nanopartículas, tem importantes efeitos biológicos, especialmente na diminuição da produção de ATP e no início da apoptose (HIURA et al., 2000; TEODORO et al., 2011).

EFEITOS TOXICOLÓGICOS

Após a absorção e uma vez no interior do organismo, as nanopartículas, em consequência das suas pequenas dimensões, têm a capacidade de se deslocarem para o sistema circulatório e linfático, podendo atingir diversos órgãos e tecidos, incluindo o cérebro. Diversos estudos em roedores têm investigado as consequências da exposição aos nanomateriais, essencialmente por inalação, relativamente à ocorrência de lesões nos pulmões, inflamação e formação de tumores, tendo globalmente confirmado o potencial tóxico deles. A resposta inflamatória que tem como consequência a produção de radicais livres de oxigênio (ROS), via mais evidente que correlaciona a exposição a nanomateriais com a ocorrência de lesões nos tecidos e que, ao causar lesões no genoma das células, tem o potencial de contribuir para o desenvolvimento de neoplasias (STONE; DONALDSON, 2006).

Datam de 1990 dois trabalhos na revista científica *Journal of Aerosol Science*, que sugeriam a ideia de que as partículas de nanomateriais consistem em partículas primárias unidas por ligações químicas fortes (tipo covalente). Nos aglomerados, as partículas primárias estão unidas por forças de *van der Waals* fracas, sendo as suas propriedades fortemente influenciadas pelo meio em que se encontram. Assim, as propriedades químicas dos nanomateriais, como hidrofobicidade, funcionalização, carga, estado de dispersão e adsorção de proteínas na sua superfície são determinantes para a sua aptidão para serem absorvidos, metabolizados e eliminados ou acumulados no organismo. Estas propriedades podem, no entanto, ser modificadas de um modo dinâmico quando em condições biológicas ou ambientais distintas. Por este motivo, mesmo quando o perfil toxicológico dos constituintes de um nanomaterial é conhecido, podem existir casos em que os seus efeitos na saúde e no ambiente sejam distintos relativamente aos dos mesmos constituintes na forma não nanométrica (SINGH et al., 2009).

Como foi anteriormente referido, a deposição de nanomateriais nos tecidos pode desencadear uma resposta inflamatória em que células como macrófagos e neutrófilos são recrutadas para o local do contato, levando ao *stress* oxidativo a nível celular (produção de ROS), que, por sua vez, podem causar alterações no genoma das células adjacentes, produzindo efeitos genotóxicos secundários. Em situações de inflamação crônica, o *stress* genotóxico será permanente, com consequente acumulação de alterações genéticas, que facilitarão o processo de transformação das células em direção a um fenótipo maligno. Contudo, mesmo na ausência de uma resposta inflamatória, os nanomateriais podem induzir, primariamente, efeitos genotóxicos mediados por *stress* oxidativo, através da sua interação

com constituintes celulares, incluindo as mitocôndrias e oxidases NADPH ligadas à membrana celular ou através da depleção de antioxidantes (enzimas glutatona e catalase) (JACOBSEN, 2008).

Em um trabalho publicado por Park et al. (2011), os autores avaliaram a toxicidade de nanopartículas de prata por meio de cultura de células, bem como descreveram que o aumento da toxicidade gerada por estas nanopartículas é diretamente proporcional à dose usada nos ensaios de toxicidade.

Mediante a isso, estudos relacionados à interação de nanomateriais, doses e sistemas biológicos são de fundamental importância, principalmente procurando testes para se verificar mediadores de estresse oxidativo frente às injúrias celulares, toxicidade e mutagenicidade, de forma a contribuir para a utilização segura e eficaz destes sistemas (ELMORE, 2007).

Diversos testes toxicológicos como, por exemplo, os ensaios de viabilidade celular e clonogênico estão disponíveis e padronizados para se avaliar a resposta biológica a uma substância química. No entanto, até o momento, não existem testes específicos e padronizados para a avaliação da toxicidade de amostras de nanomateriais. Essa dificuldade compromete a comparação de resultados e o consenso sobre a toxicidade deles. As respostas dos experimentos de toxicidade ainda sofrem interferências dos tipos de células usadas. Diferentes linhagens celulares possuem diferentes *backgrounds* genéticos e contribuem para a resistência/tolerância, sensibilidade e recuperação da viabilidade após a exposição aos nanomateriais.

Os mecanismos de cito e genotoxicidade podem ser diversos e de difícil elucidação. Assim, aconselha-se o uso de uma bateria de testes abrangendo uma vasta gama de mecanismos (geração de ROS), mutações gênicas e cromossômicas, ciclo celular, apoptose, processo inflamatório, entre outros, para a detecção correta dos efeitos ocasionados pelas amostras. A aplicação destes métodos padronizados para nanomateriais exige, ainda, diversas adaptações e precauções na interpretação dos resultados. Até o presente momento, parte das controvérsias existentes nos estudos de cito- e genotoxicidade estão associadas, em parte, às dificuldades existentes na avaliação da efetiva pureza das amostras e aplicação correta dos métodos de purificação e/ou de funcionalização dos nanomateriais, já que a purificação não necessariamente torna esses materiais mais toleráveis em sistemas biológicos (OBERDÖRSTER et al., 2005).

A utilização de catalisadores alternativos sem toxicidade também representa uma estratégia promissora para a síntese de nanomateriais menos cito- e/ou genotóxicos. A correlação entre as diferentes estruturas e a biocompatibilidade dos nanomateriais é outro fator que merece investigação para melhor entendimento dos efeitos adversos destes nanomateriais (PUJATLÉ et al., 2011).

CONCLUSÃO

Pelos resultados desta revisão, pode-se concluir que os dados existentes sobre toxicidade de nanomateriais são ainda limitados e conflitantes e muitos esforços ainda devem ser direcionados a

este campo. O que se evidencia é a existência de diversos graus de riscos para as diferentes amostras de nanomateriais, sendo que estas dependem das condições de síntese, processamento e dosagens das amostras. Nesse contexto, a Nanotoxicologia desempenha um papel importante, pois investiga os efeitos dos nanodispositivos e nanoestruturas em sistemas biológicos. A avaliação toxicológica de partículas e fibras em escala nanométrica contribui para uma série de questões ligadas à utilização de nanomateriais em produtos comerciais. Sendo assim, o entendimento dos mecanismos de citotoxicidade de um dado nanomaterial é fundamental para a definição de seu impacto na saúde e de estratégias de proteção aos consumidores. O efeito da interação entre as células e as nanopartículas necessita de um conhecimento mais aprofundado. Até o momento, esta questão ainda não foi totalmente esclarecida, pois muitas descobertas têm sido relatadas na literatura, principalmente com base em experimentos envolvendo cultura celular.

REFERÊNCIAS

ABDI - Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial. 2010. **(Cartilha sobre Nanotecnologia)**. Disponível em: <http://www.desenvolvimento.gov.br/arquivos/dwnl_1296148052.pdf>. Publicado em: dez. 2010. Acesso em: mar. 2013.

ALVES, O. L. Nanotecnologia, nanociência e nanomateriais: quando a distância entre presente e futuro não é apenas questão de tempo. **Parcerias estratégicas**, v. 18, p. 23-41, 2004.

AUFFAN, M. et al. *In vitro* interactions between DMSA-coated maghemite nanoparticles and human fibroblasts: a physicochemical and cyto-genotoxic study. **Environ. Sci. Technol**, v. 40, p. 4367-4373, 2006.

BERMUDEZ, E. et al. Pulmonary responses of mice, rats, and hamsters to subchronic inhalation of ultrafine titanium dioxide particles. **Toxicol. Sci.**, v. 77, p. 347-357, 2004.

BORM, P. J. A. et al. The potential risks of nanomaterials: a review carried out for ECETOC. **Particle and Fibre Toxicology**, v. 3, p. 11-35, 2006.

BUZEA, C. et al. Nanomaterials and nanoparticles: sources and toxicity. **Biointerphases**, v. 2, p. 17- 71, 2007.

CHEN, C. et al. Nanopharmaceutics: The Potential Application of Nanomaterials. **Nano Lett**, v. 5, p. 2042-2050, 2005.

DURÁN, N.; AZEVEDO, M. M. **Rede de pesquisa em nanobiotecnologia**. 2002. Disponível em: <<http://www.comciencia.br/reportagens/nanotecnologia/nano20.htm>>. Última atualização da página em: 10 nov. 2002.

ELMORE, S. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. **Toxicologic Pathology**, v. 35, p. 495-516, 2007.

FADEEL, B.; GARCIA- BENNETT, A. E. Better safe than sorry: Understanding the toxicological properties of inorganic nanoparticles manufactured for biomedical applications. **Adv Drug Deliv Rev.**, v. 62, p. 362-374, 2010.

FOLEY, S. et al. Cellular localisation of a water-soluble fullerene derivative. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 249, p. 116-119, 2002.

FORBE, T.; GARCÍA, M.; GONZALEZ, E., Potencial risks of nanoparticles. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 31, p. 835-842, 2011.

HELLAND, A. et al. Reviewing the environmental and human health knowledge base of carbon nanotubes. **Ciênc. saúde coletiva**, v. 13, p. 441-452, 2008.

HIURA, T. S.; et al. The role of a mitochondrial pathway in the induction of apoptosis by chemicals extracted from diesel exhaust particles. **J. Immunol**, v. 165, p. 2703- 2711, 2000.

HODGE, G.; BOWMAN, D. Engaging in Small Talk: Nanotechnology. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 89, p. 32-34, 2008.

HUND-RINKE, K.; SIMON, M. Ecotoxic effect of photocatalytic active nanoparticles TiO₂ on algae and daphnids. **Environ. Sci. Pollut. Res.**, v. 13, p. 225-232, 2006.

JACOBSEN, N. R. Mutagenicity, genotoxicity and inflammation caused by nanoparticles. **Thesis. Copenhagen: Faculty of Health Sciences**, v. 48, p. 451-461, 2008.

LIU, R. et al. Pulmonary toxicity induced by three forms of titanium dioxide nanoparticles via intratracheal instillation in rats. **Progress in Natural Science**, v. 19, p. 573-579, 2009.

LOURO, H.; BORGES, T.; SILVA, M. J. Nanomateriais manufaturados: Novos desafios para a saúde pública. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, v. 20, p. 1-13, 2013.

MAYNARD, A. D. et al. Exposure to carbon nanotube material: aerosol release during the handling of unrefined single-walled carbon nanotube material. **J Toxicol Environ Health**, v. 67, p. 87-107, 2004.

MOGHIMI, S. M.; HUNTER, A. C.; MURRAY, J. C. Nanomedicine: current status and future prospects. **The FASEB Journal**, v. 19, p. 311-30, 2005.

NEL, A. et al. Toxic potential of materials at the nanolevel. **Science**, v. 311, p. 622-627, 2006.

NIOSH - **Disease Control and Prevention National Institute for Occupational Safety and Health**. 2011. (Current Intelligence Bulletin; 63). Disponível em: <<http://www.particleandfibretoxicology.com/content/2/1/8>>. Acesso em: mar. 2013.

OBERDÖRSTER, G. et al. Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy. **Particle and Fibre Toxicology**, v. 2 n. 8, p. 1-35, 2005.

PARK, M. V. D. Z. et al. The effect of particle size on the cytotoxicity, inflammation, developmental toxicity and genotoxicity of silver nanoparticles. **Biomaterials**, v. 32, p. 9810-9817, 2011.

PUJALTÉ, I. et al. Cytotoxicity and oxidative stress induced by different metallic nanoparticles on human kidney cells. **Particle and Fibre Toxicology**, v. 8, n. 10, p. 1-16, 2011.

ROSEN, J. E. et al. Iron oxide nanoparticles for targeted cancer imaging and diagnostics. **Nanomedicine**, v. 84, p. 41-45, 2011.

SAYES, C. M.; REED, K. L.; WARHEIT, D. B. Assessing toxicity of fine and nanoparticles: comparing in vitro measurements to in vivo pulmonary toxicity profiles. **Toxicol. Sci**, v. 97, p. 163-180, 2007.

SHIN, J.; ABRAHAM, S. M. Caveolae--Not Just Craters in the Cellular Landscape. **Science**, v. 293, p. 1447-1448, 2001.

SINGH, N. et al. NanoGenotoxicology: the DNA damaging potential of engineered nanomaterials. **Biomaterials**, v. 30, p. 3891-914, 2009.

STERN, S. T.; MCNEIL, S. E. Nanotechnology safety concerns revisited. **Toxicol Sci.**, v. 101, p. 4-21, 2008.

STONE, V.; DONALDSON, K. Nanotoxicology: signs of stress. **Nat Nanotechnol.**, v. 1, p. 23- 24, 2006.

TEODORO, J. S. et al. Assessment of the toxicity of silver nanoparticles in vitro: A mitochondrial perspective. **Toxicol InVitro**, v. 25, p. 664-670, 2011.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (EPA): **Draft Nanomaterial Research Strategy (NRS)**, 2008. Disponível em: <http://epa.gov/ncer/nano/publications/nano_strategy_012408.pdf>. Acesso em: 25 jun. 2013.

WANG, J. et al. Acute toxicity and biodistribution of different sized titanium dioxide particles in mice after oral administration. **Toxicology Letters**, v. 168, p. 176-185, 2007.

ZARBIN, A. J. G. Química de (nano) materiais. **Quim. Nova**, v. 30, p. 1469-1479, 2007.