

CURSO CONCEITOS DE NANOTECNOLOGIA E IMPACTOS À SAÚDE DOS TRABALHADORES

20 e 21 de julho de 2017

FUNDACENTRO

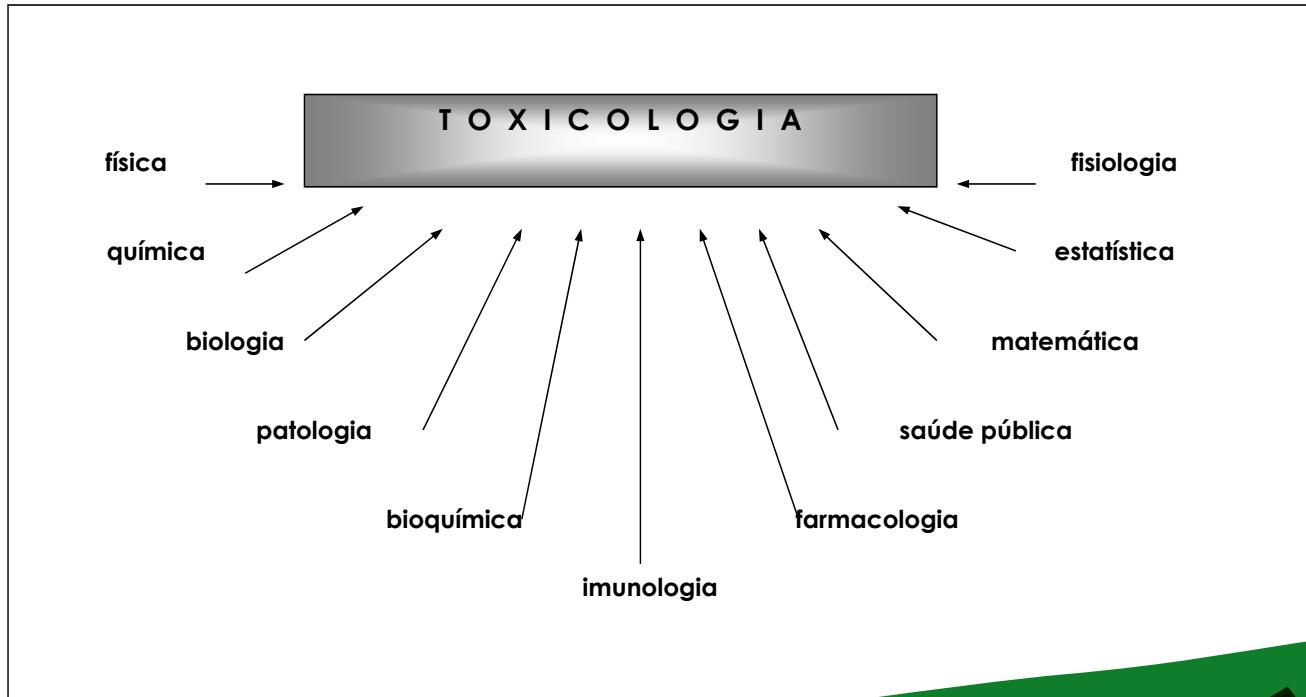
Florianópolis

Nanotoxicologia



TOXICOLOGIA

É a ciência que estuda os efeitos nocivos decorrentes das interações de substâncias químicas com o organismo.



Objetivos

Identificar os riscos associados a uma determinada substância e determinar em quais condições de exposição esses riscos são induzidos (JAMES, ROBERTS E WILLIAMS, 2000)

Principais áreas de atuação - TOXICOLOGIA

- AMBIENTAL
- OCUPACIONAL
- ALIMENTOS
- MEDICAMENTOS E COSMÉTICOS

PRINCÍPIOS DE ENSAIOS UTILIZADOS EM TOXICOLOGIA

Teste *in vitro* x *in vivo*

- ✓ Os estudos de efeitos biológicos causados por um elemento **xenobiótico** são de maneira geral divididos em estudos *in vitro* e estudos *in vivo*.

in vitro

- Isolados em compartimento de laboratório

Cultivados (células, microorganismos, tecidos, etc.

- Modelo experimental simplifica

-Análise específica

- Dificuldade de extrapolação dos resultados

in vivo

- Animal inteiro

-Conjunto das influências entre a substância e o organismo

-Passa pelo ciclo Absorção-Distribuição-Transformação-Eliminação (Metabolismo).

- ✓ Certas espécies apresentam semelhanças biológicas com o homem mas, nenhuma delas, mesmo os primatas, permite uma extrapolação direta do conjunto dos resultados dos ensaios toxicológicos ao homem.
- ✓ Na toxicologia a espécie de escolha não é necessariamente aquela que apresenta mais semelhanças com o homem, mas será aquela que permitira melhor evidenciar o tipo de efeito toxicológico pesquisado.



PRINCÍPIOS DE ENSAIOS UTILIZADOS:

Escolha do Reativo Biológico

Considerações de natureza estratégicas podem influenciar na escolha da espécie:

- ✓ - Facilidade de reprodução
- ✓ - Facilidade de cultivo
- ✓ - Velocidade de crescimento e desenvolvimento
- ✓ - Disponibilidade no mercado
- ✓ - Facilidade de manipulação dos animais ou vegetais



PRINCÍPIOS DE ENSAIOS UTILIZADOS:

Escolha do Reativo Biológico

Vejamos alguns exemplos clássicos:

- ✓ - Os roedores possuem quase todos os pré-requisitos e por isso são apropriados e largamente utilizados nos ensaios de toxicologia. Os ratos são utilizados nos estudos por via oral, por inalação e injeções.
- ✓ - Para os estudos implicando a pele, o coelho é preferido devido ao seu tamanho, sua facilidade de manutenção e sua boa sensibilidade cutânea.



PRINCÍPIOS DE ENSAIOS UTILIZADOS:

Duracão do Tratamento

- ✓ Dependendo do objetivo do ensaio toxicológico e as condições da experiência, certos efeitos aparecem rapidamente e podem ser evidenciados com apenas um contato com o produto a ser testado.
- ✓ É o caso dos estudos da toxicidade aguda, estudo de tolerância local cutânea ou ocular, entre outros.
- ✓ Nos casos em que o objetivo é evidenciar eventuais efeitos que aparecem somente a longo termo, após contatos repetidos com o produto a ser testado, os protocolos experimentais comportam administrações reiteradas segundo um ritmo estabelecido e durante um período definido.



PRINCÍPIOS DE ENSAIOS UTILIZADOS:

Duração do Tratamento

A fixação da duração do tratamento depende, portanto, do tipo de ensaio e da espécie considerada. Isto porque, espécies diferentes têm diferentes longevidades, o que interfere na duração dos tratamentos.

As durações clássicas (sobre ratos):

- ✓ Até quatro semanas para os ensaios a curto termo.
- ✓ Até 3 meses para os ensaios a médio termo.
- ✓ Até 2 anos para os ensaios a longo termo.



PRINCÍPIOS DE ENSAIOS UTILIZADOS:

Toxicologia Global

✓ Toxicidade Aguda

✓ Toxicidade Crônica

Toxicidade Aguda visa demonstrar a ocorrência de efeitos severos em um curto espaço de tempo em relação ao ciclo de vida do organismo-teste, após a exposição desses a uma única dose ou concentração da substância-teste em diferentes diluições.

Toxicidade crônica destina-se a caracterizar o perfil toxicológico de uma substância em uma espécie, após uma exposição repetida e prolongada, cobrindo o ciclo de vida de forma representativa

Toxicologia Específica

- ✓ Tolerância local cutânea e ocular
- ✓ Sensibilidade da pele
- ✓ Ensaios de Mutagenicidade
- ✓ Ensaio de Carcinogenicidade
- ✓ Estudo de Reprodução



Vamos falar da Nanotoxicologia

Nanotoxicologia

- ✓ Toxicologia dos nanomateriais ou Nanotoxicologia.
- ✓ Devido ao pequeno tamanho e grande área superficial dos nanomateriais eles tem propriedades únicas comparadas com os mesmos materiais em escala maior.

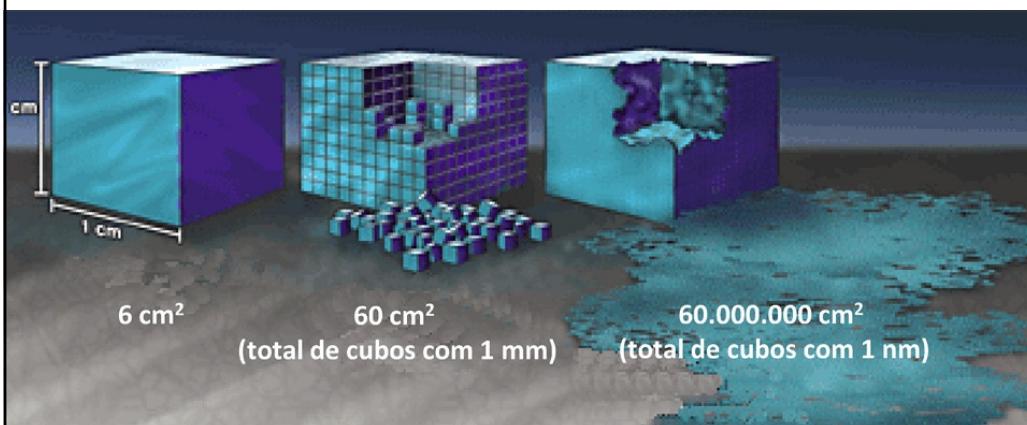
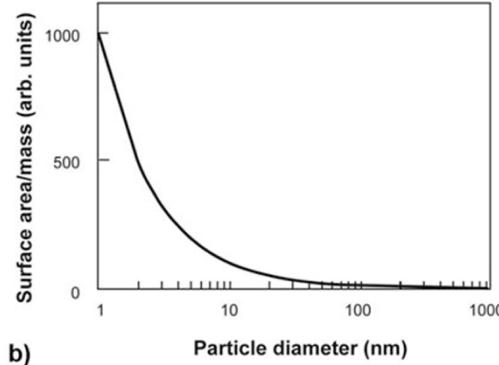
Nanotoxicologia?

- ✓ Nanotoxicologia, então é uma sub-especialidade da toxicologia.
- ✓ Trata-se da toxicologia das nanopartículas (com uma das 3 dimensões < 100 nm) que aparentam ter alguns efeitos tóxicos não usuais e diferentes das partículas da mesma substância, mas de tamanho maior.



NANOPARTÍCULAS

Área Superficial das NPs



Noção de Dose

Trata-se da noção de quantidade, relação existente entre o volume da substância administrada e o peso do organismo que o absorve. **A dose é expressa por duas quantidades de massa, como por exemplo: mg/Kg ou mL/Kg.**

Paracelsus foi um médico suíço que viveu entre 1493 e 1541, ele postulou um dos princípios básicos da toxicologia, válido até hoje:

↓

Todas as substâncias são venenosas; a dose correta diferencia o veneno do remédio.



Noção de Dose

O cloreto de sódio: utilizado em quantidades normal não causa efeitos nefastos; contudo, o consumo de alimentos hiper-salgados causa os primeiros sintomas de intoxicação, vômitos;

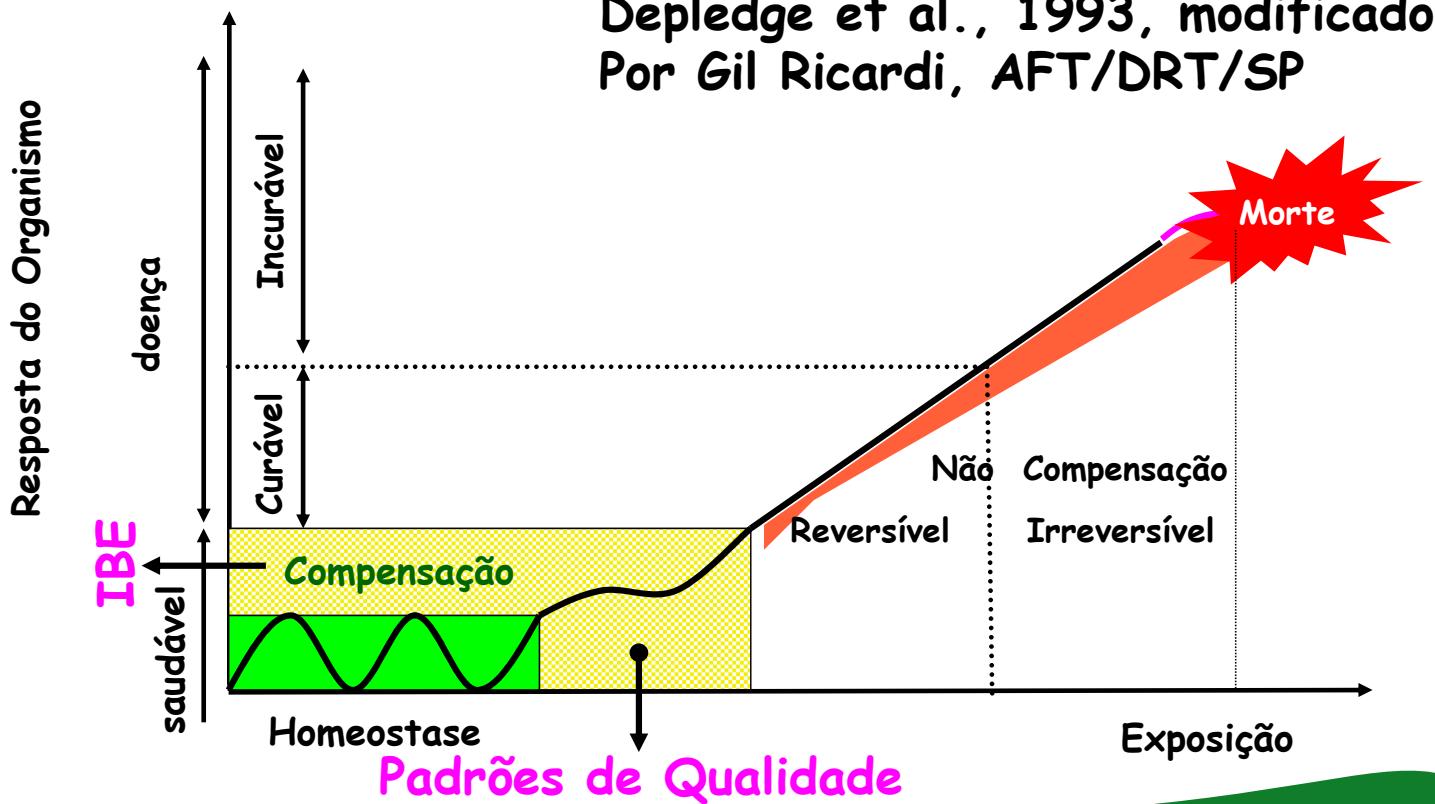
A água: é o mais importante alimento para o organismo. Ela constitui 75% das partes moles de nossos tecidos. Mas, a absorção de uma massa importante de água pode acarretar desordens graves, como a lise celular;

O oxigênio: se a água é o líquido essencial a vida, o oxigênio é o gás que deve ser inalado a concentração de 1/5. A respiração de oxigênio puro encurta a vida, gerando radicais livres.



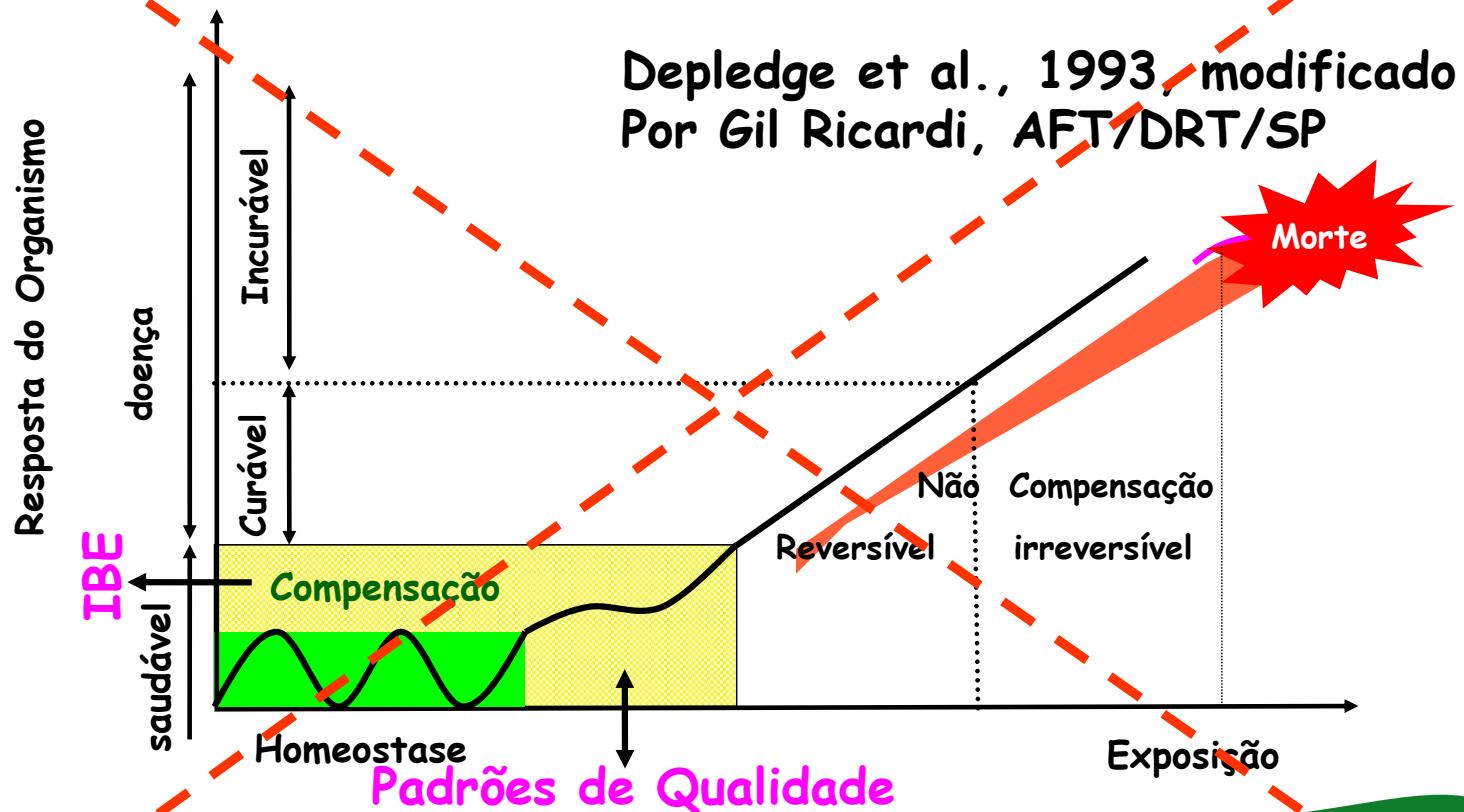
Relação Exposição X Efeito

Depledge et al., 1993, modificado
Por Gil Ricardi, AFT/DRT/SP



Relação Exposição X Efeito

Depledge et al., 1993, modificado
Por Gil Ricardi, AFT/DRT/SP



Não é satisfatório para Nanotoxicologia

Increased inflammation and altered macrophage chemotactic responses caused by two ultrafine particle types

L C Renwick, D Brown, A Clouter, K Donaldson

Occup Environ Med 2004;61:442-447. doi: 10.1136/oem.2003.008227

Descreveram um estudo em dois diferentes tamanhos do TiO₂ que foram administrada diretamente no pulmão de ratos e as respostas inflamatórias foram observadas. Os resultados mostram que, enquanto as partículas micrométricas foram tidas como "não tóxico", a partícula na escala nanométrica foi classificada como "tóxico".





Comparative evaluation of acute and chronic toxicities of CuO nanoparticles and bulk using *Daphnia magna* and *Vibrio fischeri*



Ana Letícia de O.F. Rossetto ^a, Silvia Pedroso Melegari ^a, Luciane Cristina Ouriques ^b, William Gerson Matias ^{a,*}

As NP CuO apresentaram-se mais tóxica do que sua formulação micrométrica. Esta diferença está associada ao seu menor tamanho, maior área superficial, maior liberação de íons para o meio, maior facilidade de entrada no interior do microorganismo, que devido a isso, pode magnificar seu potencial toxicológico.



Nanotoxicologia?

- ✓ Há vários mecanismos propostos para explicar a formação destas espécies reativas. No final todas resultam em danos no DNA, proteínas, lipídeos e outras biomoléculas, inflamação e mesmo a morte celular.

Kelly, R. J. "Occupational Medicine Implications of Engineered Nanoscale particulate Matter"



Nanotoxicologia?

- ✓ Segundo *Metcalfe et al* a toxicidade dos nanomateriais, uma vez que entram nos tecidos dos organismos ou são transportados pela membranas, pode ocorrer por uma ou combinação de quatro mecanismos.



Nanotoxicologia?

1º - envolve a toxicidade dos constituintes químicos do NM, que é liberado, como o caso dos íons tóxicos de cádmio das nanopartículas de CdTe.



Nanotoxicologia?

2º - **relativo ao tamanho e a forma** das nanopartículas, que produzem impedimento estérico ou interferências com macromoléculas tais como fosfolipídios, ácidos nucleicos ou proteínas.

Exemplo: estudo *in vitro* sobre penetração e toxicidade de pontos quânticos de CdTe em células nervosas e glial foram mais pronunciadas com CdTe de 2,2 nm, carregados positivamente, do que as nanopartículas com 5,2 nm, igualmente carregadas.



Nanotoxicologia?

3º - envolve as **propriedades da superfície**: propriedades fotoquímicas, campo elétrico localizado, densidade de carga e semicondutância eletrônica. Pode resultar:

- Formação de radicais oxigênio que podem danificar macromoléculas
- NM podem quebrar (disrupt) diretamente processos celulares, como a energia de produção na mitocôndria.



Nanotoxicologia

4º - capacidade das NM de agir como vetor para o transporte de produtos químicos tóxicos para tecidos sensíveis. Exemplo: em um estudo com peixes, a acumulação de cádmio foi aumentada de 2,5 vezes quando nanopartículas de TiO₂ foi adicionada em conjunto com os sais de cádmio.



Nanotoxicologia

- ✓ Segundo a OSHA “European Agency for Safety and Health at Work” os efeitos biológicos causados pela deposição das nanopartículas estão relacionados com suas propriedades físicas e químicas.



Nanotoxicologia

Característica	Nota
Forma	Forma física e morfologia das partículas incluindo a estrutura superficial na nanoescala.
Área superficial	Principalmente, a área superficial das partículas envolvidas em interações biológicas (área superficial da partícula biologicamente relevante).
Superfície química	Superfície química associada com a atividade biológica da partícula.
Composição	Composição química integral da partícula.
Homogeneidade na composição entre o núcleo e a superfície	Variações sistemáticas em nanoescala na composição entre o núcleo e a superfície que podem influenciar o comportamento da partícula.
Heterogeneidade na composição	Variações na composição distribuídas através da nanopartícula.
Solubilidade	Solubilidade é usada aqui para descrever a velocidade de dissolução do material em nanoescala em um dado ambiente biológico, ou a liberação de um componente específico do material em nanoescala através da dissolução.

Nanotoxicologia

Característica	Nota
Carga (em fluidos biológicos)	Carga da partícula em seguida da deposição no trato respiratório.
Estrutura cristalina	Estrutura cristalina interna da partícula na nanoescala.
Porosidade	Porosidade interna da partícula na nanoescala.
Mudanças no tamanho e/ou estrutura das partículas após a deposição	Mudanças no tamanho e/ou estrutura das partículas devido à desaglomeração, o fechamento de nanoestruturas abertas ou a expansão de estruturas anteriormente densas.
Liberação preferencial dos componentes das nanopartícula após a deposição	Liberação preferencial de partículas individuais ou componentes químicos de compósitos, aglomerados e agregados, após a deposição.
Comportamento associado a estímulos	Atividade biológica que é dependente de um estímulo externo, tais como a luz ou campo magnético.
Resposta funcional ao ambiente	Atividade biológica que depende do ambiente biológico local, e pode mudar em resposta a este ambiente.

Dúvidas

✓ **Quais são os métodos apropriados para testes de toxicidade?**

É usual encontrar dados contraditórios na literatura sobre toxicidade de substâncias químicas e sobre possíveis doenças que elas podem causar. No caso dos estudos de nanotoxicologia, além dos diversos fatores que podem afetar a toxicidade das nanopartículas, ainda há falta de métodos validados o que dificulta ainda mais os estudos.



Vias de Penetração

✓ Trato respiratório

- ✓ Translocação do pulmão para o sistema circulatório,
- ✓ Translocação pelo nervo olfativo e trigêmeo.

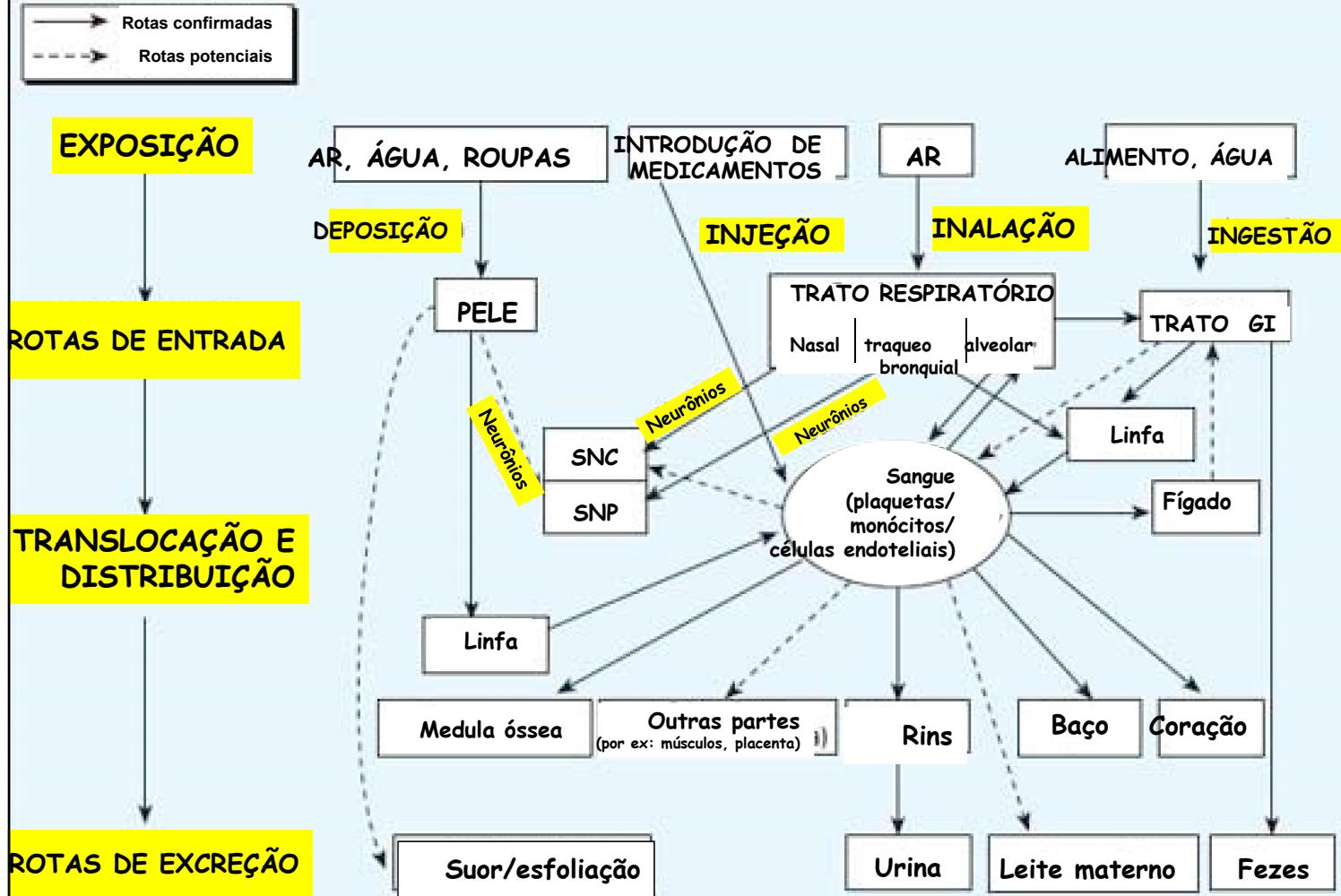
✓ Pele

- ✓ Através das células do extrato córneo,
- ✓ Por entre as células do extrato córneo
 - movimentação dos pulsos,
- ✓ Folículo do cabelo,
- ✓ Glândulas de suor,
- ✓ Através da pele inflamada ou ferida.

✓ Ingestão



NANOTOXICOLOGIA



Translocação do Nariz para o Cérebro

- ✓ Desde 1941 que se conhece que o **partículas do vírus polio** podem **entrar** no cérebro via **nervos olfativos**
- ✓ Estudos com macacos nos quais foi feita instilação de partículas ultrafinas de ouro (UFPs < 100 nm) e em ratos com carbono inalável UFPs (36 mn) sugerem que **UFPs sólidas depositadas no nariz caminham através do nervo olfativo até o bulbo olfativo.**

http://www.lbl.gov/msd/msd_safety/assets/1.introduction_nanotoxicology.pdf

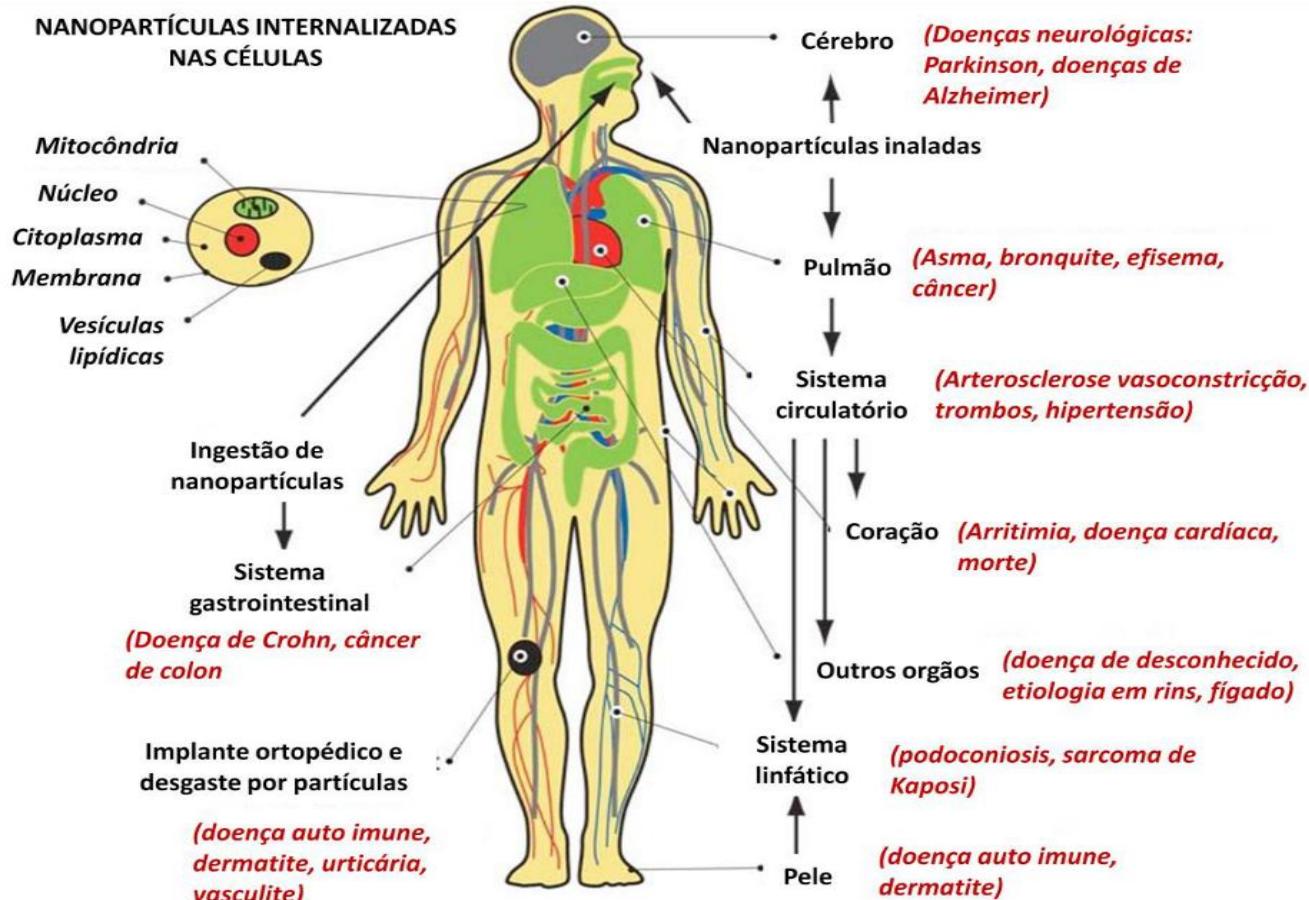


Teste em Bulbo de Camundongo

- ✓ Após instilação nasal (500 µg de suspensão de nanopartículas de TiO_2 por 30 dias), foi investigada a micro distribuição das NPs TiO_2 (80 nm) e TiO_2 partículas finas (155 nm) no bulbo olfativo de camundongos. Pode ser demonstrado que os dois tipos de partículas de TiO_2 investigadas foram até o bulbo olfativo através dos neurônios olfativos primários e, em seguida, acumuladas na camada do nervo olfativo, ventrículo olfatório, e camada granular do bulbo olfatório. O conteúdo de TiO_2 foi aumentado em todas as regiões investigadas do cérebro (bulbo olfativo, córtex cerebral, hipocampo e cerebelo), com aumento mais significativo no hipocampo. A presença de TiO_2 no hipocampo foi acompanhada por alterações na morfologia neuronal e aumento da quantidade de células positivas- GFAP na região CA4 . Sinais de estresse oxidativo foram documentadas em todas as regiões do cérebro. De forma interessante, em geral TiO_2 anatase mostrou efeitos maiores do que a forma rutilo.

Doenças Associadas com exposição à Nanopartículas

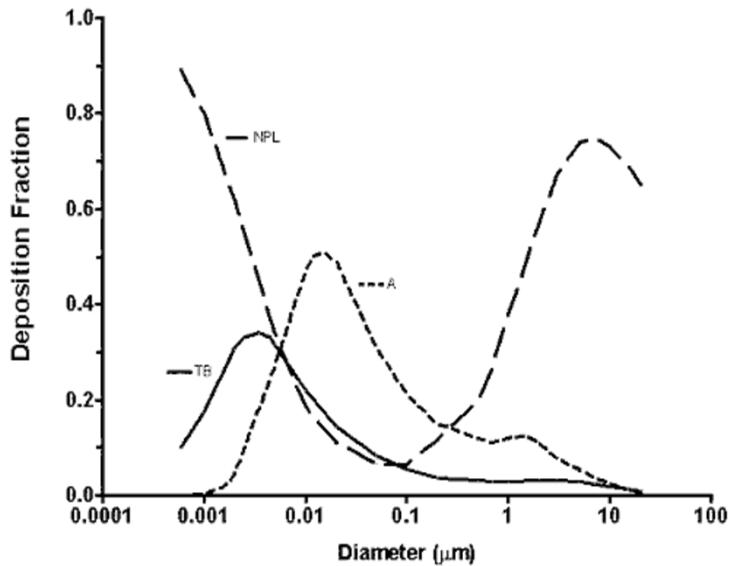
Fonte: Adaptado de Buzea; Pacheco; Robbie (2007).



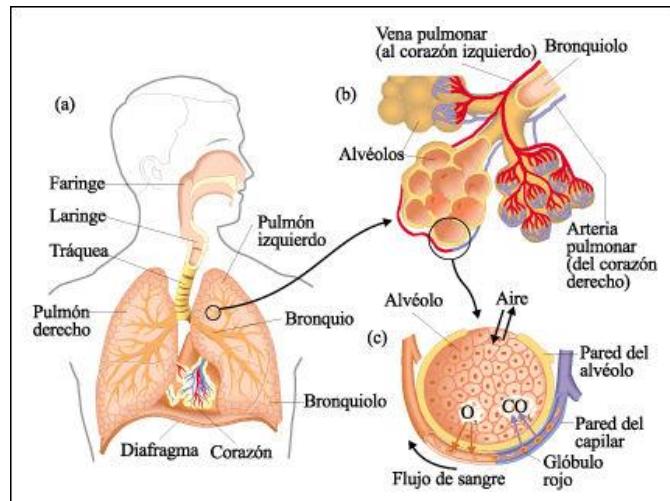
Possíveis efeitos adversos à saúde, associados as NPs. Nem todas as NP produzem esses efeitos, pois a toxicidade depende de diversos fatores como tamanho, composição, agregação dentre outros



Deposição das Nanopartículas no Sistema Respiratório



A = Alveolar; TB = Tracheobronchial; NPL = Nasal, Pharyngeal, Laryngeal



<http://bibliotecadeinvestigaciones.wordpress.com/biologia/sistemas-y-aparatos-del-cuerpo-humano/sistema-respiratorio/>

Livro: Nanopathology. The Health Impact of Nanoparticles", Gatti, A. & Montanari, S., 2008

- ✓ Os autores analisam muitos exemplos de pessoas com sérias enfermidades nos pulmões, fígado e rins, cujas análises desafiavam os métodos médicos usuais.
- ✓ Estes indivíduos tinham algumas coisas em comum: viviam perto de incineradores, participaram de guerras, estavam de alguma forma envolvidos em indústrias que utilizavam combustão em altas temperaturas na área de produção ou onde ocorria moagem ou polimento de metais.
- ✓ Segundo eles muitas destas patologias parecem relacionadas com as nanopartículas produzidas nestes processos.



Estudo de caso

Mulher de 25 anos, não fumante, com problemas vasculares nas mãos e alteração da condução elétrica nos nervos periféricos

Encontrada partículas submicrômicas (nano) de carbeto de tungstênio fora dos vasos sanguíneos

Não foi identificada nenhuma fonte de exposição

O companheiro trabalhou em uma fábrica de ladrilhos, perto de setor que usava o carbeto de tungstênio em ferramentas de corte.

A contaminação se deu pelo esperma do companheiro

Fonte: Gatti, A. M. & Montanari, S., "Nanopathology - the health impact of nanoparticles", Pan Stanford Publishing, 2008



Primeiro Caso Ocupacional Divulgado

- ✓ Sete jovens chinesas sofreram danos permanentes aos pulmões e duas delas morreram depois de trabalhar durante meses, sem proteção, numa fábrica que tintas que usava nanopartículas, informam cientistas chineses. Eles afirmam que o seu estudo é o primeiro a documentar malefícios causados por nanotecnologia na saúde humana. Testes com animais já haviam mostrado o risco das nanopartículas para os pulmões de ratos.

A notícia é do portal do jornal O Estado de São Paulo, 19/08/2009.



Alguns Estudos Já Realizados

- ✓ Estudo publicado em julho de 2004 descobriu que moléculas de carbono em nanoescala, fulerenos, podem rapidamente desencadear danos cerebrais em peixes.
- ✓ Em 2005, pesquisadores da Universidade de Rochester, EUA, demonstraram que coelhos ingerindo fulerenos mostraram um aumento na suscetibilidade à coagulação do sangue.



Alguns Estudos Já Realizados

- ✓ Estudos preliminares, ressalta o toxicologista e pesquisador do Hospital de Bordeaux Patrick Brochard, indicam que, em contato com a pele, as partículas podem originar reações inflamatórias dos tecidos.
- ✓ Nanopartículas de alumínio podem provocar a redução do crescimento das raízes de milho, soja e cenoura.

Nanotechnology: Opportunities and Risks for Humans and the Environment, 2006.



Alguns Estudos Já Realizados



Paulistinha
(*Danio rerio*)

A exposição de
embriões de
“paulistinha” à
nanotubos de carbono
ocasionou uma
diminuição da
procriação dos peixes.

Nanotechnology: Opportunities and Risks for Humans and the Environment, 2006

Palestra Pryscila D. Marca, IQ-UNICAMP, “Seminário Impactos da nanotecnologia sobre a Saúde dos trabalhadores e sobre o meio ambiente”, 24 de outubro 2008, Campinas

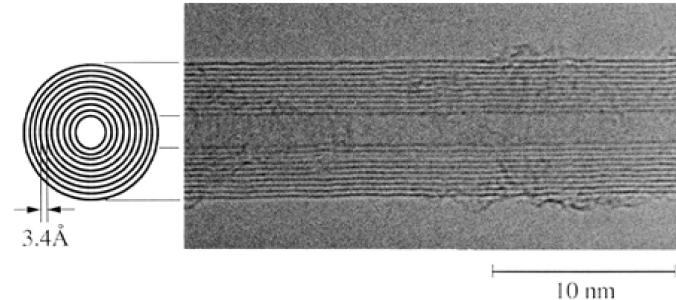
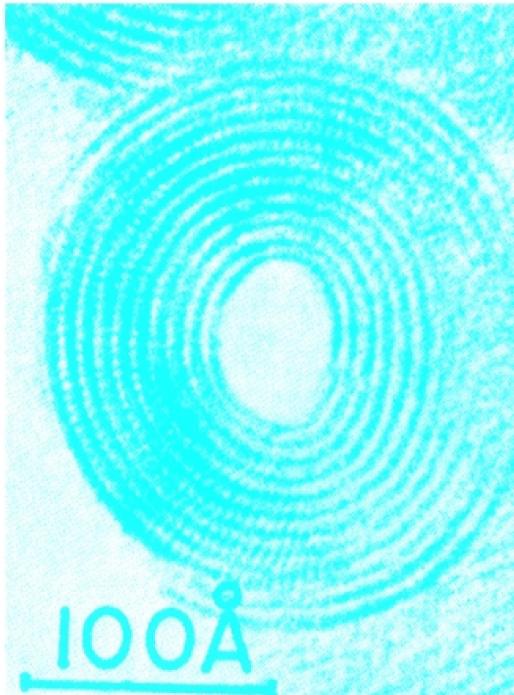


Toxicidade de Nanotubo de Carbono

- ✓ Alguns tipos de nanotubos de carbono introduzidos na cavidade abdominal e pulmão de camundongos mostram patogenicidade **semelhante ao amianto** em um estudo piloto.

<http://www.nature.com/nnano/journal/v3/n7/abs/nnano.2008.111.html>

Nanotubos se Parecem Bastante com Asbesto Crisotila



Duas nanofibras aparentemente similares:

- ✓ Asbesto crisotila (esq.);
- ✓ Nanotubo multifoliado de carbono (acima);
- ✓ Toxicidade similar?

Alguns Estudos Já Realizados

1: [J Toxicol Sci](#). 2009 Feb;34(1):65-76.

Induction of mesothelioma by a single intrascrotal administration of multi-wall carbon nanotube in intact male Fischer 344 rats.

[Sakamoto Y](#), [Nakae D](#), [Fukumori N](#), [Tayama K](#), [Maekawa A](#), [Imai K](#), [Hirose A](#), [Nishimura T](#), [Ohashi N](#), [Ogata A](#).

Department of Environmental Health and Toxicology, Tokyo Metropolitan Institute of Public Health, Tokyo Metropolitan Institute of Public Health, Shinjuku, Tokyo, 169-0073, Japan. yoshimitsu_sakamoto@member.metro.tokyo.jp

The present study assessed a carcinogenic hazard of multi-wall carbon nanotube (MWCNT) in intact (not genetically modified) rodents. MWCNT (1 mg/kg body weight, 7 animals), crocidolite (2 mg/kg body weight, 10 animals) or vehicle (2% carboxymethyl cellulose, 5 animals) was administered to male Fischer 344 rats (12 weeks old) by a single intrascrotal injection. Rats were autopsied immediately after death, when becoming moribund or at the end of the maximal observation period scheduled to be 52 weeks. After 37-40 weeks, however, 6 MWCNT-treated animals died or became moribund due to intraperitoneally disseminated mesothelioma (6/7, 85.7%) with bloody ascites. Peritoneal mesothelium was generally hypertrophic, and numerous nodular or papillary lesions of mesothelioma and mesothelial hyperplasia were developed. While mesothelioid cells were predominant in relatively early stage tumors, advanced stage mesotheliomas were constituted by 2 portions occupied by mesothelioid cells on the surface and spindle-shaped sarcomatous cells in the depth. In the latter, the histological transition was apparently observed between these 2 portions. Mesotheliomas were invasive to adjacent organs and tissues, and frequently metastasized into the pleura. Only 1 rat survived for 52 weeks in the MWCNT-treated group, and similar findings except mesothelioma were observed. All 10 crocidolite-treated and 5 vehicle-treated rats survived for 52 weeks without any particular changes except deposition of asbestos in the former case. It is thus indicated that MWCNT possesses carcinogenicity causing mesothelioma at a high rate in intact male rats under the present experimental conditions. The present data identifies a carcinogenic hazard of MWCNT and will serve as one of the indispensable evidences to be used for the risk assessment crucial for not only protection and improvement of human health and welfare, but also safe and acceptable development and prevalence of this and similar upcoming materials.

PMID: 19182436 [PubMed - indexed for MEDLINE]

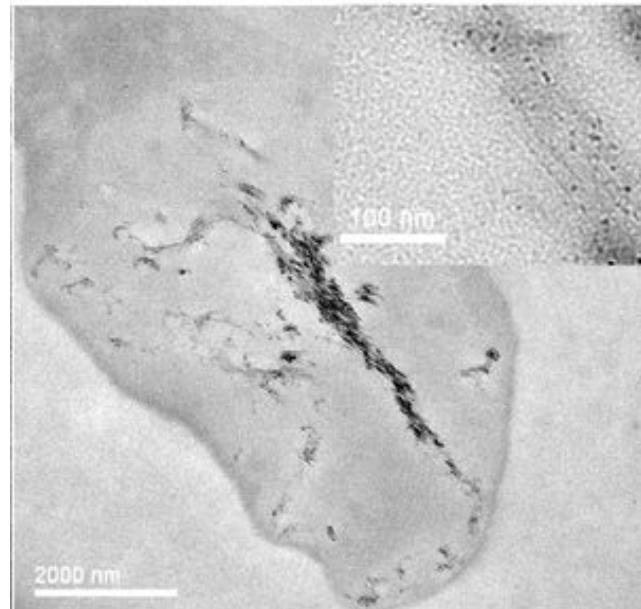
MAIS POTENTE DO QUE A CROCIDOLITA!

http://www.lbl.gov/msd/msd_safety/assets/1.introduction_nanotoxicology.pdf



Alguns Estudos Já Realizados

✓ Um estudo mostrou pela primeira vez que nanotubos de carbono tem a habilidade de atravessar para o citoplasma e núcleo de uma célula.



<http://www.physorg.com/news114348754.html>

Nanopartículas de Prata

✓ A prata destrói mais de 650 organismos patogênicos e na forma de nanopartículas suas propriedades **enormemente** aumentadas.

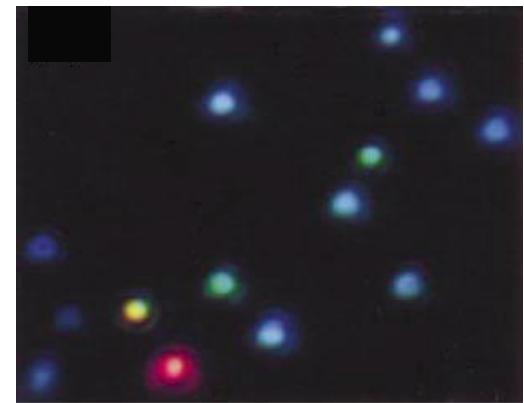
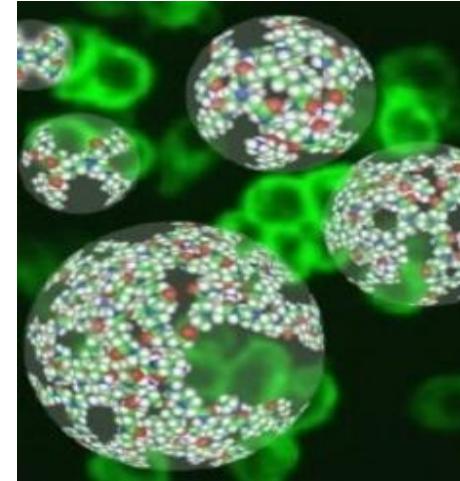


Imagen das NP's de Prata feitas com uma câmera eletrônica em campo escuro.

Nanopartículas de Prata

- ✓ Estudo realizado para o US Air Force Office of Scientific Research, através do European Office of Aerospace Research and Development (EOARD), sobre a avaliação da toxicidade das nanopartículas de prata, utilizadas em diversas aplicações tecnológicas e militares, demonstrou que estes nanocompostos podem destruir a membrana da mitocôndria e provocar diversos danos, nomeadamente ao nível hepático.



Nanopartículas de Prata

Alguns dados sobre a Prata:

- ✓ É tóxica para o meio ambiente, mata microorganismos indiscriminadamente, não só os patogênicos;
- ✓ afeta a capacidade reprodutiva de alguns organismos aquáticos invertebrados, podendo atingir inclusive os peixes;
- ✓ Ingestão em altas doses pode provocar *argyria* (envenenamento por Prata).



Nanopartículas de Prata

- ✓ O que sabemos sobre a prata pode ser aplicado a Nanopartículas de Prata?
- ✓ O que irá ocorrer com o lançamento das Nanopartículas de Prata nos sistemas aquáticos?
- ✓ A exposição dos trabalhadores pode comprometer sua saúde?

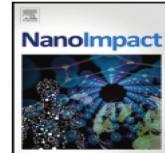
Fonte: Valeria Pinto, "USO DE PRATA - antiga prática, novos problemas?", V SEMINANOSOMA, Natal, 16 de outubro de 2008



Alguns estudos *in vitro*, indicam que as NPAg podem induzir a efeitos genotóxicos e também causar comprometimento da função da mitocôndria (ASHARANI et al., 2009, p.287; GREULICH et al., 2011, p.3512; SHIN et al., 2007, p.1817; TEODORO et al., 2011, p.668).

Além destes danos, as NPAg também podem ser citotóxicas e mutagênicas (GE et al., 2014, p.2404; HUK et al., 2015, p.18). Existe um número considerável de estudos de avaliação toxicológica de NPAg, os quais sugerem que os NPAg pode induzir toxicidade em seres vivos (GE et al., 2014, p.2404). Entretanto, estudos salientam os efeitos causados em condições *in vitro* são diferentes dos efeitos causados nas condições *in vivo*. A eficiência e as limitações destas condições ainda estão sendo estudados (RADAIC et al., 2016, p.1242).





Toxicological impact of morphology and surface functionalization of amorphous SiO₂ nanomaterials



Denice S. Vicentini ^a, Rodrigo C. Puerari ^a, Karine G. Oliveira ^a, Miriam Arl ^a, Silvia P. Melegari ^{a,b}, William G. Matias ^{a,*}

Nos testes *in vitro*, como nos testes de cometa alcalina e de micronúcleo combinados com estudos de instilação intratraqueal de rato, foram observados que NM de SiO₂ podem induzir a genotoxicidade em altas concentrações (MASER et al., 2015). Com os microcrustáceos *D. magna*, em testes de toxicidade crônica, foram observados uma diminuição da longevidade, reprodução e crescimento proporcional ao aumento da concentração dos NM de SiO₂ (VICENTINI et al., 2017).
Em testes com células Vero foram verificados um efeito tóxico sobre o nível de atividade metabólica celular (VICENTINI et al., 2017).

Já em estudo com células endoteliais de veias umbilicais humanas foi observado um potencial efeito deletério sobre o endotélio vascular (GUO et al., 2015). Em testes *in vivo*, foi verificada a inexistência de efeitos genotóxicos no pulmão de rato (MASER et al., 2015).

Em outro estudo analisando células espermatogênicas ainda com ratos, foi observado uma diminuição na qualidade e quantidade dos espermatozoides, entretanto, após suspender a exposição aos NM os efeitos foram revertidos (REN et al., 2016).



Potencial efeito fotocarcinogênico de nanopartículas em filtros solares

- ✓ Nanopartículas de dióxido de titânio e óxido de zinco vêm sendo crescentemente utilizadas em filtros solares.
- ✓ Enquanto os mesmos compostos em partículas maiores atuam pela reflexão da radiação UV, na forma de nanopartículas, elas absorvem a radiação UV, resultando em fotocatálise, com liberação de espécies ativas de oxigênio. Estas são conhecidas por terem a capacidade de alterar o DNA. Estudos preliminares sugerem que este processo fotocatalítico pode não ser significante, porque as nanopartículas não penetram abaixo do nível do estratum corneum. Entretanto, alguns estudos recentes sugerem que as nanopartículas podem, sob certas circunstâncias, romper esta barreira. A maioria destes estudos utilizaram modelos em pele de animal em vez de pele humana.

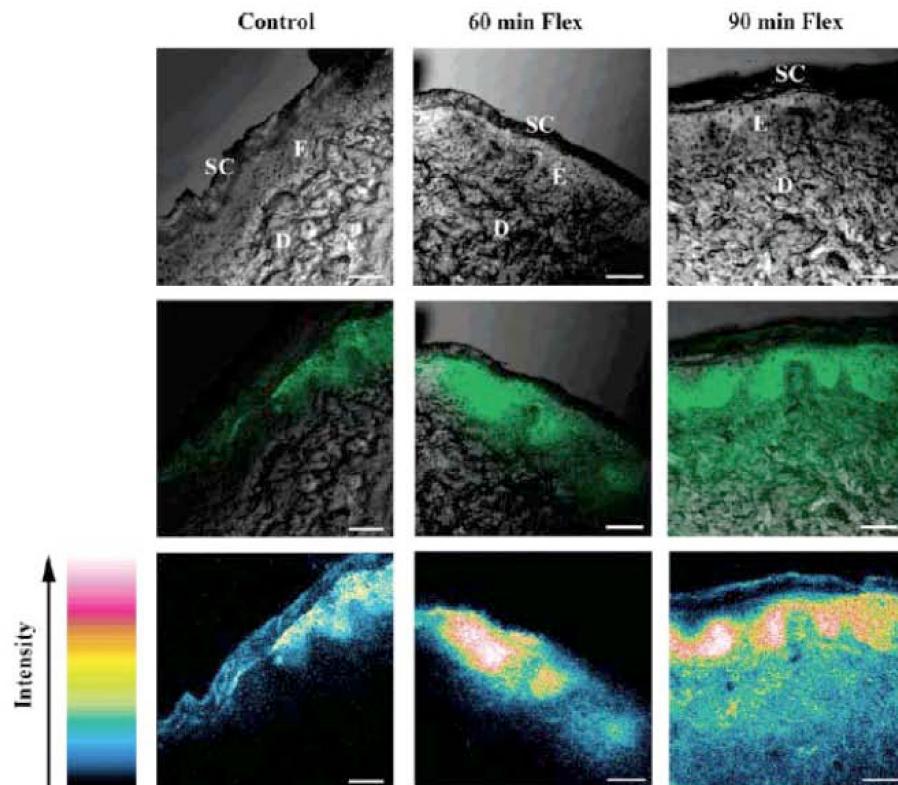
Australasian Journal of Dermatology (2010)



Penetração de fulereno pela pele com flexão



**Peptide-coated
fullerenes do
penetrate the skin
following flexion
and extension.**

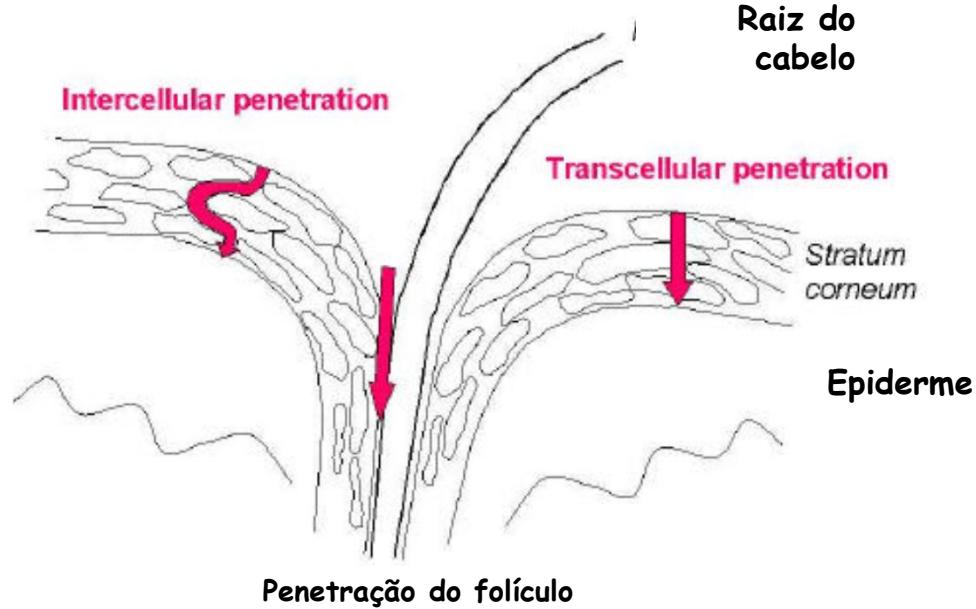


**Jillian G. Rouse,†,‡
Effects of Mechanical
Flexion on the
Penetration of
Fullerene Amino
Acid-Derivatized
Peptide Nanoparticles
through Skin
NANO LETTERS
2007, Vol. 7, No. 1
155-160**

LAWRENCE BERKELEY NATIONAL LABORATORY

http://www.lbl.gov/msd/msd_safety/assets/1.introduction_nanotoxicology.pdf

Vias de penetração de substâncias aplicadas topicalmente através da pele



Borm et al. *Particle and Fibre Toxicology* 2006

3:11 doi:10.1186/1743-8977-3-11

[http://www.particleandfibretoxicology.com/content/3/1/11](http://www.particleandfibretotoxicology.com/content/3/1/11)



Efeitos Cardiovasculares Causados por Nanopartículas

- ✓ Na últimas décadas **estudos epidemiológicos e toxicológicos** forneceram evidencia que níveis elevados de **material particulado no ar ambiente poluído** estão associados com **aumento da morbidade e mortalidade por problemas cardiovasculares**.
- ✓ Vários fatores de risco de doenças cardiovasculares, por exemplo: elevação da freqüência cardíaca, diminuição da variabilidade da freqüência cardíaca, vasoconstrição arterial, pressão arterial sistólica aumentada, e aumento da viscosidade plasmática foram associadas com a exposição à partículas no ambiente.
- ✓ Estas **alterações** podem resultar em **consequências negativas para a função cardíaca**, especialmente em pacientes com doença cardíaca isquêmica, arritmias cardíacas e insuficiência cardíaca congestiva.

Poluição do ar desde 2013 considerada reconhecidamente cancerígena para humanos



A poluição do ar externo a que esta agência da OMS refere-se diz respeito às partículas em suspensão no ar, que são o componente principal desta poluição.

www.oncoclinica.com.br/artigos.php?id=106#.VTZ1XuOEvnV



Outros Aspectos a Serem Considerados

- ✓ Como as nanopartículas são da mesma escala de tamanho dos componentes celulares típicos e das proteínas, tais partículas são suspeitas de escapar das defesas naturais do organismo humano e pode levar a danos celulares permanentes.

“Safety aspects of engineered nanomaterials” edited by Wolfgang Luteher e Axel Zweck, 2013 - Pag. 158.



Desafios

- ✓ Para cada tipo de nanopartícula deve ser feito um estudo toxicológico específico:
 - Assim, nas empresas, cada tipo de partícula ou situação de exposição deve ser estudado.



Preocupação

✓ Desta forma:

Conhecer as características das substâncias em tamanho maior **não** fornece informações comprehensíveis sobre suas propriedades no nível nano.

Preocupação

✓ O que mais preocupa sob os aspectos de SST e meio ambiente são as **nanopartículas, especialmente as insolúveis.**

Preocupação

- ✓ Um material perfeitamente **seguro** para ser manuseado em tamanho maior, pode facilmente penetrar na pele na forma de nanopartícula ou se tornar um aerossol e entrar no organismo via respiratória.
- ✓ A maior reatividade devido a grande área superficial e aos efeitos quânticos pode provocar **consequências não pretendidas, e até desconhecidas**, quando elas entram em contato com o organismo humano ou mesmo outros sistemas biológicos.



Impactos à Saúde dos Trabalhadores

✓ É conhecido que os efeitos toxicológicos das partículas ultrafinas são muito mais severos conforme diminui o seu tamanho mas pouco é conhecido sobre o mecanismo pela qual as partículas extremamente pequenas migram para dentro do corpo e se acumula em tecidos e órgãos.



Impactos á Saúde dos Trabalhadores

Estudos epidemiológicos mostram uma correlação significativa entre a mortalidade devido a doenças cardiorrespiratórias e a concentração de partículas de dimensões nanométricas presentes em situações de poluição do ar.

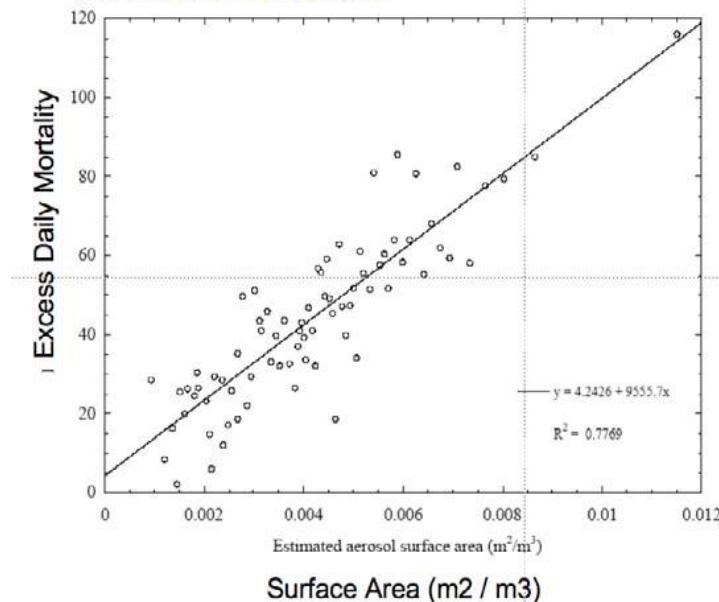


Em dias de greve do metrô há um aumento dos atendimentos nos hospitais por problemas respiratórios



Estudo feito em Londres relacionando mortalidade com a área superficial das partículas

Mortality Vs. Surface Area Concentration



Novas abordagens além da nanotoxicologia

Consequências da vigilância constante

Além da tensão constante devido a fiscalização pessoal certas empresas estimulam inclusive que cada trabalhador fiscalize seus colegas para saber se estão usando luvas, botas, capacetes, etc. e estes relatos devem ser levados para as chefias.

Esta ação tem **impacto** direto nas **relações interpessoais**, diminui a colaboração, a solidariedade entre colegas de trabalho.

Isto **contribui** com o **crescente aumento de doenças mentais no trabalho**, já constatado em inúmeras pesquisas.



Novas doenças

A crescente informatização dos controlos operacionais afasta o trabalhador da atividade concreta. Dá ao trabalho quase uma dimensão imaterial.

Mas ao mesmo tempo este trabalho abstrato exige maior trabalho intelectual.

A informatização possibilita inclusive que parte de alguns trabalhos seja executada em qualquer lugar, não se restringindo mais às jornadas de trabalho.

Isto gera sobrecarga de trabalho, esgotamento físico e mental do trabalhador



Novos riscos

Uso de celular no ambiente de trabalho pode levar a uma desatenção e provocar acidente.

Necessário que o trabalhador seja devidamente informado sobre o risco e de preferência não utilizar o celular em ambientes cuja desatenção pode levar a um acidente



Dúvidas

- ✓ "Quanto financiamento e tempo será necessário para testar os nanomateriais que chegam no mercado? ... Um estudo recente indica que a avaliação dos riscos dos 190 nanomateriais que estão sendo atualmente produzidos exigiria um investimento de U\$ 249 milhões (assumindo hipóteses otimistas sobre os perigos). O uso de estratégias de ensaio em série poderia reduzir este montante e os atuais baixos volumes de produção de alguns materiais pode reduzir a necessidade de testar todos. Mas o desafio de avaliação de risco provavelmente aumentará de complexidade e custo a medida em que novos materiais entrem no mercado e, sobretudo, quando os produtos de segunda e terceira geração de nanomateriais entrem em produção comercial."
- ✓ Breggin et al. Na publicação: Securing the Promise of Nanotechnologies - Towards Transatlantic Regulatory Cooperation - Setembro 2009.

Outros Aspectos a Serem Considerados

- ✓ O desenvolvimento destas tecnologias possui questões éticas, legais e sociais importantes com respeito as direito à privacidade, ao princípio da informação consentida e aos impactos nas relações de trabalho, emprego, questões sociais e ambientais.
- ✓ Há necessidade urgente em regulamentação na área levando em conta o **PRINCÍPIO DA PRECAUÇÃO** ("é melhor prevenir (diante da incerteza) do que remediar (porque eventualmente isto pode nem ser possível").



Outros Aspectos a Serem Considerados

- ✓ Não dá ainda para avaliar todos os impactos destas nanotecnologias no emprego.
- ✓ O contrato de trabalho “zero hora”, por exemplo, só é possível pela existência de mecanismos rápidos de contato entre empresa e trabalhador via celular.
- ✓ Prevê que o funcionário fique à disposição do contratante, esperando ser convocado para dar expediente, mas receba o pagamento somente pelas horas efetivamente trabalhadas. Isso significa que não há remuneração pelo descanso nem pelo tempo em que o trabalhador fica disponível, como prevê na legislação brasileira.



Outros Aspectos a Serem Considerados

Várias ocupações serão ser extintas e outras, que irão requer muito mais qualificação, serão criadas.

Conclusão

- ✓ Ainda há muito pouco estudo sobre os impactos dos materiais nanoestruturados na saúde e no meio ambiente, e em consequência na SST.
- ✓ Há muito o que ser feito na elucidação dos possíveis efeitos e principalmente nos desenvolvimento de mecanismos que evitem o aparecimento de possíveis danos.



Conclusão

- ✓ As discussões envolvendo estas novas tecnologias devem ser ampliadas para toda a sociedade, devem ser feitas com ampla participação de todas as áreas do saber.

OBRIGADO!!!

[http://www.fundacentro.gov.br
/nanotecnologia/inicio](http://www.fundacentro.gov.br/nanotecnologia/inicio)