FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

CICLO DE PALESTRAS

NANOTECNOLOGIAS E SEUS IMPACTOS SOBRE A SEGURANÇA E SAÚDE NO TRABALHO.

Palestra 2 - Potenciais efeitos dos nanomateriais sobre a saúde humana.

Maio/2021

Fundacentro/ME @Fundacentro_of fundacentrooficial

Fátima Viegas
Tecnologista /Fundacentro RJ
Médica

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Porque estaríamos preocupados?

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Impactos à Saúde, especialmente dos Trabalhadores e Meio Ambiente

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.

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

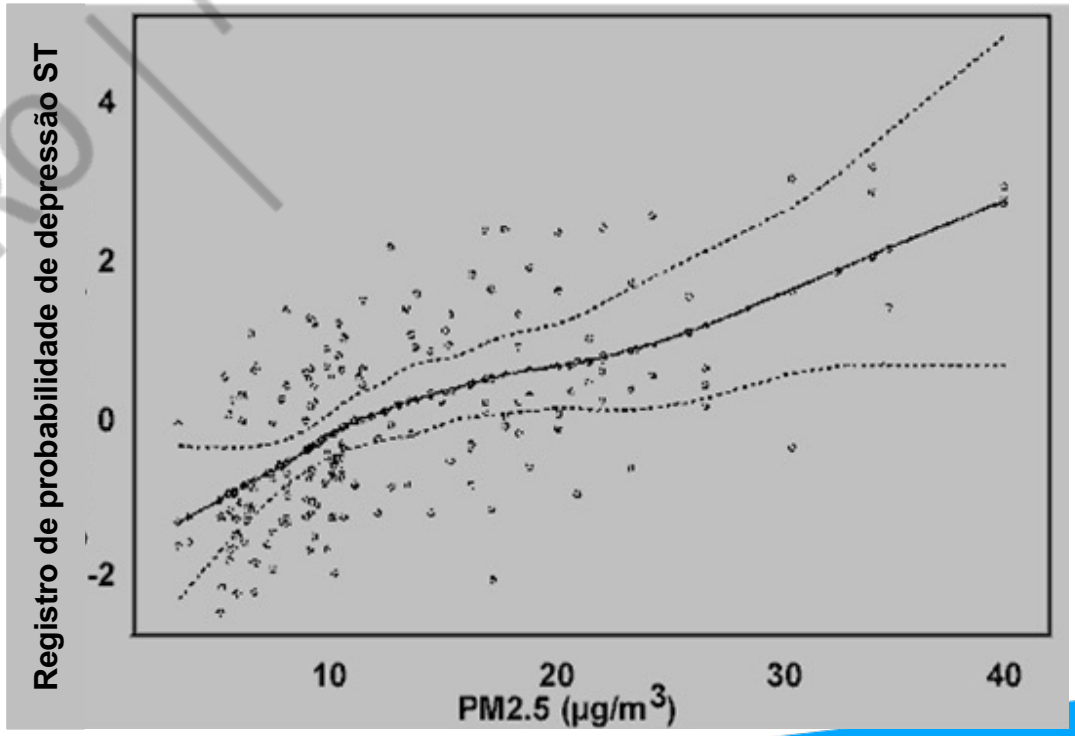
Partículas ultrafinas presentes no ambiente podem ser agravantes de doenças

Partículas finas e ultrafinas presentes no ambiente podem ser associadas ao aumento de ocorrências cardiovasculares e respiratórias, inclusive morte, em populações suscetíveis.

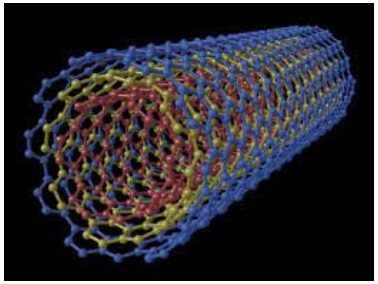
4

Partículas de poluição do ar e risco de queda do segmento ST durante testes com exercícios submáximos de repetição em indivíduos com doenças coronárias.

Juha Pekkanen et al, 2002. Isquemia miocárdica de reflexo.



FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA



Nanotoxicologia?

Nanotoxicologia é o estudo da toxicidade dos nanomateriais.

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

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Nanotoxicologia?

Nanotoxicologia, então é uma sub-especialidade da toxicologia.

Trata-se da toxicologia das nanopartículas (partículas <100nm) em pelo menos uma de suas dimensões, que aparentam ter alguns efeitos tóxicos não usuais e diferentes das partículas da mesma substância, mas de tamanho maior.

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Nanotoxicologia

Há vários mecanismos propostos para explicar a formação destas espécies reativas.

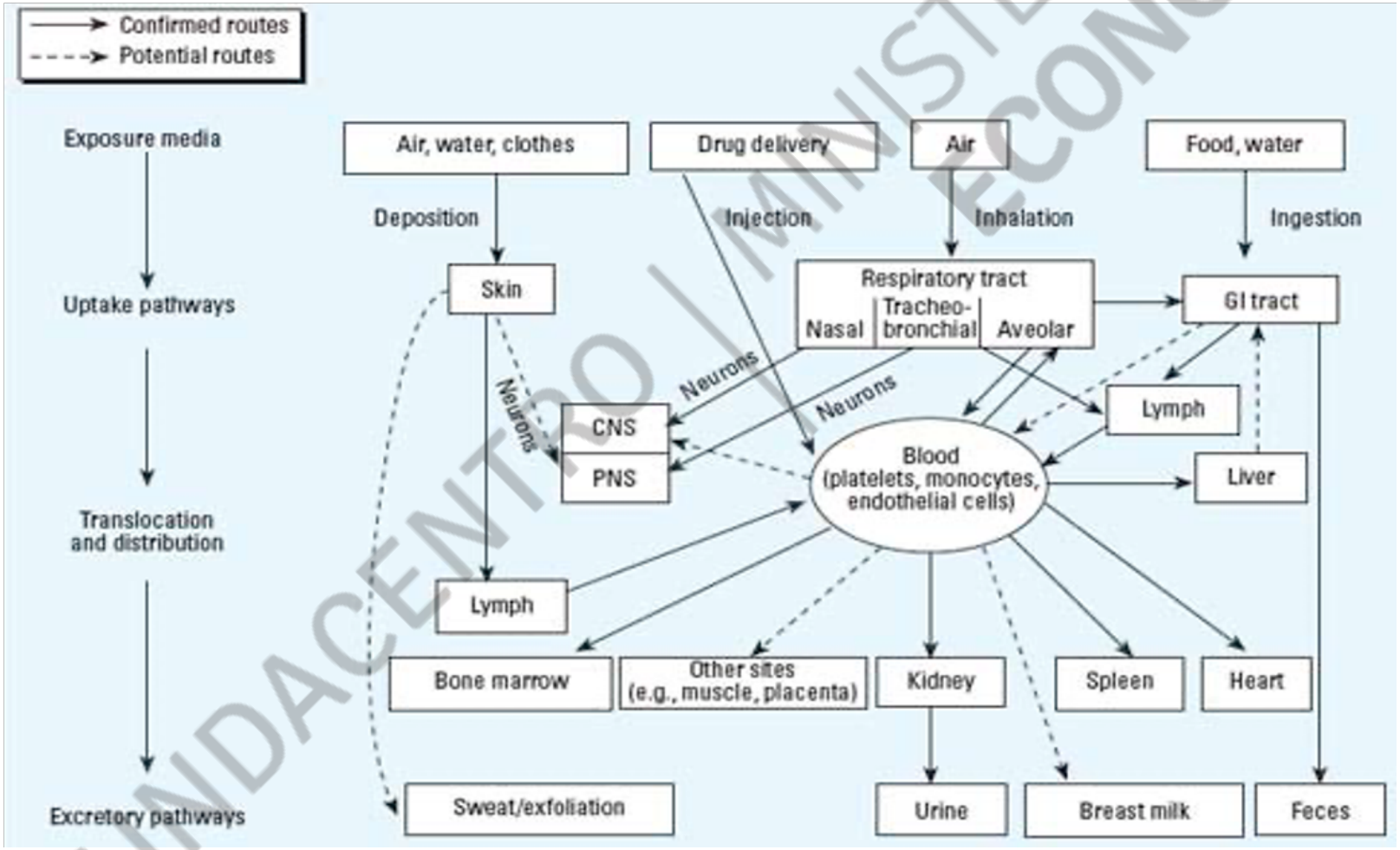
No final todas resultam em danos no DNA, proteínas, lipídeos e outras biomoléculas, inflamação e mesmo a morte celular.

7

Kelly, R. J. "Occupational Medicine Implications of Engineered Nanoescale particulate Matter"- 2008
http://repositories.cdlib.org/cgi/viewcontent.cgi?article=6203&context=lbnl

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Nanotoxicologia



FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Deposição no trato respiratório

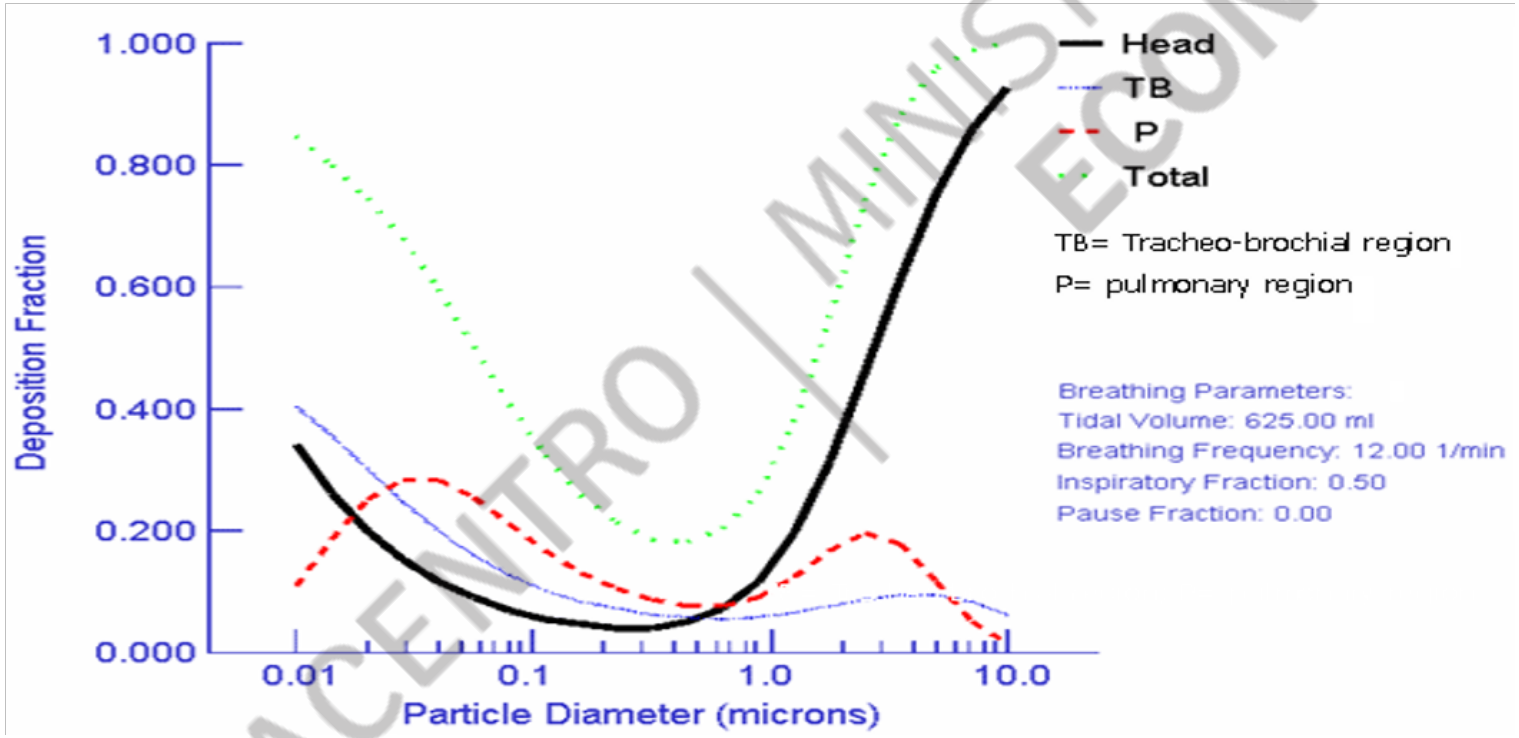


Figure Deposição das partículas em função do diâmetro, em adultos sadios
http://ec.europa.eu/health/opinions2/en/nanotechnologies/figtableboxes/figure-1.htm

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Deposição no trato respiratório

- **O material particulado inalado** pode ser depositado em todo o sistema **respiratório** humano , incluindo as regiões faríngea, nasal, traqueobrônquica e alveolar, dependendo do tamanho da partícula conforme descrito no modelo anterior.

- A eficiência da fração de deposição de partículas com tamanho abaixo de 100 nm está entre 30 e 70% nas regiões pulmonares , embora a previsibilidade se torne menos precisa em nanoescala . Com a diminuição do tamanho, há um grande aumento na deposição alveolar.

- Após a deposição no trato respiratório , a translocação de nanopartículas pode ocorrer potencialmente para o interstício pulmonar, cérebro, fígado, baço e possivelmente para o feto em mulheres grávidas (MacNee et al 2000, Oberdörster G et al 2000, 2002). Ressalta-se que os dados disponíveis sobre essas vias ainda são extremamente limitados.

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

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 situações 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.

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

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 nanotecnologias 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 S. Paulo, 19-08-2009.

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Toxicidade Ocupacional

Depende do tamanho da partícula

Sílica cristalina livre – mais tóxica quando <10 μm

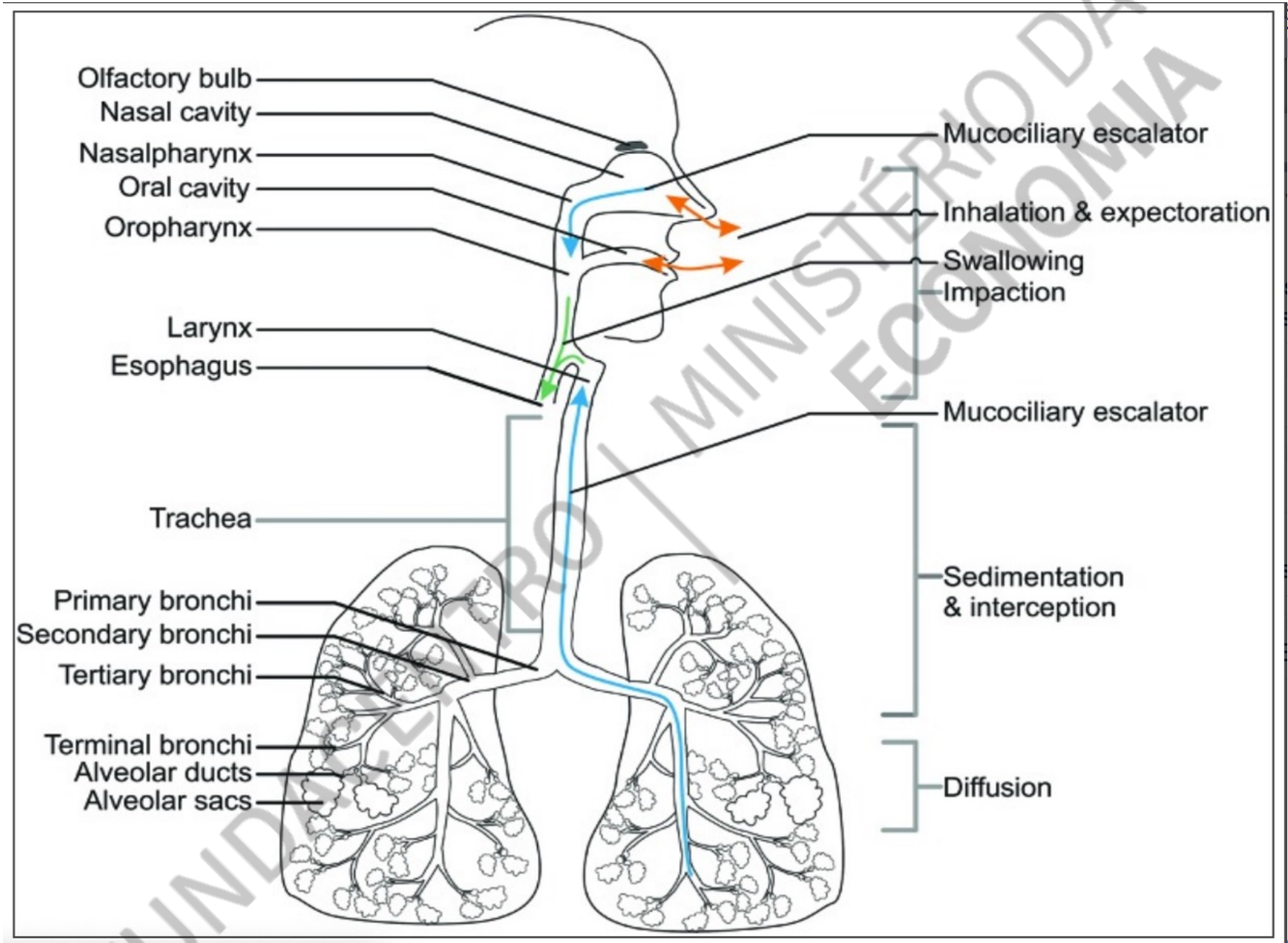
13

- Deposição alveolar

- Provável efeito de superfície

http://www4.umdnj.edu/cswaweb/rad_teach/silicosis.html

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

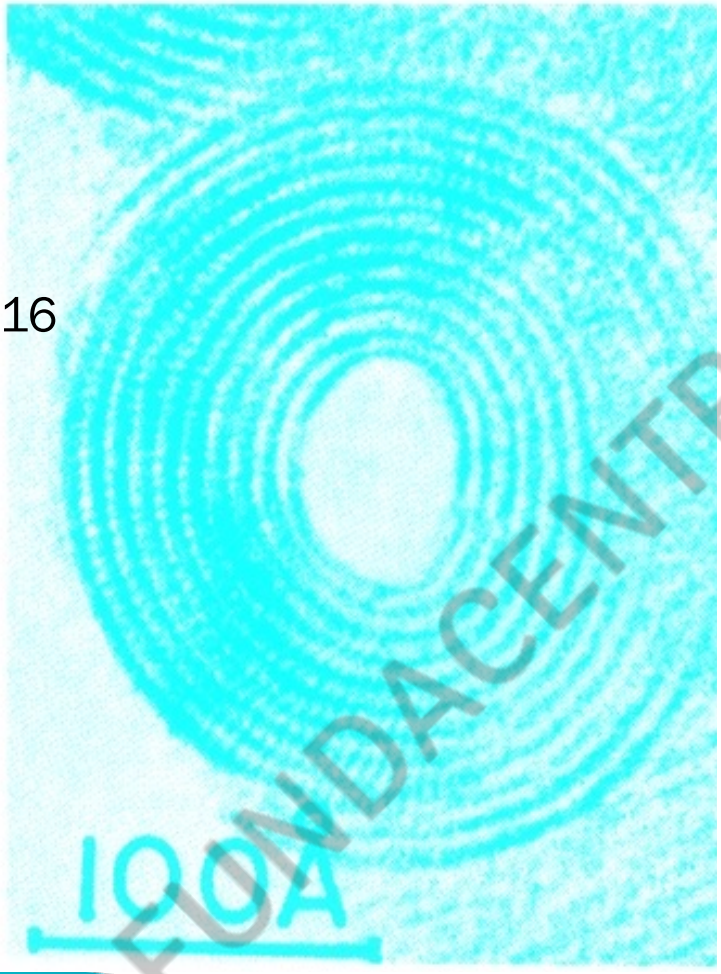


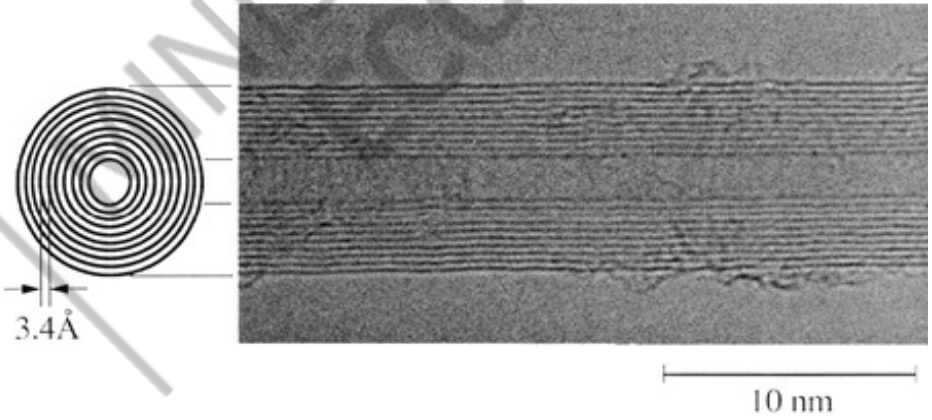
Fonte: Bierkandt, Frank S et al. "O impacto das características dos nanomateriais na toxicidade por inalação." *Toxicology research* vol. 7,3 321-346. 1° de fevereiro de 2018, doi: 10.1039 / c7tx00242d

TOXICIDADE SISTÊMICA E NEURONAL

- As nanopartículas podem ser capazes de se translocar do pulmão para o sangue, resultando em exposição sistêmica de órgãos internos, embora a extensão disso possa variar.
- Outra via de translocação das vias aéreas pode ser por captação neuronal.
- Biomarcadores inflamatórios, como interleucina 1α (IL1α) e fator de necrose tumoral α (TNFα) foram aumentados no cérebro de camundongos expostos a partículas do ar ambiente em comparação com os controles (Campbell et al 2005).
- Mais estudos são necessários. Tendo em vista a indução de citocinas inflamatórias, uma relação com uma variedade de doenças neurológicas pode ser considerada.

Nanotubos se parecem bastante com asbesto crisotila





Duas nanofibras aparentemente similares:

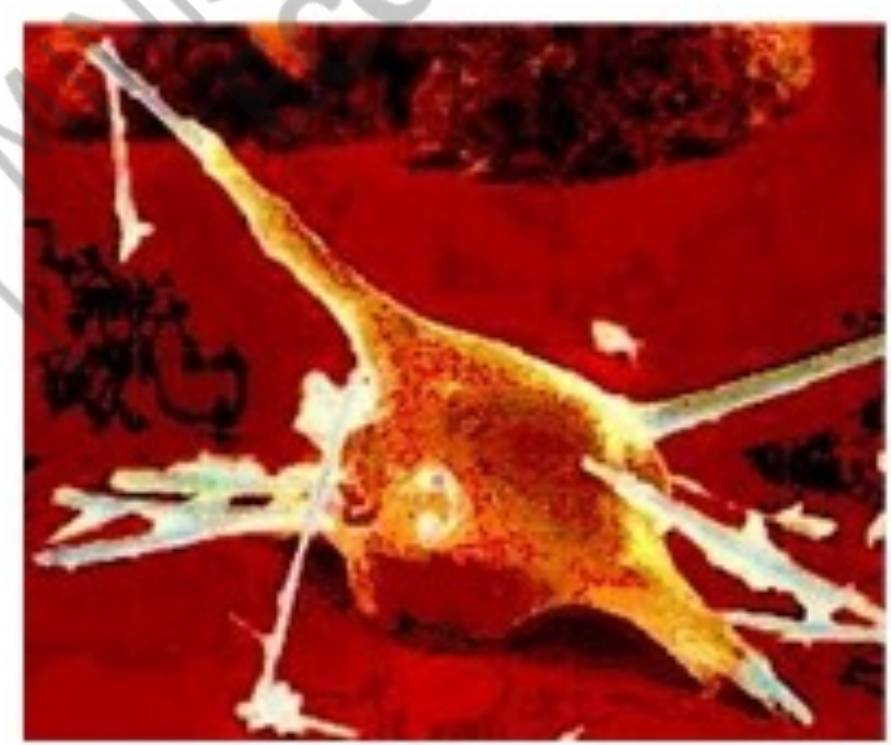
- **Asbesto crisotila (esq.);**
- **Nanotubo multifoliado de carbono (acima);**
- **Toxicidade similar?**

www.gly.uga.edu/schroeder/geol6550/CM07.html

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Toxicologia das fibras: dose, dimensão e durabilidade

- Principais fatores que contribuem para a toxicidade:
  - Diâmetro < 1.000 nm
  - Comprimento > 5.000 nm
  - Alta biopersistência
  - Baixo clearance pulmonar



- Nanotubos de carbono (CNTs) podem se enquadrar nessa faixa de tamanho;

- 80% de nanotubos de carbono (CNT) brutos podem ficar retidos no pulmão por 60 dias.

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Distribuição através de barreiras anatômicas

- Nanopartículas podem chegar onde outras partículas não podem!
  - -Através da derme intacta;
  - -Através do epitélio gastrointestinal;
  - -Através do epitélio do trato respiratório;
  - -Através da corrente sangüínea;
  - -Pelos nervos axônios, do nariz ao cérebro;
  - -Através da placenta;
  - -Através da barreira hemato-encefálica?

Sally Tinkle, NIEHS

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Efeitos do tamanho, forma, superfície e composição em massa

- Nanopartículas podem se translocar através das membranas.
- Poucas evidências de um mecanismo de proteção celular ou subcelular intacto.
- A inalação é a via de acesso mais frequente e, portanto, o processo de agregação das nanopartículas no ar inalado deve ser levado em consideração.
- Para categorizar os mecanismos de toxicidade das nanopartículas, são necessárias informações sobre a resposta dos sistemas vivos à presença de nanopartículas de vários tamanhos, formas, superfície e composição química em massa, bem como seu destino nos processos de translocação e degradação.
- O caminho típico dentro do órgão e / ou célula, que pode ser o resultado da difusão ou do transporte intracelular ativo, também é relevante.
- Muito pouca informação sobre esses aspectos está atualmente disponível e isso implica que há uma necessidade urgente de dados toxicocinéticos para nanopartículas.

Fonte: SCENIHR (2006)

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Mediadores da Toxicidade de Partículas

- Tamanho

20

- Composição química

- Forma

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Toxicidade cardiovascular de CNTs incutidos no trato respiratório

Li Zheng, do NIOSH, Março de 2007:

21 **"Dosagens intrafaríngeas de nanotubos de carbono de parede única (SWCNT) em ratos resultaram em estresse oxidativo dos tecidos da aorta e do coração, danificando o DNA mitocondrial na aorta – Arteroesclerose acelerada."**

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

A EXPOSIÇÃO A NANOPARTÍCULAS PODE DESPERTAR VÍRUS LATENTES NOS PULMÕES.

- Modelos animais.
- Alteração do controle imunológico da latência viral.
- Reativação viral (herpes vírus e EBV # infecção aguda).
- Resposta inflamatória e potencial lesão tecidual.

Sattler *et al. Particle and Fibre Toxicology* (2017) 14:2
DOI 10.1186/s12989-016-0181-1

Particle and Fibre Toxicology

RESEARCH Open Access

Nanoparticle exposure reactivates latent herpesvirus and restores a signature of acute infection

Christine Sattler[1], Franco Moritz[2], Shanze Chen[1], Beatrix Steer[3,4,5], David Kutschke[1], Martin Irmler[6], Johannes Beckers[6,7,8], Oliver Eickelberg[1], Philippe Schmitt-Kopplin[2], Heiko Adler[3,4,5*†] and Tobias Stoeger[1*†]

Abstract

Background: Inhalation of environmental (nano) particles (NP) as well as persistent herpesvirus-infection are potentially associated with chronic lung disease and as both are omnipresent in human society a coincidence of these two factors is highly likely. We hypothesized that NP-exposure of persistently herpesvirus-infected cells as a second hit might disrupt immune control of viral latency, provoke reactivation of latent virus and eventually lead to an inflammatory response and tissue damage.

Results: To test this hypothesis, we applied different NP to cells or mice latently infected with murine gammaherpesvirus 68 (MHV-68) which provides a small animal model for the study of gammaherpesvirus-pathogenesis in vitro and in vivo. In vitro, NP-exposure induced expression of the typically lytic viral gene ORF50 and production of lytic virus. In vivo, lytic viral proteins in the lung increased after intratracheal instillation with NP and elevated expression of the viral gene ORF50 could be detected in cells from bronchoalveolar lavage. Gene expression and metabolome analysis of whole lung tissue revealed patterns with striking similarities to acute infection. Likewise, NP-exposure of human cells latently infected with Epstein-Barr-Virus also induced virus production.

Conclusions: Our results indicate that NP-exposure of persistently herpesvirus-infected cells – murine or human – restores molecular signatures found in acute virus infection, boosts production of lytic viral proteins, and induces an inflammatory response in the lung – a combination which might finally result in tissue damage and pathological alterations.

Keywords: Carbonaceous nanoparticles (CNP), Double-walled carbon nanotubes (DWCNT), Intratracheal instillation, Persistent virus infection, Virus reactivation, Phospholipids

Background

The rapid expansion of nanotechnology is expected to bring considerable benefit to mankind, but at the same time, newly developed materials might pose new and unknown risks to exposed people. Inhalation of high levels of spherical carbonaceous nanoparticles (CNP) – surrogates for combustion derived nanoparticles – has been shown to induce an inflammatory phenotype in the lungs of healthy mice [1] as well as acute extra-pulmonary cardiovascular distress [2]. Comparing a panel of different CNPs revealed particle surface related oxidative stress to be the common driver of the acute response to particles of low solubility and low toxicity [3, 4]. At moderate doses, CNP-triggered acute inflammation has been shown to resolve within several days after exposure in noncompromised mice [5]. Yet, repeated inflammatory events or exposure of individuals with higher susceptibility to NP-associated adverse effects, such as asthmatics [6], might provoke severe damage to the lung tissue. Recent research indicates that at equal surface dose, fiber shaped carbon nanotubes (CNT) – which due to their rapidly increasing

* Correspondence: h.adler@helmholtz-muenchen.de; tobias.stoeger@helmholtz-muenchen.de
†Equal contributors
[3]Comprehensive Pneumology Center, Research Unit Lung Repair and Regeneration, Helmholtz Zentrum München - German Research Center for Environmental Health (GmbH), Marchioninistrasse 25, D-81377 Munich, Germany
[1]Helmholtz Zentrum München - German Research Center for Environmental Health (GmbH), Comprehensive Pneumology Center, Institute of Lung Biology and Disease, Ingolstädter Landstr. 1, D-85764 Neuherberg, Germany
Full list of author information is available at the end of the article

BioMed Central

© The Author(s). 2017 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Estudos de inalação

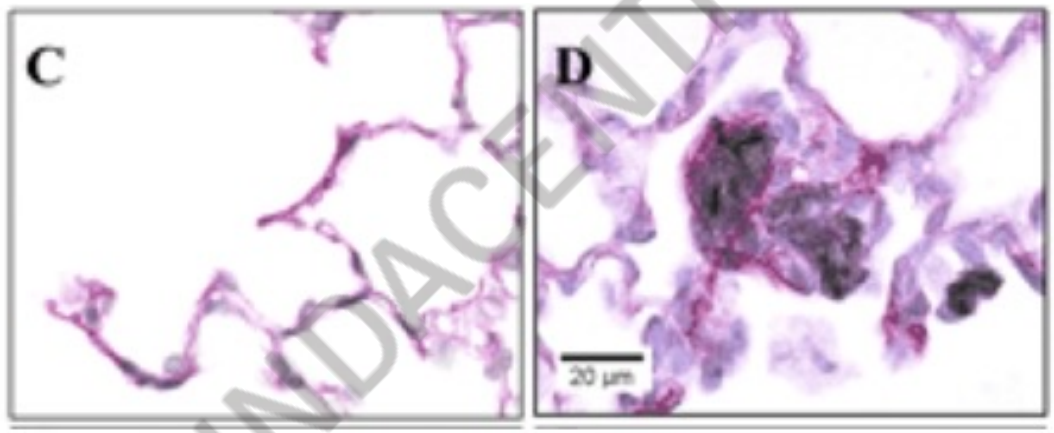
Atualmente não existem estudos <u>suficientes</u> sobre inalação de nanotubos de carbono ou outras nanopartículas, indicando a necessidade de mais estudos e evidenciando ainda um grave hiato no conhecimento.

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Anna Shvedova, do NIOSH, 2005

"... se trabalhadores são expostos a partículas respiráveis de nanotubos de carbono de parede única (SWCNT) no limite de exposição permissível atual (para partículas de grafite), os mesmos podem estar em risco de desenvolver algumas lesões pulmonares."

24



Lesão granulomatosa oriunda da exposição a CNT's por aproximadamente 20 dias de inalação no limite permissível de exposição a grafite.

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Princípios da Vigilância Médica

ACOEM: Colégio Americano de Medicina Ocupacional e Ambiental

O objetivo primário de qualquer programa de vigilância médica é a detecção precoce de efeitos adversos à saúde, em uma fase na qual a intervenção possa levar à reversão ou ao término da progressão da doença.

Os testes utilizados para a vigilância devem ser razoavelmente confiáveis para a detecção precoce das doenças, oferecendo boa sensibilidade e especificidade. Devem ser simples, econômicos de administrar e apresentar baixo risco ou inconveniências para os trabalhadores.

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Princípios da Vigilância Médica

Benefícios adicionais de um programa de vigilância incluem a oportunidade de educar trabalhadores sobre riscos enfrentados e a oportunidade para pesquisas em estágios iniciais da doença;

Por fim, um programa de vigilância pode até estimular empregadores a adicionarem controles administrativos ou de engenharia no ambiente de trabalho. (ex.: audiometria em programas de conservação de audição).

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

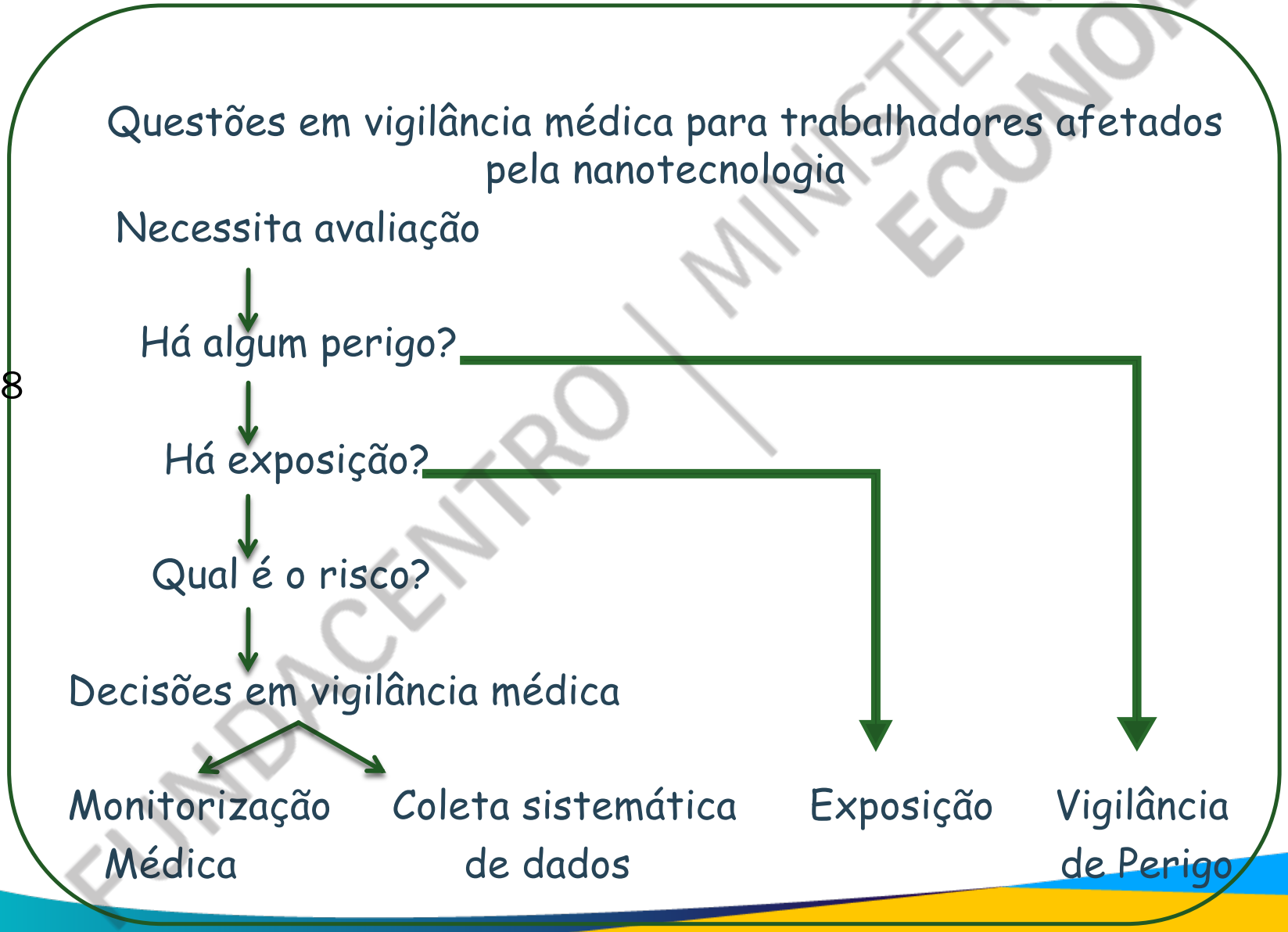
Programa de Controle Médico (OSHA)

Table 5-1. Recommended Medical Program

COMPONENT	RECOMMENDED	OPTIONAL
Pre-Employment Screening	• Medical history. • Occupational history. • Physical examination. • Determination of fitness to work wearing protective equipment. • Baseline monitoring for specific exposures.	• Freezing pre-employment serum specimen for later tasting (limited to specific situations, see *Baseline Data for Future Exposures* in this chapter).
Periodic Medical Examinations	• Yearly update of medical and occupational history; yearly physical examination; testing based on (1) examination results, (2) exposures, and (3) job class and task. • More frequent tasting based on specific exposures.	• Yearly tasting with routine medical tests.
Emergency Treatment	• Provide emergency first aid on site. • Develop liaison with local hospital and medical specialists. • Arrange for decontamination of victims. • Arrange in advance for transport of victims. • Transfer medical records; give details of incident and medical history to next care provider.	
Non-Emergency Treatment	• Develop mechanism for non-emergency health care.	
Recordkeeping and Review	• Maintain and provide access to medical records in accordance with OSHA and state regulations. • Report and record occupational injuries and illnesses. • Review Sits Safety Plan regularly to determine if additional testing is needed. • Review program periodically. Focus on currant sits hazards, exposures, arid industrial hygiene standards.	

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Diagrama de vigilância do Instituto Nacional de Segurança e Saúde Ocupacional (NIOSH)



FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Há algum perigo?

- Características da partícula:
  - Composição, tamanho, formato, características da superfície, carga, grupos funcionais, estrutura cristal e solubilidade;

- Onde estão as partículas?
  - Quais trabalhos ou processos envolvem a produção ou uso de nanopartículas engenheiradas?
  - Empregadores devem identificar e documentar a presença de nanopartículas engenheiradas em seus locais de trabalho e nas atividades de trabalho associadas a tais locais;
  - As partículas são dispersáveis? O processo as dispersará?

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Como o risco de efeitos desconhecidos está sendo gerenciado?

- Uma vez reconhecidas as exposições potenciais, deve-se determinar ações apropriadas para minimizá-las:
  - Implementação de controles de engenharia,
  - Aplicação de boas práticas de trabalho e,
  - Utilização de equipamento de proteção individual.

- Exemplos:
  - Filtro de Alta Eficiência para Partículas Aéreas (HEPA),
  - Enclausuramento,
  - Luvas, etc.

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Há exposição?

- O maior risco de exposição em locais de trabalho é, provavelmente, por nanopartículas aéreas.

- Mensurar nanopartículas aéreas não é uma tarefa trivial;
  - Não há como diferenciar nanopartículas engenheiradas de nanopartículas do ambiente;
  - Em ambientes fechados, há pelo menos 10.000 nanopartículas por cc, ou 30 milhões a cada inspiração;
  - Em ambientes abertos esse número é ainda mais alto.

- Critérios de higiene industrial e um contador de nanopartículas provavelmente revelariam as áreas de maior exposição.

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

A vigilância médica é apropriada?

- ✓Se o efeito for desconhecido:
  - ✓Exames-padrão podem não detectá-lo;
  - ✓Não se sabe se o efeito é reversível;
  - ✓Não se sabe se os testes são confiáveis;
  - ✓Não há oportunidade para orientação.

"Testes médicos inespecíficos poderiam ter conseqüências negativas, incluindo efeitos adversos dos testes, como radiação oriunda de radiografias do tórax, ansiedade desnecessária gerada por testes de controle falsamente positivos e o custo de avaliações diagnósticas adicionais." (NIOSH – proposta do Boletim de Inteligência Atual - CIB).

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Quais testes estão disponíveis?

- Não há teste clínico para mensurar:
  - Absorção transdérmica de nanopartículas;
  - Absorção transneural de nanopartículas;
  - Absorção gastrointestinal de nanopartículas;
  - Absorção respiratória de nanopartículas.

- Outros testes respiratórios são bastante limitados:
  - Espirometria detecta efeitos tardios com variabilidade de ±7%, ou seja, relativamente insensível;
  - Broncoscopia e lavagem são muito invasivas;
  - Óxido nitroso exalado é uma medida experimental de inflamação.

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Proposta do Boletim de Inteligência Atual (CIB/NIOSH) sobre trabalhadores afetados pela nanotecnologia

"Ainda não existem comprovações científicas e médicas suficientes para recomendar o screening médico específico de trabalhadores potencialmente expostos a nanopartículas engenheiradas." (Sumário Executivo, Dezembro de 2007).

- Tomar medidas prudentes para controlar a exposição de trabalhadores a nanopartículas;
- Conduzir vigilância de perigos como base para a implementação de controles;
- Considerar abordagens de vigilâncias médicas reconhecidas para auxiliar na estimativa da eficácia das medidas de controle, bem como identificar problemas novos e irreconhecíveis e seus efeitos à saúde.

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Conclusões do NIOSH

"Inerente a todos os critérios de screening médico é o fato de que o(s) resultado(s) específico(s) da doença deve(m) ser conhecido(s) para permitir a seleção de testes."

35

"Neste momento, nenhum efeito à saúde que tenha sido determinado como evento sentinela está relacionado à exposição a nanopartículas engenheiradas."

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Possíveis testes futuros

- ✓ Mensurar o grau de injúria corporal por nanopartículas engenheiradas;
- ✓ Mensurar excreção de nanopartículas engenheiradas;
- ✓ Mensurar conteúdo cutâneo das nanopartículas;
- ✓ O desenvolvimento inicial destes testes, provavelmente, ocorrerá durante experimentações em animais e, posteriormente, em seres humanos.

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Resumo

- O conhecimento atualmente disponível não fornece uma estratégia de vigilância médica baseada em evidências para trabalhadores expostos a nanopartículas engenheiradas;

- O monitoramento geral da saúde pode ou não detectar algum efeito adverso à saúde;

- Medidas inespecíficas de inflamação podem ser proveitosas se as exposições forem suficientemente altas;

- Não há razão para concluir que todas as nanopartículas engenheiradas terão o mesmo efeito sobre a saúde ou a mesma estratégia de vigilância;

- O monitoramento minucioso de estudos sobre a toxicidade de nanopartículas engenheiradas é justificável.

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Gerenciando nanomateriais no local de trabalho

- A legislação da UE sobre a proteção dos trabalhadores aplica-se aos nanomateriais, embora não se refira explicitamente a estes materiais.
- De particular relevância são a Diretiva-Quadro 89/391 / EEC , a Diretiva de Agentes Químicos 98/24 / EC , e a Diretiva Carcinógeno e Mutagênica 2004/37 / EC , bem como a legislação sobre produtos químicos (REACH - Registro, Avaliação, Autorização e Restrição de Substâncias Químicas e GLP - *Good Laboratory Practice*). Isso significa que os empregadores são obrigados a avaliar e gerenciar os riscos dos nanomateriais no trabalho. Se o uso e a geração de nanomateriais não puderem ser eliminados ou substituídos por materiais e processos menos perigosos, a exposição dos trabalhadores deve ser minimizada através de medidas de prevenção seguindo a hierarquia de controle, dando prioridade a:

- Medidas de controle técnico na fonte
- Medidas organizacionais
- Equipamento de proteção individual, como último recurso

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Documentos de Referência

INTERIM GUIDANCE FOR THE MEDICAL SCREENING OF WORKERS POTENTIALLY EXPOSED TO ENGINEERED NANOPARTICLES - NIOSH

Preocupações têm sido levantadas sobre se trabalhadores que estão expostos a nanopartículas estão em maior risco de desenvolver efeitos adversos à saúde.

Portanto, a finalidade deste documento é fornecer uma orientação provisória do Instituto Nacional de Segurança e Saúde Ocupacional (NIOSH), relativo a se o rastreio médico específico (isto é, exames médicos para os trabalhadores assintomáticos) é adequado para esses trabalhadores.

http://www.cdc.gov/niosh/review/public/115/

CURRENT INTELLIGENCE BULLETIN

INTERIM GUIDANCE FOR THE MEDICAL SCREENING OF WORKERS

POTENTIALLY EXPOSED TO ENGINEERED NANOPARTICLES

November 2007

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
Centers for Disease Control and Prevention
National Institute for Occupational Safety and Health

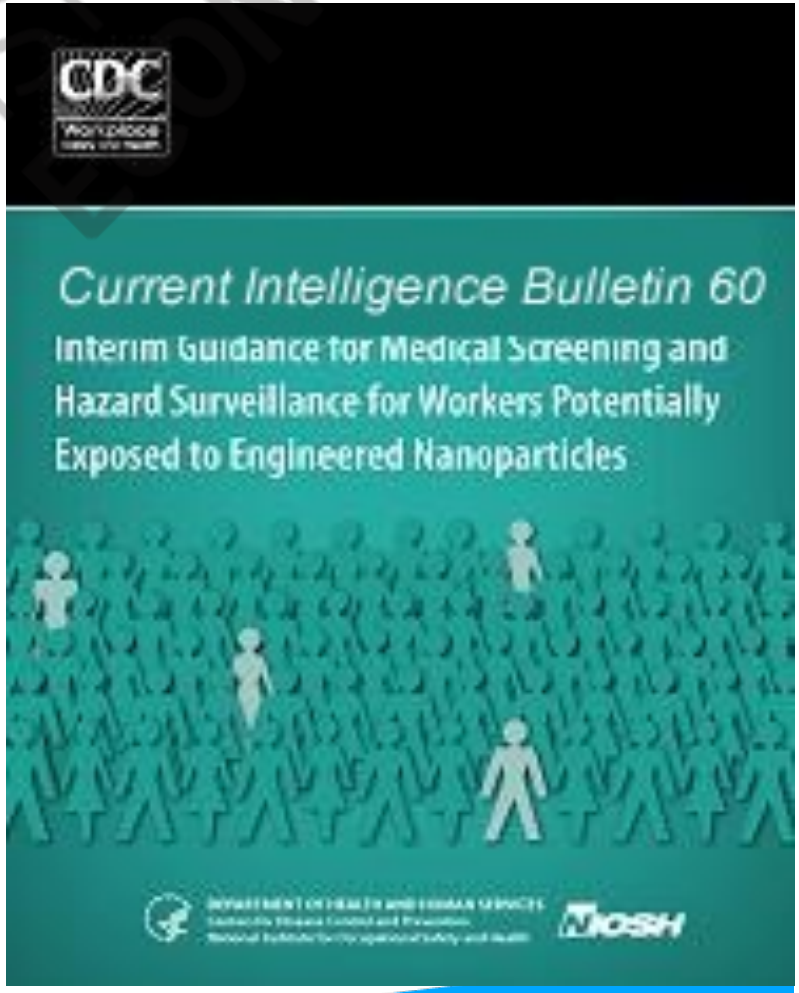
Disclaimer: This information is distributed solely for the purpose of pre-dissemination peer review under applicable information quality guidelines. It has not been formally disseminated by CDC/NIOSH and should not be construed to represent any agency determination or policy.

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Documentos de Referência

Current Intelligence Bulletin 60: Interim Guidance for Medical Screening and Hazard Surveillance for Workers Potentially Exposed to Engineered Nanoparticles

NIOSH Publication No. 2009-116: Fev/2009



FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

DOCUMENTOS DE REFERÊNCIA

- Publicar "Boletim de Inteligência Atual: Saúde - Efeitos da exposição ocupacional à nanoprata".

- Avaliar biomarcadores, toxicidade cardiovascular, e exposição pulmonar a nanoclays e nanotubos de nitreto de boro.

- Revisão completa por pares e das partes interessadas do esboço do "Boletim de Inteligência Atual: Abordagens para o Desenvolvimento de Limites de Exposição Ocupacional ou Bandas para nanomateriais engenheirados".

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

DOCUMENTOS DE REFERÊNCIA

Este documento fornece orientação sobre exposição e opções de controle para proteger os trabalhadores durante o manuseio de nanomateriais. A toxicidade de muitos nanomateriais é atualmente desconhecida, mas pesquisa inicial indica que podem haver preocupações relacionadas à inalação ocupacional. Apenas alguns tipos de NM foram submetidos a extensa avaliação pela NIOSH, por exemplo, dióxido de titânio (TiO2) e nanotubos de carbono (CNTs). Resultados de estudos em animais com TiO2 e outros pouco solúveis, partículas de baixa toxicidade e os tamanhos ultrafinos (nanoescala) apresentaram respostas pulmonares adversas em ratos expostos, incluindo persistente inflamação pulmonar e tumores pulmonares [NIOSH 2011; Oberdörster 2002; Donaldson 2009; Poland et al. 2012]. Respostas toxicológicas semelhantes também foram observadas em ratos e camundongos expostos a CNTs e nanofibras de carbono (CNFs) [NIOSH 2013a]. Devido ao potencial de efeitos adversos para a saúde humana, é importante controlar a exposição do trabalhador e gerenciar os riscos de forma adequada durante todo o ciclo de vida da produção de ENM.

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

NTRC NANOTECHNOLOGY RESEARCH CENTER

Controlling Health Hazards When Working with Nanomaterials: Questions to Ask Before You Start

Here are some questions you should ask yourself before starting work with nanomaterials.

Here are some options you can use to reduce exposures to nanomaterials in the workplace. These options correspond with the questions on the left.

(1) FORM

Have you done a job hazard analysis? What is the physical form of the nanomaterial? How much are you using? Can you reduce exposure to the nanomaterial by changing its form (for example, putting powder into a solution) or reducing the amount you are using?

DRY POWDER
(typically highest potential for exposure)

SUSPENDED IN LIQUID

PHYSICALLY BOUND/ ENCAPSULATED
(typically lowest potential for exposure)

(2) WORK ACTIVITY

How are you using the nanomaterial? Could the work activity cause exposure? Is the likelihood of exposure low or high? Can you change the way you do the activity to reduce the exposure?

Applies to Dry Powder Nanomaterials

- Higher potential for exposure: Dumping bags of powder, bagging or sieving of products
- Lower potential for exposure: Scooping/weighing of product, transporting containers with light surface contamination or closed barrels/bottles/bags

Applies to Nanomaterial Suspended in Liquids

- Higher potential for exposure: Spraying, open top sonication, producing a mist
- Lower potential for exposure: Cleaning up a spill, pipetting small amounts, brushing

Applies to Physically Bound/Encapsulated Nanomaterial

- Higher potential for exposure: Cutting, grinding, sanding, drilling, abrasive blasting, thermal release
- Lower potential for exposure: Manual cutting and sanding, painting with a roller or brush

(3) ENGINEERING CONTROLS

Based on the form and the work activity, what engineering controls will be effective? What are the key design and operational requirements for the control? How does the non-nanomaterial base material or liquid affect exposure?

Applies to Dry Powder Nanomaterials

- Chemical fume hood
- Glove box
- Nanomaterial handling enclosure
- Ventilated bagging or dumping stations
- High-efficiency particulate air (HEPA)-filtered local exhaust ventilation

Applies to Nanomaterial Suspended in Liquids

- Chemical fume hood
- Glove box
- Nanomaterial handling enclosure
- Local exhaust ventilation
- Ventilated spray booth

Applies to Physically Bound/Encapsulated Nanomaterial

- Chemical fume hood
- Glove box
- Local exhaust ventilation
- Downdraft table
- Wet cutting/machining
- Ventilated tool shroud
- Blasting cabinet

(4) ADMINISTRATIVE CONTROLS

Have you considered the role of administrative controls? Have you set up a plan for waste management? Have you considered what to do in case of a spill or how you will maintain equipment?

Applies to All Nanomaterial Forms

- Establish a chemical hygiene plan
- Perform routine housekeeping
- Train workers
- Use signs and labels
- Restrict access to areas where nanomaterials are used
- Handle and dispose of all waste materials (including cleaning materials/gloves) in compliance with all applicable federal, state, and local regulations
- Use sealed/closed bags or containers, and secondary containment
- Label containers, such as "contains nanoscale titanium dioxide"
- Wet wipe or use a HEPA-filtered vacuum
- Do not dry sweep or use compressed air
- Incorporate nanomaterial safety into existing programs such as hazard communication

(5) PERSONAL PROTECTIVE EQUIPMENT

If the measures above do not effectively control the hazard, what personal protective equipment can be used? Have you considered personal protective equipment for the non-nanomaterial base material or liquid?

Applies to All Nanomaterial Forms

- Nitrile or chemical resistant gloves
- Lab coat or coveralls
- Safety glasses, goggles, or face shield
- Respiratory protection when indicated and engineering controls cannot control exposures, and in accordance with federal regulations (29 CFR 1910.134)
- NIOSH guidance on respirators can be found at www.cdc.gov/niosh/topics/respirators/
- Use personal protective equipment during spill cleanups and equipment maintenance

CDC NIOSH Centers for Disease Control and Prevention National Institute for Occupational Safety and Health

Are you interested in learning more about how you can safely work with nanomaterials or want to stay up-to-date on nanotechnology safety? See the NIOSH NTRC website for more information and links to guidance documents: www.cdc.gov/niosh/topics/nanotech/

DHHS (NIOSH) Publication No. 2018-103 | February 2018
https://doi.org/10.26616/NIOSHPUB2018103

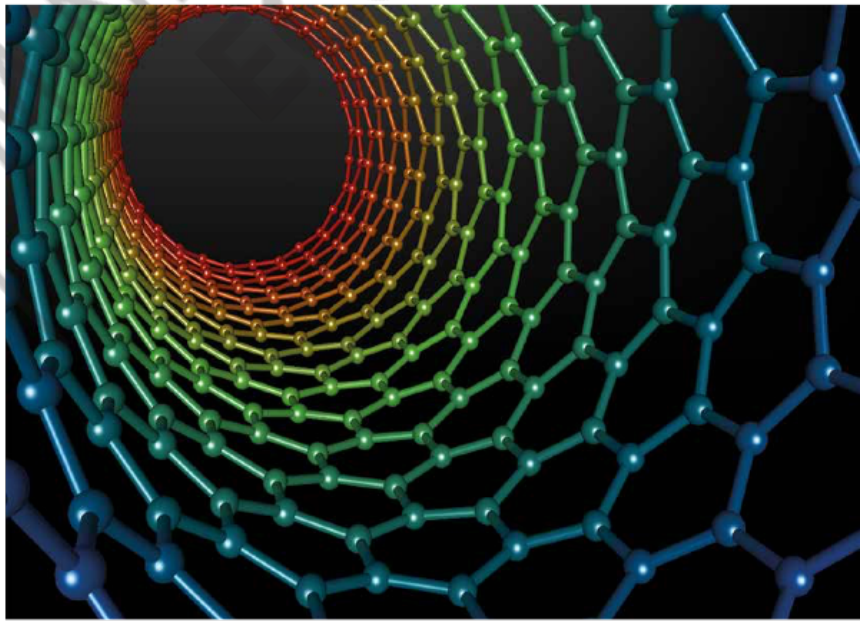
FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

DOCUMENTOS DE REFERÊNCIA

WHO GUIDELINES ON PROTECTING WORKERS FROM POTENTIAL RISKS OF MANUFACTURED NANOMATERIALS

- Essas diretrizes de 2017, são o resultado de sete anos de trabalho de especialistas em todo o mundo, fazem 11 recomendações e chegam a duas conclusões adicionais sobre as avaliações de risco e exposição e as medidas de mitigação de riscos para NMs no local de trabalho:



- Avaliar os riscos à saúde de NMs
- Avaliar a exposição aos NMs
- Controlar a exposição a NMs
- Vigilância de Saúde
- Treinamento e Envolvimento de Trabalhadores

World Health Organization

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

TABLE 2. CLASSIFICATION OF HAZARDOUS PROPERTIES OF NANOMATERIALS (MNMS) THAT HAVE AN EXISTING OECD DOSSIER

MNM	Acute toxicity	Skin corrosion/ irritation	Serious eye damage/eye irritation	Respiratory or skin sensitization	Germ cell mutagenicity	Carcinogenicity	Reproductive toxicity	Specific target organ toxicity (single exposure)	Specific target organ toxicity (repeated exposure)
Fullerene (C_{60})	No[a]	No	No	No	No	No data[b]	No data	No data	No
SWCNT	No	No	No	No	Cat 2B[c] (L)[d]	No data IARC[e] 3	No data	No data	Cat 1 (L)
MWCNT	No	No	Cat 2A (H)[g]	No	Cat 2 (H)	MWCNT–7: Cat 2 (M)[f], IARC 2B Other MWCNTs: IARC 3	No	No data	Cat 1 (M)
AgNP	No	No	No	Cat 1B (M)	No	No data	No	No data	Cat 1 inhalation (H) Cat 2 oral (H)
AuNP	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	Cat 1 inhalation (H)
SiO_2	No	No	No	No	No	No data	No	No data	Cat 2 inhalation (H)
TiO_2	No	No	No	No	No	No data; IARC 2B	Cat 2 (L)	No data	Cat 1 inhalation (H)
CeO_2	No	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	Cat 1 inhalation (M)
Dendrimer	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data
Nanoclay	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data
ZnO	No	No	No	No data	No	No data	No	No data	Cat 1 inhalation (M)

AgNP: silver nanoparticles; AuNP: gold nanoparticles; CeO_2: cerium dioxide; MWCNT: multi-walled carbon nanotubes; SiO_2: silicon dioxide; SWCNT: single-walled carbon nanotubes; TiO_2: titanium dioxide; ZnO: zinc oxide.

[a] No: no hazard class assigned based on data.

[b] No data: no studies available in OECD dossier.

[c] GHS categories: Cat 1 usually implies serious and/or irreversible damage; Cat 2 milder or reversible damage. Within a category A implies more serious and B milder damage.

[d] L: low level of evidence.

[e] IARC refers to the International Agency for Research on Cancer categories of confidence in carcinogenicity: IARC Cat 2B = possibly carcinogenic; IARC Cat 3 = not enough evidence to draw conclusion.

[f] M: moderate level of evidence.

[g] H: high level of evidence.

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

WHO guidelines on protecting workers from potential risks of manufactured nanomaterials: recommendations

World Health Organization

Apply best practices

Involve workers in all phases of risk assessment and control

Train and educate workers

Assess health hazards

Assign hazard classes according to the globally harmonized system

Update safety data sheets with nano information

Use available classification for manufactured nanomaterials in the same group

Assess exposure

Assess workers' exposure

Assess if exposure exceeds occupational exposure limit value

Apply step-wise approach if no occupational exposure limit available

Control exposure

Prevent inhalation of manufactured nanomaterials

Apply hierarchy of controls

Focus on cleaning tasks, collecting material from reaction vessels and feeding manufactured nanomaterials into the production process

Use engineering controls or respiratory protection when engineering controls not available

Implement the highest level of control when no toxicological information available

Prevent dermal exposure

Use control banding if no assessment and measurement possible

Link to the guidelines: http://www.who.int/occupational_health/publications/manufactured-nanomaterials/en/

FUNDAÇÃO CENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Continuing to Protect the NANOTECHNOLOGY WORKFORCE:

NIOSH NANOTECHNOLOGY RESEARCH PLAN FOR 2018 – 2025

CDC NIOSH
Centers for Disease Control and Prevention
National Institute for Occupational Safety and Health

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Summary of Proposed NIOSH Nanotechnology Research Projects, 2018–2021 (some projects began prior to 2017)

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

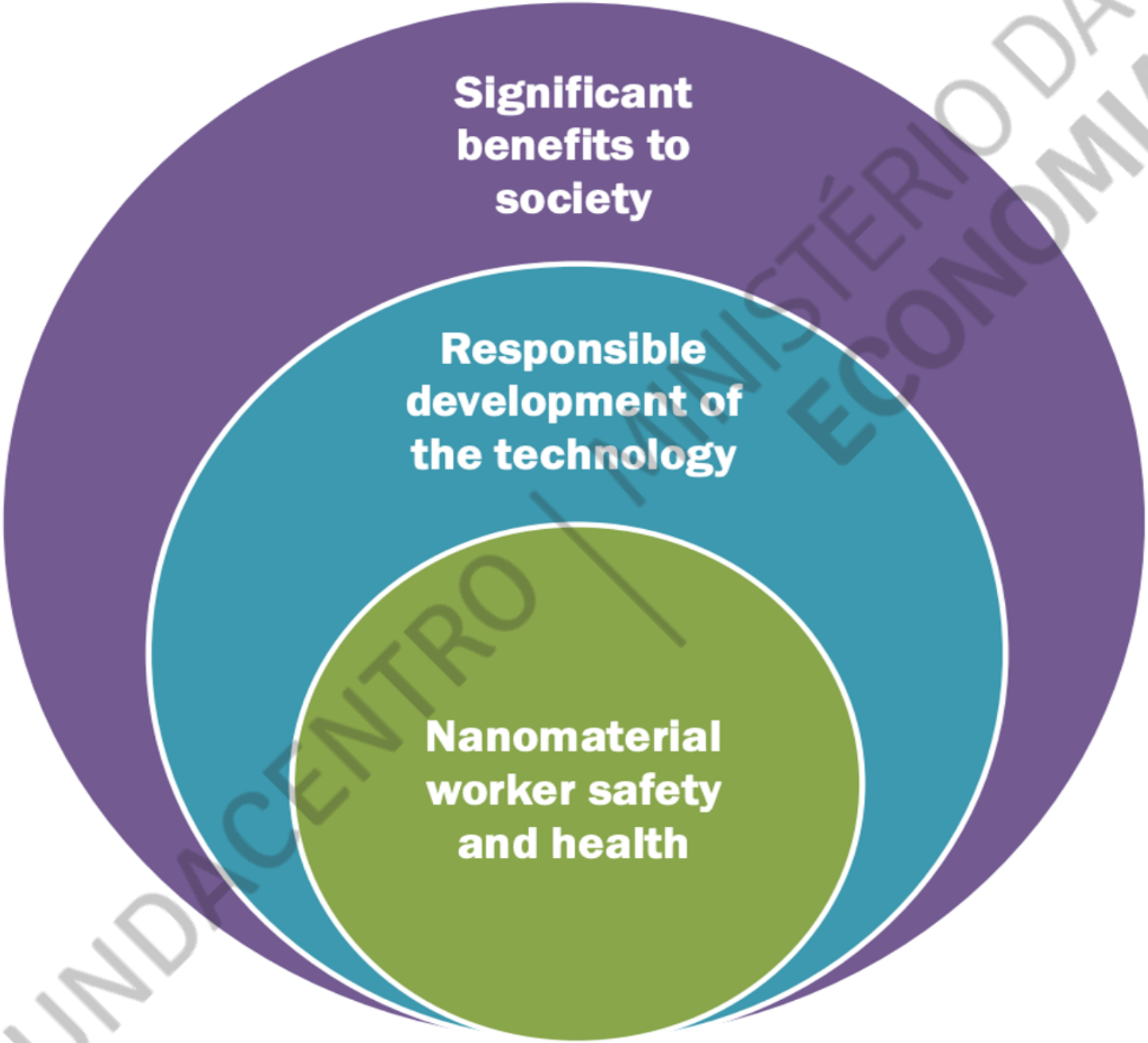
Critical Research Area	Projects
Toxicity and Internal Dose	• Continue evaluation of long-term fibrogenic and carcinogenic potential of carbon nanotubes and carbon nanofibers. • Continue evaluation of immune and cardiovascular responses to pulmonary exposure to CNT, TiO_2, and/or nanosilver. • Continue with identification of biomarkers of response to ENMs. • Develop predictive algorithms for relationships between nanoparticle properties and bioactivity. • Determine the relevance of in vitro and in vivo screening tests. • Evaluate the pulmonary and systemic effects of graphene and nanocellulose. • Evaluate the pulmonary effects of boron nitride nanotubes and metal oxides, including cerium oxide and copper oxide. • Evaluate the toxicity of nanoclay composites and copper-treated lumber dust.
Measurement Methods	• Utilize reference materials and technically sound protocols to improve measurement quality. • Develop techniques to characterize nanoparticles, using advanced microscopy methods. • Assist with round-robin evaluations of ENM reference materials.
Exposure Assessment	• Continue evaluation of workplace exposures to emerging, second-generation, and third-generation ENMs and their potential routes of exposure. • Continue evaluation of size, concentration, and morphology of ENMs emitted by various processes. • Evaluate exposure potential from silver nanoparticles in sprays. • Expand field team efforts into advanced manufacturing, including 3D printing.

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Critical Research Area	Projects
Epidemiology and Surveillance	• Analyze biomarker samples from cross-sectional epidemiologic study of carbon nanotube and nanofiber workers. • Analyze data (medical and biomarker with exposure) from cross-sectional epidemiologic study of carbon nanotube and nanofiber workers. • Determine strategy for identifying the next nanomaterial for an epidemiologic study. • Assess feasibility of epidemiologic study of health outcomes among workers exposed to nanomaterials other than carbonaceous nanomaterials.
Risk Assessment	• Develop a comprehensive database of nanotoxicology studies, including dose-response data, physicochemical properties, and experimental factors. • Continue investigating nanomaterial hazard and risk, with consideration of physicochemical properties and biological mode of action. • Perform further comparative analyses of nanomaterials and benchmark materials, and develop hazard potency categories for a broad range of nanoscale and microscale particles. • Contribute to the development and evaluation of dosimetry models and methods to assess internal dose of nanomaterials in workers. • Conduct risk evaluations and contribute to the development of recommended exposure limits for specific nanomaterials or nanomaterial groups.

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA



FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Figure 1. The core of responsible development of nanotechnology.

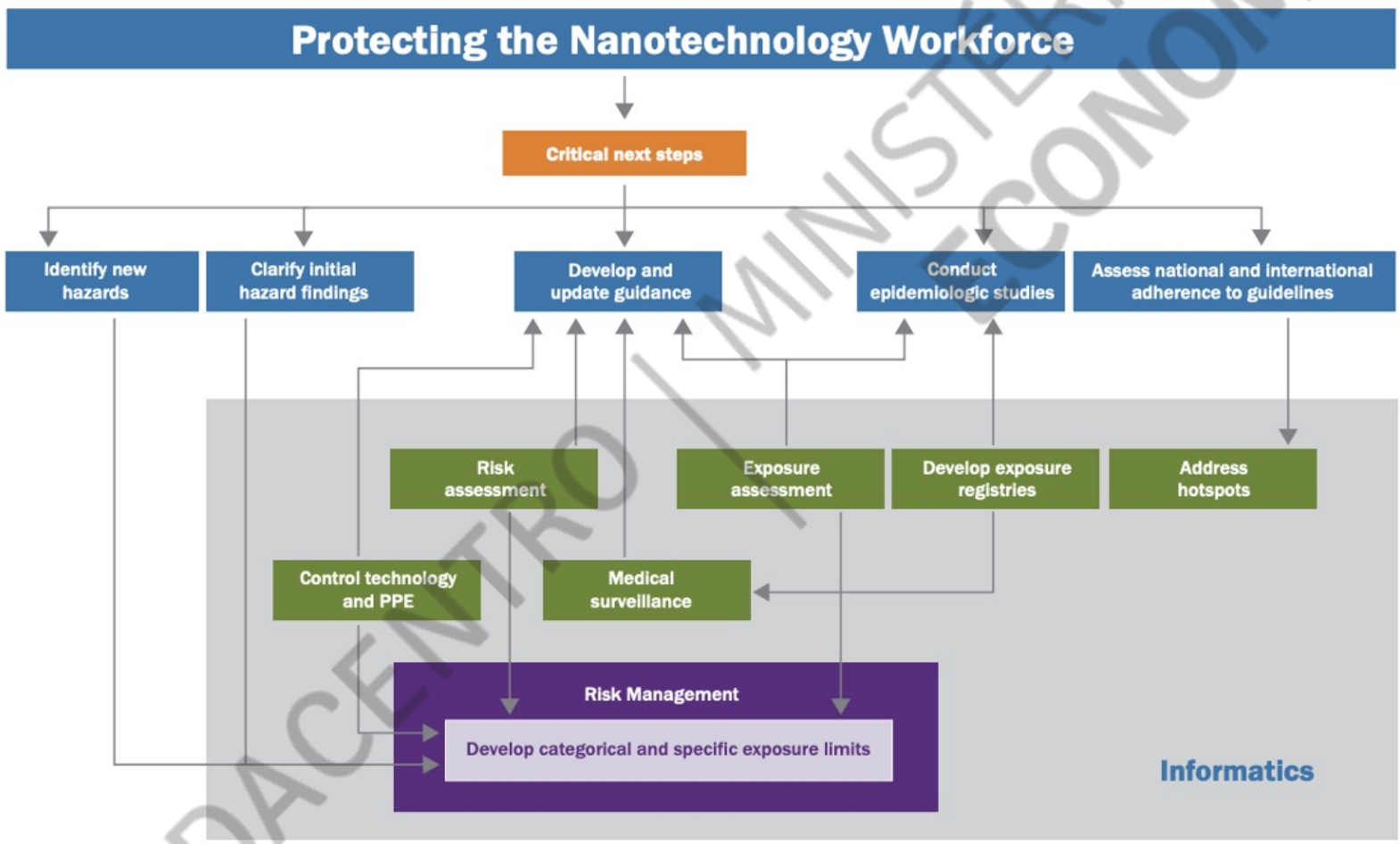


Figure 19. Focus of NIOSH nanomaterial research, 2018–2025.

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Documentos de Referência

INTERIM GUIDANCE FOR THE MEDICAL SCREENING OF WORKERS POTENTIALLY EXPOSED TO ENGINEERED NANOPARTICLES - NIOSH

"Atualmente não existem comprovações científicas e médicas suficientes para recomendar o screening médico <u>específico</u> de trabalhadores potencialmente expostos a nanopartículas engenheiradas."

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Documentos de Referência

INTERIM GUIDANCE FOR THE MEDICAL SCREENING OF WORKERS POTENTIALLY EXPOSED TO ENGINEERED NANOPARTICLES - NIOSH

Entretanto, a falta de evidências sobre recomendações para triagem médica específica não exclui a sua consideração pelos empregadores interessados em tomar precauções além das medidas padrão de higiene industrial.

Se as nanopartículas são compostas de químicos ou material em grande quantidade para os quais existem recomendações de screening médico, estas devem ser também aplicadas as nanopartículas.

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Documentos de Referência

INTERIM GUIDANCE FOR THE MEDICAL SCREENING OF WORKERS POTENTIALLY EXPOSED TO ENGINEERED NANOPARTICLES - NIOSH

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Avaliação da toxicidade potencial das nanopartículas engenheiradas ainda está indefinida.

Esta evidência suscita preocupação e sugere que profissionais de saúde e segurança devam considerar a abordagem do princípio da precaução, como a implementação de um programa de gestão de risco.

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Documentos de Referência

- A pesquisa é necessária para avaliar vários candidatos a marcadores biológicos que poderão, finalmente, ser usados no "screening" médico, incluindo marcadores moleculares.

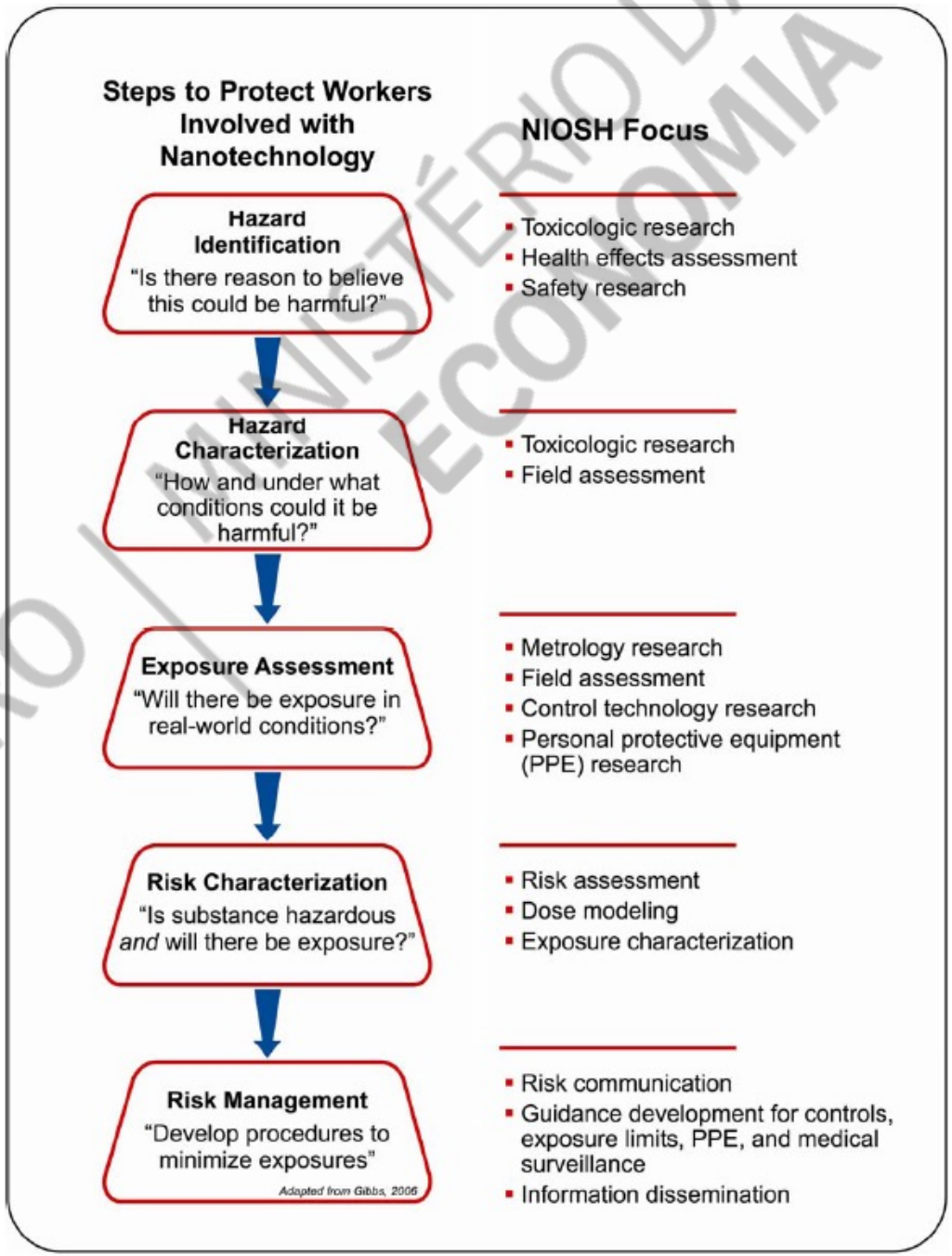
- Esta pesquisa é também necessária para avaliar sensibilidade, especificidade e valor preditivo dos biomarcadores e testes clínicos que devem ser desenvolvidos e usados no rastreio da saúde dos trabalhadores.

- Determinar o valor preditivo positivo suficiente de uma modalidade de rastreio para detectar efeitos adversos à saúde o mais precoce possível no curso da doença para permitir a prevenção secundária, é um fator importante quando se trata de esforços para o "screening" médico.

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Documentos de Referência

Passos para proteção de trabalhadores envolvidos com Nanoteconologia



FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Considerações Finais

- O desafio para os profissionais da saúde ocupacional é o de impedir o desenvolvimento de doença em trabalhadores que manuseiam esses nanomateriais apesar da falta de informações toxicológicas, consenso de normas de exposição, metodologias de amostragem do ar e protocolos de monitorização médica.

57

- Neste momento, é pouco provável que a maioria dos empregadores tenha a capacidade ou vontade de criar um programa de vigilância médica abrangente, portanto, na prática, não é provável que a vigilância médica figure nos programas de medicina ocupacional para nanopartículas num curto prazo.

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Considerações Finais

- Se tudo isso falhar e se a doença ocupacional se manifestar, o próximo objetivo da medicina ocupacional é curar os trabalhadores. A solução pode ser a remoção do trabalhador de futuras exposições através de transferência (mas isto pode não limitar a progressão da doença) ou através de algum tipo de tratamento.

58

- Tal como a descoberta e comercialização de materiais em nanoescala expande, profissionais da saúde ocupacional, como médicos e higienistas industriais serão obrigados a desenvolver avaliação de risco, controle de exposição e estratégias de monitorização da saúde sem a usual "caixa de ferramentas".

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Considerações Finais

- A revolução tecnológica emergente é outro grande passo na revolução industrial que tem decorrido há mais de 200 anos. Tal como aconteceu em períodos anteriores, existirão conseqüências provavelmente antecipáveis e também imprevisíveis, tanto boas quanto más, das novas tecnologias.

59

- A meta deverá ser antecipar e mitigar conseqüências adversas antes que pessoas sejam lesadas ou o meio ambiente seja contaminado. Se a história serve de referência, esta será uma tarefa muito difícil.

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

FUNDACENTRO | MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Muito Obrigada!

Fátima Viegas
Médica do Trabalho
maria.viegas@fundacentro.gov.br