

Nanomateriais manufacturados – um risco para a saúde dos trabalhadores?

Henriqueta Louro, Maria João Silva

Grupo de Toxicologia Genética, Unidade de Investigação e Desenvolvimento, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa

Introdução

Existem diversas definições de nanomateriais manufacturados (NM) embora, de um modo geral, estes sejam definidos como materiais fabricados deliberadamente e que contêm partículas com pelo menos uma dimensão externa na gama de tamanhos compreendida entre 1 e 100 nanómetros (Comissão Europeia, 2011). Esta pequena dimensão confere-lhes propriedades físicas, químicas e biológicas que podem diferir bastante das propriedades dos materiais com a mesma composição química mas utilizados numa escala não manométrica (p.ex., pós finos). São as propriedades mecânicas, óticas, elétricas e magnéticas inerentes aos materiais na escala “nano” que os tornam particularmente vantajosos e atrativos para as mais diversas aplicações industriais e biomédicas. A título de exemplo, menciona-se a utilização crescente de NM em produtos de cosmética e higiene pessoal (p.ex., dióxido de titânio em protetores solares e cremes), têxteis e calçado (p.ex., NM de prata), produtos e equipamentos desportivos (p. ex., nanotubos de carbono em raquetes e tacos de golf), construção civil (p. ex., dióxido de titânio em tintas e revestimentos), componentes de veículos automóveis e eletrónica (p.ex., nanotubos de carbono).

Contudo, a enorme expansão que tem vindo a acontecer ao nível da síntese, produção industrial e utilização de NM contrasta com uma ainda insuficiente avaliação de risco para a saúde humana e para o ambiente. Com efeito, o conceito já proposto em 1990, de que a resposta exacerbada das células pulmonares à inalação de partículas com diâmetro inferior a 100 nm, as nanopartículas (NP), era dependente da pequena dimensão das partículas foi sendo progressivamente suportado pelos resultados de outros estudos, tendo-se evidenciado duas características fundamentais dos NM - a dimensão das partículas que os constituem e o seu comportamento dinâmico (formação de aglomerados ou de agregados) - que condicionam a sua toxicidade (Maynard *et al.*, 2011).

Uma das principais preocupações relativamente aos efeitos adversos dos NM para a saúde humana é o seu potencial efeito carcinogénico. Este foi primeiramente sugerido pela analogia entre algumas NP insolúveis e os efeitos de partículas e/ou fibras inaláveis já conhecidas (p.ex., sílica e asbestos) e consubstanciado pelos resultados de alguns estudos

experimentais em animais de laboratório expostos, por exemplo, a NM de dióxido de titânio (TiO_2 ; IARC, 2010) ou a nanotubos de carbono (NTC; NIOSH, 2013) (Figura 1).

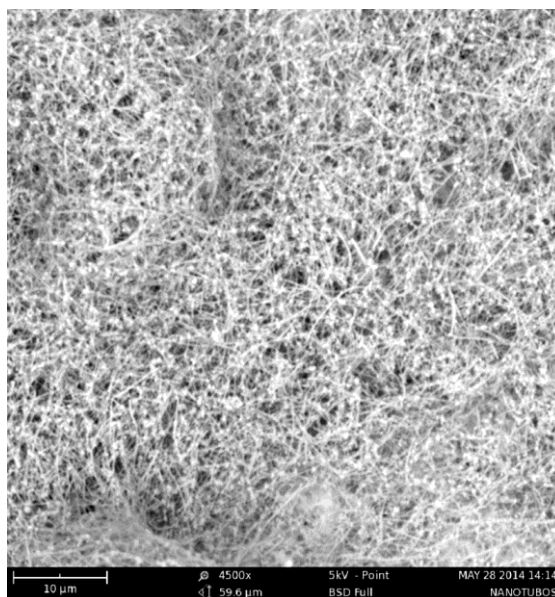


Figura 1: Microfotografia de microscopia eletrônica de varrimento de amostra de nanotubos de carbono de parede múltipla (NM-401, Joint Research Center Repository). A estrutura fibrosa de alguns NM, semelhante a asbestos, sugere a possibilidade de um mecanismo de patogenicidade comparável ao dos asbestos (crédito: Mariana Pinhão, INSA e Luis Spencer, Paralab).

Exposição humana a nanomateriais manufacturados em contexto ocupacional

A preocupação com a saúde e segurança dos trabalhadores é um pilar do desenvolvimento responsável de uma tecnologia emergente, pois os trabalhadores são os primeiros cidadãos a serem expostos aos produtos da tecnologia e é no local de trabalho que surge a primeira oportunidade de desenvolver e implementar um conjunto de boas práticas laborais.

A *European Agency for Safety and Health at Work* (EU-OSHA), referiu a exposição a NP como o risco emergente mais premente no contexto da saúde ocupacional (EU-OSHA, 2009). A Agência estimou que entre 300.000 a 400.000 postos de trabalho lidavam já diretamente com as nanotecnologias, sendo que 75% dos locais de trabalho onde se produziam ou manuseavam NM eram pequenas e médias empresas (EU-OSHA, 2012). Nesse relatório consideraram-se como principais fontes de exposição ocupacional quer o próprio processo produtivo de NM quer os processos subsequentes de limpeza e reparação de equipamentos (EU-OSHA, 2009). Por esse motivo, deverá investigar-se a possibilidade de exposição ocupacional ao longo de todo o ciclo de vida dos NM, bem como as suas implicações para a saúde dos trabalhadores (Figura 2). As vias de exposição ocupacional identificadas como mais relevantes

são a via inalatória (pós e aerossóis) e a via transdérmica, não se podendo, contudo, excluir outras vias (Handy; Shawn, 2007).

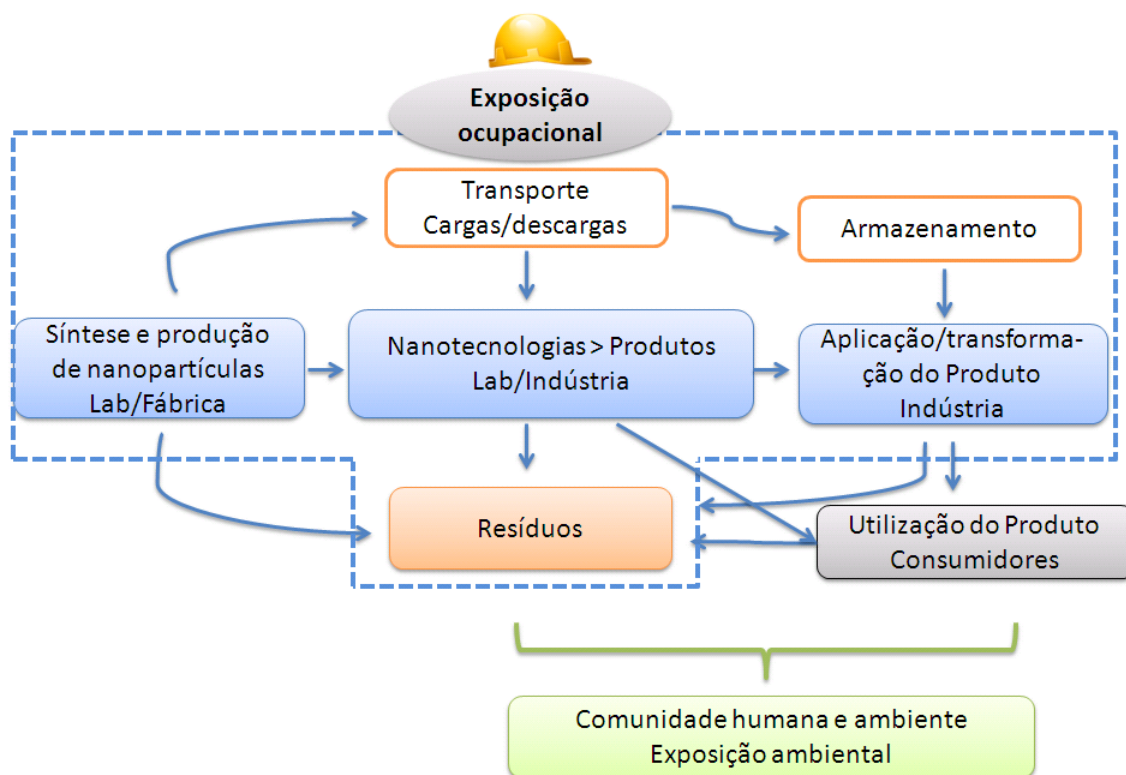


Figura 2: Possíveis fontes de exposição ocupacional a NM, com base nas aplicações atuais e futuras.

Existem alguns estudos, baseados em medições realizadas nos locais de trabalho, que indicam a existência de exposição efetiva de trabalhadores a, por exemplo, NTC (Bello *et al.*, 2009; 2008; Han *et al.*, 2008; Lee *et al.*, 2010; Tsai *et al.*, 2009). Por outro lado, verificou-se também que a formação de aerossóis respiráveis na manipulação de material não refinado era reduzida e que a exposição transdérmica a NTC podia ser minimizada através da utilização de luvas (Maynard *et al.*, 2004). Relativamente à exposição ocupacional a TiO_2 , outro NM com ampla utilização industrial, foi estimado nos EUA que entre 1981-83 cerca de 2,7 milhões de trabalhadores se encontravam expostos por via inalatória (IARC, 2010). Em Portugal, que se conhece, não existem dados disponíveis sobre exposição ocupacional a NM. O consórcio português PToNANO (www.ptonano.pt) - constituído pelo Instituto da Soldadura e Qualidade, o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), o Instituto Português da Qualidade e a Direção Geral da Saúde - tem vindo a desenvolver esforços para identificar laboratórios e indústrias associados à síntese, produção ou utilização de NM ao nível nacional. O PToNANO lançou recentemente um inquérito nacional para a caracterização da situação atual da nanotecnologia em Portugal, no contexto da sua participação no projecto Europeu NANoREG “A common European approach to the regulatory testing of nanomaterials” (www.nanoreg.eu).

Este projeto tem por objetivo contribuir para a regulação dos NM baseada na evidência científica, envolvendo todos os interlocutores da área dos NM (Reguladores, Indústria e Ciência).

No que diz respeito à avaliação da exposição a NP em ambiente ocupacional, têm sido utilizados vários modelos de exposição para permitir o cálculo da concentração de NP no ar inspirado. Contudo, a informação obtida em estudos de modelação é limitada e torna-se imperativo a validação e implementação de métodos de medição e monitorização por forma a controlar as concentrações de NP no ar, quer na indústria quer nos laboratórios de investigação. Para além disso, importa também avaliar qual a eficiência dos filtros e das máscaras de proteção relativamente a NP. Não existe ainda um consenso sobre a métrica mais apropriada para descrever a exposição sendo preferível utilizar uma abordagem multi-métrica, incluindo a concentração em termos de área superficial e número de partículas bem como outras propriedades tais como a forma, composição e biocompatibilidade.

Presentemente, não existem equipamentos comercializados que reúnam todas as características requeridas para uma medição fidedigna da concentração de NP no ambiente de trabalho, sendo que os aparelhos de monitorização já existentes dão informação limitada e são bastante dispendiosos. Porém, estão a ser desenvolvidos esforços por parte de investigadores e indústria no sentido de desenvolver um aparelho portátil para medição de NP no ambiente de trabalho (p.ex. no âmbito do projeto *Nanodevice*), permitindo a monitorização da concentração de NP e, em função disso, a manutenção de um ambiente seguro para os trabalhadores.

Potenciais efeitos adversos decorrentes da exposição ocupacional a nanomateriais

A inalação dos NM conduz à sua deposição nas vias respiratórias (revisto em Andujar et al., 2011) podendo ser responsável por efeitos nocivos ao nível do trato respiratório. Para além dos efeitos locais, a sua reduzida dimensão facilita a sua translocação, podendo atingir outros órgãos e tecidos. A via transdérmica poderá também ser importante (Becker et al., 2011) em termos ocupacionais. No entanto, a capacidade dos NM penetrarem (ou não) na pele permanece ainda por esclarecer, sendo dependente de múltiplas variáveis inerentes ao NM em si e às condições de exposição e de integridade da pele. Considerando todos estes aspectos, os pareceres emitidos pelo *Scientific Committee on emerging and Newly Identified Health Risks* (SCENIHR) e pela UE destacam as NP livres e os NM de baixa solubilidade como uma preocupação prioritária no contexto do risco humano e ambiental.

Não existem, até à data, dados de estudos epidemiológicos ou de biomonitorização que apontem para efeitos adversos dos NTC para o Homem (Becker *et al.*, 2011). Na ausência de dados epidemiológicos, a análise de risco tem-se baseado em dados provenientes de estudos de genotoxicidade e imunotoxicidade, em células e em animais. A NIOSH considerou que muitos desses estudos sugeriam efeitos nocivos dos NTC, tais como inflamação, granulomas e fibrose

pulmonar que poderiam ser relevantes para o homem. Assim, considerou prudente realizar vigilância médica dos trabalhadores expostos a NTC para a deteção precoce de efeitos pulmonares adversos, particularmente em indivíduos suscetíveis, tais como os portadores de problemas alérgicos (Park *et al.*, 2009). A NIOSH recomenda que a exposição a NTC e nanofibras de carbono seja mantida abaixo dos limites recomendados de exposição de $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de carbono respirável, considerando um tempo médio ponderado (TWA) de 8 h.

No que diz respeito ao TiO_2 , os vários estudos epidemiológicos já realizados sobre a exposição dos trabalhadores e da população (englobando sobretudo a exposição à forma não nanométrica) não evidenciaram um risco acrescido de mortalidade ou morbidade por cancro do pulmão (NIOSH, 2011). Para além disso, a NIOSH concluiu, com base nos estudos publicados *in vitro* e *in vivo*, que este NM não será um carcinogéneo direto, mas atuará antes através de um mecanismo de genotoxicidade secundária relacionado com a dimensão e área superficial das partículas. Baseando-se num estudo de inflamação crónica em animais, a NIOSH considerou o TiO_2 na forma nanométrica como um potencial carcinogéneo ocupacional. Em consequência, recomendou limites de exposição de $0.3 \text{ mg}/\text{m}^3$ de ar relativamente às formas nano, enquanto a forma convencional ($>100\text{nm}$) tem por limite $2.4 \text{ mg}/\text{m}^3$ (NIOSH, 2011). A recomendação da NIOSH representa níveis que, ao longo de uma vida de trabalho, se espera que reduzam o risco de cancro do pulmão para menos de 1 em 1000 (NIOSH, 2011). Por sua vez, os limites de exposição já definidos em vários países variam entre $3\text{-}15 \text{ mg}/\text{m}^3$ (IARC, 2010). O limite de exposição em Portugal para esta substância é de $10 \text{ mg}/\text{m}^3$ de ar, considerando um TWA de 8 h (IARC, 2010).

Necessidades de Investigação em Segurança dos nanomateriais

Vários aspetos relacionados com a potencial exposição ocupacional a NM necessitam investigação mais aprofundada, com vista à proteção da saúde dos trabalhadores. Essas lacunas dizem respeito, designadamente, ao conhecimento limitado sobre a exposição, dificuldade de rastreabilidade ao longo do ciclo de vida dos NM, inexistência de limites de exposição bem definidos para fundamentar as decisões em termos de saúde ocupacional e insuficiente conhecimento científico sobre qual, ou quais, as propriedades dos NM que serão determinantes para a sua toxicidade, inviabilizando a síntese dirigida de NM mais seguros.

Nesse sentido, têm sido desenvolvidos esforços internacionais de que é exemplo a Ação Concertada Europeia “NANOGENOTOX- Safety Evaluation of Manufactured Nanomaterials by Characterisation of their Potential Genotoxic Hazard” (<http://www.nanogenotox.eu/>) e o projeto Europeu NANoREG, nos quais o INSA tem participado. O NANOGENOTOX gerou dados fundamentais para a investigação em nanosegurança através de uma colaboração multidisciplinar essencial para garantir uma adequada caracterização físico-química dos NM e a caracterização dos seus efeitos biológicos. Os resultados globais do projeto demonstraram que é

possível utilizar as metodologias convencionais para avaliação da genotoxicidade dos NM, com as devidas adaptações para considerar as características físico-químicas específicas dos NM (Tavares *et al.*, 2014; Louro *et al.*, 2014). No entanto, no caso particular destes materiais, o valor preditivo desses testes para a situação *in vivo* e para a carcinogenicidade humana ainda não está completamente validado, sendo necessário prosseguir a investigação. Para além disso, devem ser desenvolvidos estudos epidemiológicos sobre a inter-relação da exposição e efeitos na saúde dos trabalhadores (The Royal Society & the Royal Academy of Engineering, 2004).

Enquanto o conhecimento atual não for suficientemente sólido para permitir uma regulação da produção e aplicação das variadas classes de nanomateriais totalmente baseada na evidência científica, a adoção do princípio da precaução pode, em simultâneo, permitir a inovação, reduzindo os potenciais efeitos nocivos decorrentes da exposição ocupacional a NP e NM. Com efeito, este princípio pretende reduzir o perigo antes de se vir a provar cabalmente que ele existe de facto, tendo em conta os custos e benefícios da ação comparativamente aos danos. Na prática, a aplicação do princípio da precaução implica a implementação de medidas de prevenção baseadas na redução da exposição humana, ao longo de todas as fases do ciclo de vida do NM, tendo em conta as vias de exposição de maior preocupação e incluindo, necessariamente, planos de emergência em caso de acidente.

Referências:

ANDUJAR, P.; LANONE, S.; BROCHARD, P.; BOCZKOWSKI, J. Respiratory effects of manufactured nanoparticles. *Revue des Maladies Respiratoires*. 28 (2011) e66-75.

BECKER, H.; HERZBERG, F.; SCHULTE, A.; KOLOSSA-GEHRING, M. - The carcinogenic potential of nanomaterials, their release from products and options for regulating them. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 214 (2011) 231– 238.

BELLO, D.; WARDLE, B.; YAMAMOTO, N.; DEVILLORIA, R.G.; GARCIA, E.; HART, A.; AHN, K.; ELLENBECKER, M.; HALLOCK, M. - Exposure to nanoscale particles and fibers during machining of hybrid advanced composites containing carbon nanotubes. *Journal of Nanoparticle Research*. 11:1(2009) 231. DOI: 10.1007/s11051-008-9499-4.

COMISSÃO EUROPEIA – Recomendação da Comissão de 18 de Outubro de 2011 sobre a definição de nanomaterial (2011/696/UE). *Jornal Oficial da União Europeia*. L 275/38 (20-10-2011). Bruxelas, 2011.

EU-OSHA- EUROPEAN AGENCY FOR SAFETY AND HEALTH AT WORK. - The risks of the very small. News release. (Jun 20, 2012). Disponível em https://osha.europa.eu/en/press/press-releases/risks_of_very_small.

EU-OSHA- EUROPEAN AGENCY FOR SAFETY AND HEALTH AT WORK. Expert forecast on emerging chemical risks related to occupational safety and health. *European risk observatory report*, 2009.

HAN, J.H.; LEE, E.J.; LEE, J.H.; SO, K.P.; LEE, Y.H.; BAE, G.N.; LEE, S.B.; JI J.H.; CHO, M.H.; YU, I.J. - Monitoring multiwalled carbon nanotube exposure in carbon nanotube research facility. *Inhalation Toxicology*. 20 (2008) 741-749.

HANDY, R.D.; SHAWN, B.J. - Toxic effects of nanoparticles and nanomaterials: Implications for public health, risk assessment and the public perception of nanotechnology. *Health, Risk & Society*. 9: 2 (2007) 125-144.

IARC- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans- Volume 93: Carbon Black, Titanium Dioxide and Talc. Lyon: World Health Organization, 2010.

JRC, JOINT RESEARCH CENTER. Safety Issues and Regulatory Challenges of Nanomaterials 2013. JRC Technical Reports.

LEE, J.H.; LEE, S.B.; BAE, G.N.; JEON, K.S.; YOON, J.U.; JI, J.H.; SUNG, J.H.; LEE, B.G.; YANG, J.S.; KIM, H.Y.; KANG, C.S.; YU, I.J. - Exposure assessment of carbon nanotube manufacturing workplaces. *Inhalation Toxicology*. 22 (2010) 369-381.

LOURO, H.; TAVARES, A.; VITAL, N.; COSTA, P.M.; ALVERCA, E.; ZWART, E.; DE JONG, W.H.; FESSARD, V.; LAVINHA, J.; SILVA, M.J. Integrated approach to the in vivo genotoxic effects of a titanium dioxide nanomaterial using LacZ plasmid-based transgenic mice. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2014. 55 (6), 500–509.

MAYNARD, A. D., P. A. BARON, M. FOLEY, A. A. SHVEDOVA, E. R. KISIN & V. CASTRANOVA - Exposure to carbon nanotube material: aerosol release during the handling of unrefined single-walled carbon nanotube material. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*. 67 (2004) 87-107.

MAYNARD, A. D.; WARHEIT, D. B.; PHILBERT, M. A. - The new toxicology of sophisticated materials: nanotoxicology and beyond. *Toxicological Sciences*. 120: Suppl 1, (2011) S109-29.

NIOSH - NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH - Current Intelligence Bulletin 63: Occupational Exposure to Titanium Dioxide. Publication No. 2011–160. Ohio: Centers for Disease Control and Prevention National. Institute for Occupational Safety and Health. Department of Health and Human Services, 2011.

NIOSH - NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH. - Current Intelligence Bulletin 65: Occupational Exposure to Carbon Nanotubes and Nanofibers. Publication No. 2013–145. Ohio: Centers for Disease Control and Prevention National. Institute for Occupational Safety and Health. Department of Health and Human Services, 2013.

PARK, E.J.; CHO, W.S.; JEONG, J.; YI J.; CHOI, K.; PARK, K. Pro-inflammatory and potential allergic responses resulting from B cell activation in mice treated with multi-walled carbon nanotubes by intratracheal instillation. *Toxicology*. 259 (2009) 113-121.

TAVARES, A.; LOURO, H.; ANTUNES, S.; QUARRE, S.; SIMAR, S.; DE TEMMERMAN, P.-J.; VERLEYSEN, E.; MAST, J.; JENSEN, K.A.; NORPPA, H.; NESSLANY, F.; SILVA, M.J. - Genotoxicity evaluation of nanosized titanium dioxide, synthetic amorphous silica and multi-walled carbon nanotubes in human lymphocytes. *Toxicology In vitro*. (2013). *In press*. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tiv.2013.06.009>.

THE ROYAL SOCIETY & THE ROYAL ACADEMY OF ENGINEERING - Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties. 2004. Disponível em: <http://www.occup-med.com/content/pdf/1745-6673-6-7.pdf>.

TSAI, S.J.; HOFMANN, M.; HALLOCK, M.; ADA, E.; KONG, J.; ELLENBECKER, M. - Characterization and evaluation of nanoparticle release during the synthesis of single-walled

and multiwalled carbon nanotubes by chemical vapor deposition. *Environmental Science & Technology*. 43 (2009) 6017-6023.