

## Genotoxicidade das nanoestruturas aplicadas em saúde: uma revisão integrativa

Genotoxicity of nanostructures applied in health: an integrative review

Genotoxicidad de nanoestructuras aplicadas en salud: una revisión integradora

Josimar Elpídio de Brito<sup>1\*</sup>, Caroline Nogueira Paranhos<sup>1</sup>, Deuzuita dos Santos Freitas Viana<sup>1</sup>, Joedson Lima Nunes<sup>1</sup>, Luiz Claudio Garabeli Cavalli<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** A respectiva revisão tem como objetivo analisar a genotoxicidade das nanoestruturas aplicadas em saúde, visto que, embora esses materiais sejam amplamente utilizados em escalas industriais e comerciais no ramo medicinal, os potenciais riscos à saúde associados à exposição a eles, ainda precisam ser compreendidos. **Métodos:** A metodologia utilizada trata-se de uma revisão de literatura com abordagem descritiva e informativa nos quais os processos de delineamento se deram pela busca na literatura científica publicada nos últimos cinco anos nas bases de dados PubMed, LILACS e SciELO, por meio dos descritores (genotoxicity AND nanostructures AND health) e aplicação de quatro filtros de seleção. **Resultados:** As análises mostraram que direta ou indiretamente a maioria dos materiais abordados nos estudos apresentou efeito genotóxico em maior ou menor intensidade correlacionados às características ou as concentrações utilizadas. **Considerações finais:** Realização de estudos de genotoxicidade dos nanomateriais para identificar seu dano potencial é imensamente importante. No entanto, os estudos revisados sobre a genotoxicidade de nanomateriais não apresentam uma homogeneidade significativa. Com isso, gera uma insegurança sobre a diversidade de testes para se chegar às conclusões aceitáveis.

**Palavras-chave:** Nanomateriais, Genotoxicidade, Saúde.

### ABSTRACT

**Objective:** The respective review aims to analyze the genotoxicity of nanostructures applied to health, since, although these materials are widely used in industrial and commercial scales in the medical field, the potential health risks associated with exposure to them, still need to be understood. **Methods:** The methodology used is a literature review with a descriptive and informative approach in which the design processes took place by searching the scientific literature published in the last five years in the PubMed, LILACS and SciELO databases, through the descriptors (genotoxicity AND nanostructures AND health) and application of four selection filters. **Results:** The analyzes showed that directly or indirectly most of the materials covered in the studies had a genotoxic effect to a greater or lesser extent correlated with the characteristics or concentrations used. **Final considerations:** Conducting genotoxicity studies of nanomaterials to identify their potential damage is immensely important. However, the studies reviewed on the genotoxicity of nanomaterials do not show significant homogeneity. As a result, it generates uncertainty about the diversity of tests to reach acceptable conclusions.

**Keywords:** Nanomaterials, Genotoxicity, Health.

<sup>1</sup> Centro Universitário UniFacid, Teresina - PI. \*E-mail: [josimarelpidio8@gmail.com](mailto:josimarelpidio8@gmail.com)

## RESUMEN

**Objetivo:** La respectiva revisión tiene como objetivo analizar la genotoxicidad de las nanoestructuras aplicadas a la salud, ya que, si bien estos materiales son ampliamente utilizados en escalas industriales y comerciales en el campo médico, aún deben entenderse los riesgos potenciales para la salud asociados a la exposición a los mismos. **Métodos:** La metodología utilizada es una revisión de la literatura con un enfoque descriptivo e informativo en el que los procesos de diseño se realizaron mediante la búsqueda de la literatura científica publicada en los últimos cinco años en las bases de datos PubMed, LILACS y SciELO, a través de los descriptores (genotoxicidad Y nanoestructuras Y salud) y aplicación de cuatro filtros de selección. **Resultados:** Los análisis mostraron que directa o indirectamente la mayoría de los materiales cubiertos en los estudios tenían un efecto genotóxico en mayor o menor medida correlacionado con las características o concentraciones utilizadas. **Consideraciones finales:** La realización de estudios de genotoxicidad en nanomateriales para identificar su daño potencial es de inmensa importancia. Sin embargo, los estudios revisados sobre la genotoxicidad de los nanomateriales no muestran una homogeneidad significativa. Como resultado, genera incertidumbre sobre la diversidad de pruebas para llegar a conclusiones aceptables.

**Palabras clave:** Nanomateriales, Genotoxicidad, Salud.

## INTRODUÇÃO

Nos últimos anos a nanotecnologia vem ganhando notoriedade e impactando em diferentes aspectos na área das ciências da saúde. Isto porque, esta tecnologia viabilizou a transformação dos materiais em nanoprodutos, ou seja, diferentes estruturas anatômicas e moleculares com dimensões nanométricas entre 0,1 e 100 nanômetros, tais dimensões torna o produto final mais eficiente e de baixo custo. Contudo, as mesmas propriedades que conferem a eficiência poderão também ser responsáveis por efeitos nocivos aos seres humanos conforme indícios referenciados nos estudos toxicológicos com microrganismos, animais, e células humanas (RIBEIRO AC, et al., 2021).

A aplicação bem sucedida da nanotecnologia elevou a exposição humana aos biomateriais e, conseqüentemente a busca para adequar a produção às funções de compatibilidade entre os dispositivos criados e o corpo humano (RAINIERI, 2018). De acordo com os parâmetros que influenciam criticamente a determinação da dose dos nanoprodutos, como: composição química, tamanho, morfologia, estado de aglomeração e área superficial as nanopartículas impactam na interação com as células e conseqüentemente influenciam a toxicidade celular (DURÁN AB, 2019).

Os nanomateriais são de grande interesse para várias áreas (BARANOWSKA-WÓJCIK E, et al., 2020). Podem ser sintetizadas a partir de diferentes substratos e processadas nas formas de fibras, membranas e diferentes formas geométricas como: placas, cilindros, microesferas e grânulos (RIBEIRO AC, et al., 2021). Mesmo quando se trata da mesma composição química, dependendo das suas características após o processo de transformação nanométrica, em geral, as propriedades físico-químicas podem apresentar ações diferentes, indicando que cada material deve ser analisado caso a caso, individualmente (DEKKERS S, et al., 2016).

A possibilidade dos nanomateriais apresentarem ações diferentes se torna um desafio em serem integrados temporários ou definitivamente como parte de um sistema biológico, visto que, seu objetivo é restaurar ou substituir a função de órgãos e tecidos (MOREO G, et al; 2020). Neste sentido, os testes de genotoxicidade avaliam a capacidade de alguns nanomateriais danificarem as informações genéticas das células, causarem mutações ou induzir modificações na estrutura do Ácido desoxirribonucleico (DNA) de um organismo vivo, ainda que os danos não sejam potencialmente mutagênicos ou carcinógenos (ALMEIDA R e HAYASHI CRM, 2020).

Para avaliar a genotoxicidade e citotoxicidade dos nanomateriais utilizados nos estudos que compõem esta revisão, citam-se o ensaio cometa que ajuda a determinar se houve dano ao DNA, teste micronúcleo

para identificar possíveis aberrações cromossômicas com base no aumento da frequência de eritrócitos policromáticos com micronúcleos e ensaios indicadores de estresse oxidativo que podem levar lesões às células, além de polimorfismos (VALENTE D, et al., 2017).

Embora as nanoestruturas sejam amplamente utilizadas, os potenciais riscos à saúde precisam ser compreendidos, assim, esta revisão tem como objetivo analisar a genotoxicidade das nanoestruturas aplicada em saúde.

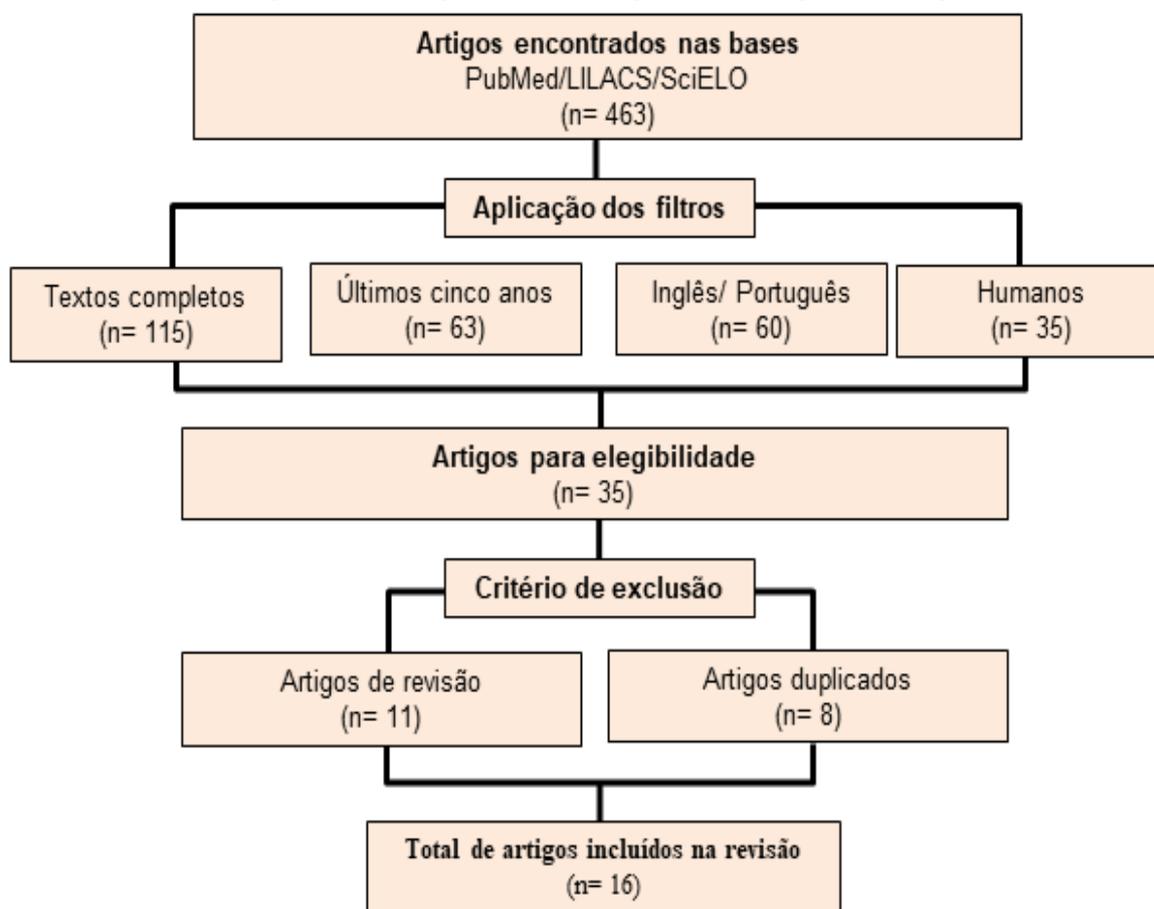
## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de natureza qualitativa realizada a partir de pesquisas em artigos científicos publicados nos últimos cinco anos nas bases de dados *US National Library of Medicine (PubMed)*, *Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS)* e *Scientific Eletronic Library Online (SciELO)* por meio dos descritores (genotoxicity AND nanostructures AND health) e dos filtros: texto completo, últimos cinco anos, nos idiomas inglês, português, espanhol e humanos. O critério de exclusão foram os estudos de revisão e os estudos que não se aplicaram ao tema, e o critério de inclusão foram todos os artigos sobre a temática e que realizarem testes de toxicidade.

## RESULTADOS

A pesquisa inicial por descritores resultou em 463 referências, em seguida foram aplicados os filtros, obtendo-se os seguintes resultados para texto completo (115), últimos cinco anos (63), línguas inglês/Português (60) e humanos (35). Dos 35 estudos restantes, após leitura do título e do resumo foram excluídos 10 estudos de revisão e 8 duplicados, o resultado final totalizou 16 estudos que abordaram a genotoxicidade por nanomateriais (**Figura 1**).

**Figura 1** - Fluxograma metodológico para seleção dos artigos.



Fonte: Brito JE, et al., 2020.

**Quadro 1** - Estudos selecionados para a revisão.

Autor	Nanomaterial	Tipo de teste	Objetivo	Conclusões dos estudos
(BIN-JUMAH M, et al., 2020)	AgNPs	<i>In vitro</i> (células hepáticas humanas)	Comparar os efeitos tóxicos de AgNPs de forma e tamanho semelhantes.	As nanopartículas de prata sintetizadas foram capazes de induzir a fragmentação do núcleo nas células.
(NALLANTHIG HAL S, et al., 2017)	AgNPs	<i>In vitro</i> (camundongos)	Verificar o efeito das nanopartículas de prata no dano ao DNA	A exposição às AgNPs induziu danos aos cromossômicos e deleções de DNA em camundongos.
(NAKANISHI J, et al., 2015)	SWCNT /MWCNT	<i>In vitro</i> (inalação e instilação traqueal em ratos)	Avaliar s riscos à saúde por inalação de nanotubos de carbono	Os nanotubos de carbono não interagiram diretamente com materiais genéticos; indicando que a genotoxicidade seja do tipo secundário.
(SIEGRIST KJ, et al., 2019)	MWCNT	<i>In vitro</i> (células epiteliais de pulmão humano)	Medir a genotoxicidade dos nanotubos de carbono	A exposição a cada MWCNT levou a um aumento significativo de aberrações mitóticas com morfologias de fuso multi e monopolar e centrossomas fragmentados.
(SNYDER RJ, et al., 2019)	MWCNT	<i>In vitro</i> (células brônquicas humanas)	Investigar o potencial genotóxico dos nanotubos de carbono de parede múltipla.	Os nanotubos de carbono causaram disfunção mitocondrial e levaram à mitofagia em Células Epiteliais Brônquicas Humanas (BECs).
(WU W, et al., 2017)	MWCNT	<i>In vitro</i> (células pleurais humanas)	Avaliar a citotoxicidade, genotoxicidade e motilidade celular.	MWCNT não afetou a proliferação de células MeT-5A a 10 µg / cm <sup>2</sup> dentro de 72 h de tratamento, mas sob as mesmas condições, MWCNT induziu genotoxicidade e motilidade celular perturbada.
(MITTAL S, et al., 2017).	GCNF	<i>In vitro</i> (células de pulmão humano)	Avaliar toxicidade induzida por GCNF	GCNF induziu nanotoxicidade em células pulmonares humanas por meio do acúmulo de autofagossomos seguido por apoptose via geração de Stress oxidativo (ROS) intracelular.
(SRAMKOVA M, et al., 2019)	TiO <sub>2</sub> NPs, SiO <sub>2</sub> NPs, Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> NPs e AuNPs)	<i>In vitro</i> (ensaio cometa)	Investigar a citotóxico e genotóxico de quatro nanopartículas inorgânicas não revestidas de núcleo sólido	De todos os NPs testados, apenas Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> NPs induziu uma ligeira citotoxicidade em células TH1 expostas a altas concentrações (> 700 µg / ml) por 24 h.
(GEA M, et al., 2019).	TiO <sub>2</sub> NPs	Ensaio cometa (células do epitélio brônquico humano)	Avaliar a citotoxicidade a genotoxicidade das nanopartículas de titânio	A citotoxicidade das TiO <sub>2</sub> NPs foi baixa e afetada pela forma e exposição à luz, enquanto a genotoxicidade foi influenciada pela tendência de incorporação e agregação celular.

Autor	Nanomaterial	Tipo de teste	Objetivo	Conclusões dos estudos
(HESLER M, et al., 2019)	NP MP	<i>In vitro</i> (ensaio de micronúcleo)	Investigar o transporte e os efeitos de poliestireno modificado em diferentes modelos biológicos <i>in vitro</i>	O poliestireno não foi agudamente tóxico em ambos os tamanhos (nano e micropartículas). As partículas foram identificadas como embritóxicas fracas e não genotóxicas.
(NETZER K, et al., 2018)	FeCoBNPs	<i>In vitro</i> (ensaio de micronúcleo com células da placenta humana)	Avaliar as propriedades citotóxicas e genotóxica de FeCoBNPs.	O revestimento de superfície de na FeCoBNPs com Ácido poliácilrílico (PAA) e L-cisteína (Cys) não previne, mas agrava o dano ao DNA.
(PÖTTLER M, et al., 2015)	SPIONs	Ensaio de micronúcleo (Células granulosa humanas)	Examinar o efeito de nanopartículas de óxido de ferro nas células granulosa	Diferentes revestimentos de SPIONs melhoram a biocompatibilidade, principalmente em termos de genotoxicidade para células do sistema reprodutor.
(ÅKERLUND E, et al., 2018)	NPs Ni NPs NiO	<i>In vitro</i> (células brônquicas humanas)	Investigar a genotoxicidade e mutagenicidade de NPs de Ni e NiO	As NPs de Ni e NiO mostram efeitos genotóxicos em comparação com íons complexos de Ni, indicando problemas mais sérios à saúde.
(KARABASZ A, et al., 2018)	PGA PEG	<i>In vitro</i> (ensaio cometa com células do endotélio humano)	Estudar a toxicidade de nanocápsulas do Ácido Poli-L-glutâmico e Polietilenoglicol.	De todas as nanocápsulas de polieletrólitos testadas para compatibilidade com sangue, apenas NC5 catiônica apresentou toxicidade aguda para células sanguíneas, expressa como hemólise e agregação.
(ICKRATH P, et al., 2017)	ZnO-NP	<i>In vitro</i> (ensaio cometa com células-tronco mesenquimais humanas)	Avaliar os efeitos genotóxico e citotóxicos do ZnO-NP em baixas concentrações após exposição de longo prazo.	Os resultados indicaram efeitos citotóxicos de ZnO-NP começando em altas concentrações de 50 g / mL e efeitos genotóxicos em hMSC exposto a 1 e 10 g / mL de ZnO-NP. A exposição repetitiva aumentou a citotoxicidade, mas não a genotoxicidade.
(MASER E, et al., 2015)	SiO	<i>In vitro</i> (ensaio cometa com células de pulmão humano)	Investigar os efeitos genotóxico <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> de nanomateriais tamanhos diferentes.	O SiO <sub>2</sub> coloidal amorfo com diferentes tamanhos de partícula pode induzir efeitos genotóxicos em células pulmonares <i>in vitro</i> em concentrações comparativamente altas. No entanto, os mesmos materiais não produziram efeitos genotóxicos no pulmão de rato, embora a inflamação pulmonar pronunciada tenha evoluído.

**Legenda:** nanopartículas de prata (AgNPs), nanotubos de carbono de paredes simples (SWCNT), nanotubos de carbono de paredes múltiplas (MWCNT), nanofibras de carbono grafite (GCNF), nanopartículas de óxido titânio (Ti<sub>2</sub>NPs), nanopartículas de óxido silício (SiO<sub>2</sub>NPs), nanopartículas de óxido de ferro (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>NPs), nanopartículas de ouro (AuNPs), nanopartículas de poliestireno (NP), micropartículas de poliestireno (MP), nanopartículas de cobalto férrico (FeCoBNPs), nanopartículas de óxido de ferro superparamagnéticas (SPIONs), nanopartículas de níquel (NPsNi), nanopartículas de óxido de níquel (NPsNiO), nanocápsula ácido poli-L-glutâmico e Polietilenoglicol (PEG) e nanopartículas de óxido de zinco (ZnO-NP).

**Fonte:** Brito JE, et al., 2020; dados extraídos das bases de dados PubMed, LILACS e SciELO.

Os estudos incluídos na revisão mostraram uma variação substancial, tanto no delineamento quanto nos nanomateriais estudados, diversificaram-se em estudos *in vivo* e *in vitro* com espécies animais e humanos, diferentes dosagens e órgão alvos e todos aplicaram testes de toxicidade dos nanomateriais. O maior número de estudos com o mesmo nanomaterial testou a toxicidade de nanotubos de carbono (CNT), um dos materiais mais promissores da nanotecnologia. Nos organismos suas características influenciam no mecanismo de absorção, distribuição, metabolismo e excreção. E, conseqüentemente o seu efeito tóxico.

Dois diferentes estudos analisaram o efeito genotóxico de AgNPs, o primeiro comparou os mecanismos e os efeitos tóxicos das nanopartículas de forma e tamanho semelhantes (30nm) em células de fígado humano e concluiu que maiores concentrações de AgNPs podem induzir citotoxicidade em células do fígado, apoptose e danos ao DNA (BIN-JUMAH M, et al., 2020). O segundo estudo testou os efeitos das nanopartículas em camundongos, após exposição oral de 20nm de AgNPs revestidas com citrato constatou efeitos genotóxico variando de dano de base oxidativo a grandes delações de DNA. Comparando os dois estudos, conclui-se que mesmo em diferentes dimensões e testes diferentes as AgNPs induziram efeitos tóxicos às células (NALLANTHIGHAL S, et al., 2017).

Quatro estudos incluídos nesta revisão avaliaram os riscos dos nanotubos de carbono. Um dos estudos avaliou nanotubos de carbono de parede simples (SWCNT) e nanotubos de carbono de parede múltipla (MWCNT), o exame histopatológico detectou inflamação em células de pulmão, incluindo infiltração de células do sistema imune como, macrófagos e neutrófilos após a primeira exposição. O teste cometa não indicou alteração de cauda no DNA de células pulmonares expostas a SWCNT e MWCNT. O teste *in vitro* de aberrações cromossômicas também não encontrou aberrações estruturais no DNA. Apesar do episódio inflamatório detectado, nenhum efeito genotóxico de SWCNT e MWCNT foi observado no teste de micronúcleo de eritrócitos em mamíferos (NAKANISHI J, et al., 2015).

O segundo artigo analisou quantitativamente o polo do fuso cromossomal de células epiteliais do pulmão humano o qual mostrou aumento significativo de fragmentação do centrômero nas doses de 0,024 µg/mL e 2,4 µg/mL de MWCNT e aberrações com alterações morfológicas do fuso e fragmentação do centrômero. A análise de citotoxicidade após 24 e 72 horas de exposição ao MWCNT mostrou diminuição da viabilidade celular com o aumento do tempo de exposição independentemente da dose (SIEGRIST K, et al., 2019).

O terceiro estudo constatou que células epiteliais brônquicas humanas expostas a uma concentração de 3µg/mL de MWCNT durante 5 dias, sofreram regulação de genes mitocondriais, a diminuição da abundância mitocondrial intracelular e o consumo de oxigênio, induzindo a mitofagia celular duas horas após a exposição. Enquanto os MWCNT induziram o aumento da expressão gênica mitocondrial, diminuiu a taxa de consumo de oxigênio e conseqüentemente a abundância mitocondrial. Embora os resultados tenham sido semelhantes em uma concentração de 12µg/mL de MWCNT durante o mesmo período, esta dose foi considerada citotóxica após o quinto dia de exposição (SNYDER RJ, et al., 2019).

O quarto estudo analisado, submeteu células mesoteliais humanas MeT-5A a exposição contínua de MWCNT durante três meses, após esse período as MWCNT induzira ao câncer de pulmão. O MWCNT não afetou a proliferação das células MeT-5A em uma dosagem de 10µg/mL/cm<sup>2</sup> dentro do período de 72 horas de tratamento, no entanto, sob a mesma condição o efeito genotóxico de motilidade celular foi observado. Já em concentrações ≥20 µg/mL/cm<sup>2</sup> após 24h as células sofreram citotoxicidade e inviabilidade celular em relação ao controle. Com isso, o estudo concluiu que a análise conjunta dos eventos observados indica possível potencial carcinógeno para MWCNT após tratamento de longo prazo (WU W, et al., 2017).

A riqueza, diversidade, propriedades mecânicas, elétricas e térmicas fizeram do carbono um dos componentes químicos mais estudados em escala manométrica. A pesquisa que analisou nanofibras carbono grafite (GCNF) sobre células de pulmão humano constatou que as GCNF induziram toxicidade em células pulmonares observadas por meio do acúmulo de autofagossomos seguidos de apoptose. O aumento da toxicidade foi observado tanto no que se refere à concentração da dosagem quanto ao tempo de exposição (MITTAL S, et al., 2017).

Um teste *in vitro* avaliou a citotoxicidade e a genotoxicidade nanopartículas não revestidas de quatro diferentes materiais (TiO, SiO, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> e Au) sobre células epiteliais de tubo renal proximal (TH1), das quatro nanopartículas analisadas apenas o Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> induziram ligeira toxicidade às células TH1 expostas a soluções de concentrações >700 µg/mL após 24h (SRAMKOVA M, et al., 2019).

Outro estudo comparou a toxicidade e a genotoxicidade, por meio do ensaio cometa, de três formas de nanopartículas de Titânio (TiO<sub>2</sub>) manipuladas e duas formas comerciais. Os resultados mostraram que as nanopartículas de TiO<sub>2</sub> manipuladas não induziram um alto efeito citotóxico ou genotóxico em comparação aos tipos comerciais, portanto, nanopartículas de TiO<sub>2</sub> manipuladas poderiam ser usadas para futuras aplicações tecnológicas (GEA M, et al., 2019).

Um dos estudos incluídos na revisão investigou transporte e o efeito de nanoplasticos (NP), o resultado mostrou potencial de toxicidade aguda em barreira intestinal e placentária humana. O ensaio de micronúcleos identificou, quebra de cromossomos e interferência do fuso, levando a formação de micronúcleos. Em ratos após única instalação, não foi identifica efeito genotóxico nos pulmões, no entanto reações inflamatórias foram registradas (HESLER M, et al., 2019).

Outro material avaliado quanto à citotoxicidade e a genotoxicidade foram as nanopartículas de Cobalto férrico (FeCoB) de 5 e 15nm, não revestidas, revestidas com ácido poliacrílico (PAA) e revestidas com L-Cisteína (Cys). O ensaio cometa mostrou que todas as três formas de preparo das nanopartículas causaram aumento na quebra do DNA, sendo que nas formas revestidas as quebras foram mais significativas em relação à forma sem revestimento (NETZER K, et al., 2018).

Dois artigos analisaram os efeitos genotóxicos do óxido de ferro. Um deles analisou os efeitos de nanopartículas revestidas de óxido de ferro em células granulosas. O teste de micronúcleos não revelou efeito genotóxico, com isso, demonstrou que diferentes revestimentos nestas partículas melhoram a biocompatibilidade e especificamente em células do sistema reprodutivo feminino (PÖTTLER M, et al., 2015). Outro estudo *in vitro* avaliou o potencial genotóxico de nanopartículas de óxido de ferro (Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> e Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) o resultado mostrou que tanto Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> quanto Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> podem induzir genotoxicidade secundária em células epiteliais, embora esta resposta tenha observado somente em monocultura celular (EVANS SJ, et al., 2017).

Um dos estudos expôs células a três diferentes nanopartículas, óxido de níquel (NiO), íons de níquel (Ni) e Cloreto de Níquel (NiCl<sub>2</sub>), após a exposição as células apresentaram danos ao DNA nas concentrações de <5µg/mL e >10µg/mL ao óxido de níquel (NiO), íons de níquel (Ni) respectivamente, no entanto para cloreto de níquel (NiCl<sub>2</sub>) nenhuma resposta mutagênica foi observada. Tomando em conjunto, o estudo mostrou danos ao DNA, principalmente pela quebra de fita simples de células epiteliais pulmonares enquanto nenhum efeito foi observado para íons NiCl<sub>2</sub> (ÅKERLUND E, et al., 2018).

Os polieletrólitos são polímeros classificado de acordo com sua carga da cadeia polimérica, biodegradáveis e consideradas seguras para testes *in vivo*, são eficientes na entrega de medicamentos e pouca toxicidade sistêmica, em um estudo o *in vitro* para avaliar a toxicidade de nanocápsulas de polieletrólito, revelou que este tipo de nanocápsula não apresenta toxicidade *in vitro*, portanto, apresenta potencial para liberação de drogas *in vivo* (KARABASZ A, et al., 2018).

Outro estudo utilizando ensaio cometa, avaliou os efeitos citotóxico e genotóxico de nanopartículas de óxido de zinco (ZnO) em baixas concentrações após longos prazos de exposições repetitivas de células tronco mesenquimais humanas. O resultado do estudo mostrou que nanopartículas de óxido de zinco, mesmo em baixas dosagens podem induzir efeitos genotóxico celular em longo prazo de exposição. Tais dados devem ser considerados antes de usar ZnO PNs (ICKRATH P, et al., 2017).

Em um ensaio cometa usando fatias de pulmão de ratos as nanopartículas de silício de 15nm e 55nm e soluções ≥100g/mL induziram significativamente danos ao DNA. No mesmo estudo *in vivo*, concentrações de ≥300g/mL com partículas de mesmas dimensões, após três dias não induziram efeito genotóxico nos pulmões ou medula óssea de ratos, no entanto inflamação foi observada em ambos os grupos, sendo que a

solução com partículas de 15nm a inflamação foi mais evidente. Com isso, o estudo mostrou que partículas de silício com diferentes tamanhos podem induzir, efeitos genotóxico em células pulmonares *in vitro*. No entanto o mesmo material não provocou efeitos genotóxico quando testados *in vivo*, apesar de causar inflamação (MASER E, et al., 2015).

## DISCUSSÃO

Observou-se que os materiais quando transformados em nanoestruturas adquirem diferentes configurações, as quais vêm despertando interesse das indústrias e pesquisadores em decorrência das diferentes propriedades que adquirem. As nanopartículas metálicas, por exemplo, devido o seu potencial catalisador, carreadoras de fármacos, propriedades óticas, anti-inflamatórias e antimicrobianas, são testadas em varias áreas de aplicação. Pois, além de vantajosa quanto a eficácia, a relação entre a área superficial e o volume adquirido pelas nanopartículas exige menor quantidade utilizada para atingir sua eficiência (ZANONI ET, et al., 2019).

A presente revisão avaliou trabalhos que estudaram a genotoxicidade de alguns nanomateriais usando modelos *in vitro* e *in vivo*. Os resultados dos estudos revisados demonstraram que os nanomateriais podem ser de diversas origens: polímeros, metais, cerâmicos e macromoléculas naturais. Embora alguns dos nanomateriais demonstrarem não ser genotóxicos, a maioria dos estudos demonstraram sua genotoxicidade. Os nanomateriais podem ser aplicados na despoluição de águas residuais, na área da saúde no tratamento de câncer, de doenças inflamatórias, cardiovasculares, dentre outras (RIBEIRO AC, et al., 2021).

Os estudos analisados avaliaram a genotoxicidade de diferentes materiais, tanto *in vitro* como *in vivo*. A literatura revisada mostra que os efeitos da forma e do tamanho têm forte relação com as propriedades dos nanomateriais e, que embora a ação genotóxica tenha se manifestado de forma direta ou indireta, os resultados apontam que a maioria dos nanomateriais tem maior ou menor potencial tóxico no que se refere à concentração ou ao tempo de exposição. Contudo, os efeitos genotóxicos de um potencial material mutagênico dependem do seu alvo celular e que a questão é dimensionar o tamanho ideal de eficácia da aplicação e a caracterização por meio da testagem das nanoestruturas (BORIOLLO MFG, et al., 2020).

Os testes com AgNPs, mostraram efeitos diferentes conforme seu tamanho e características, as nanopartículas de formato redondo com tamanho médio entre 20nm e 30nm em concentrações mais elevadas reduziu a viabilidade celular, elevou a quebra do DNA após 24 horas de exposição e aumentou as células apoptóticas e necróticas. Concluindo-se que maiores concentrações de AgNPs podem induzir citotoxicidade significativa, além de causar dano ao DNA (BIN-JUMAH M, et al., 2020). AgNPs de dimensão 20nm revestidas com citrato também forma genotóxicas para camundongos de diferentes genótipos após exposição oral às nanopartículas. Com esse resultado, o autor sugere que em humanos com polimorfismo as AgNPs podem elevar a susceptibilidade de danos ao DNA e aumentar os riscos de câncer (NALLANTHIGHAL S, et al., 2017).

Apesar dos nanotubos de carbono ser um produto comercialmente importante, os estudos analisados apresentaram controvérsias nos seus resultados. Enquanto Nakanishi J, et al. (2015), aponta que SWCNT e MWCNT, mesmo em doses, que desencadearam um processo inflamatório em células pulmonares de ratos, não mostraram potencial genotóxico. Já Siegrist KJ, et al. (2019) mostrou em uma análise *in vitro* que os MWCNT causaram disrupção mitótica e cromossômica em células primárias do pulmão humano.

Tanto nos testes *in vitro* como *in vivo* os MWCNT mostraram promover potencial genotóxico em populações expostas a este tipo de nanomaterial. Snyder RJ, et al. (2019) aponta que os MWCNT embora não tenham induzido mutações significativas em genes mitocondriais ou heteroplasmia, eles causaram regulações significativas e diminuição na abundância mitocondrial intracelular. Wu W, et al. (2017) relatou em seu estudo que MWCNT induziu a genotoxicidade em células, principalmente no que se refere a exposição de longo prazo.

No estudo com GCNF os resultados mostraram indução de nanotoxicidade em células pulmonares humanas por meio do acúmulo de autofagossomos seguido por apoptose via geração de estresse oxidativo. Os dados sugerem que o GCNF desencadeou o estresse oxidativo e a ruptura do citoesqueleto que leva à desregulação autofágica em células A549. Tal desregulação induz a morte celular na forma de apoptose mediada por deficiência energética e dano ao DNA mitocondrial. Sendo necessária prévia avaliação antes da exposição humana ou aplicações biomédicas desse material (MITTAL S, et al., 2017).

Após a penetração nas células, as nanopartículas podem aumentar a permeabilidade da membrana interagindo diretamente com o DNA pode causar a quebra do mesmo. Assim, os estudos relacionados aos danos do DNA são de grande importância especialmente para avaliar possíveis efeitos carcinógenos. Nesta revisão, dois estudos mostraram que nanopartículas de titânio não são genotóxicas, um deles também, referem às nanopartículas de silício e ouro, como um elemento não genotóxico, já o ferro é apontado como um material que induz ligeira genotoxicidade em células humanas (SRAMKOVA M, et al., 2019).

As nanopartículas de poliestireno foram embritóxicas fracas, mas não apresentaram genotoxicidade. Como os testes foram realizados em um único órgão o autor assume a necessidade de estudos mais amplos com o mesmo tipo de partícula em maior tempo de experimento e em diferentes modelos biológicos *in vitro* (HESLER M, et al., 2019). As nanopartículas de FeCoB aumentou a quebra do DNA (NETZER K, et al., 2018). Já nanopartículas de óxido de ferro revestidas não apontou efeito geotrópico, enquanto Evans SJ, et al. (2019) aponta em seu estudo que nanopartículas de ferro induz genotoxicidade secundária.

Os nanomateriais oferecem perspectivas de melhoria da qualidade de vida, entretanto, o uso intensivo, pode trazer riscos à saúde. Estudos com nanopartículas, entre eles, a pesquisa feita por Åkerlund E, et al. (2018) com nanopartículas de Ni e NiO mostrou que os efeitos genotóxicos foram mais evidentes quando comparados aos íons do mesmo material, indicando maiores problemas para aplicação em saúde. O testes *in vitro* com alta concentração de SiO<sub>2</sub> induziram efeitos genotóxicos em células pulmonares, o mesmo material não induziu a genotoxicidade no pulmão de ratos quando testados *in vivo* (MASER E, et al., 2015).

Outro nanomaterial que indicou um risco potencial tóxico às células quando submetidas à longa exposição, trata-se do ZnO-NP abordado no estudo de Ickath, et al. (2017), atribuindo-se o estresse oxidativo (ROS) ao mecanismo causador da citotoxicidade. Assim, considerando a possibilidade de danos ao DNA, todo nanomaterial com potencial farmacêutico deverá ser avaliado antes da sua utilização, mesmo as nanopartículas consideradas seguras como é o caso das nanocápsulas de polieletrólito que não apresentaram genotoxicidade (KARABASZ A, et al., (2018).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da literatura revisada admite-se uma correlação entre as características e concentrações dos nanomateriais e seus efeitos. Esta observação constitui uma variável importante na análise de genotoxicidade das nanoestruturas e a melhor escolha para utilização das mesmas. Enquanto as AgNPs induziram danos aos cromossomos, os nanoprodutos de carbono agiram ou não no material genético, o TiO<sub>2</sub> mostrou baixa ou nenhuma genotoxicidade as nanoestruturas de SiO<sub>2</sub>, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, Au, Ni, NP, MP, ZnO-NP e SiO mostraram efeitos citotóxicos ou genotóxicos, dependendo do estudo, considerando assim a necessidade de novas investigações principalmente sobre as nanoestruturas aplicadas à saúde.

## REFERÊNCIAS

1. ÅKERLUND E, et al. Genotoxic and mutagenic properties of Ni and NiO nanoparticles investigated by comet assay,  $\gamma$ -H2AX staining, *Hprt* mutation assay and ToxTracker reporter cell lines: Genotoxicity of Ni and NiO Nanoparticles. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2018; 59(3): 211–222.
2. ALMEIDA R, HAYASHI, CRM. Capacidade de organização social em enfrentamentos socioambientais. *Revista Katálysis*. 2020; 23(2): 276–288.
3. BARANOWSKA-WÓJCIK E, et al. Effects of Titanium Dioxide Nanoparticles Exposure on Human Health—a Review. *Biological Trace Element Research*. 2020; 193(1): 118–129.
4. BIN-JUMAH M, et al. Effects of Green Silver Nanoparticles on Apoptosis and Oxidative Stress in Normal and Cancerous Human Hepatic Cells *in vitro*. *International Journal of Nanomedicine*. 2020; 15: 1537–1548.

5. BORIOLLO MFG, et al. Decrease of the DXR-induced genotoxicity and nongenotoxic effects of Theobroma cacao revealed by micronucleus assay. *Brazilian Journal of Biology*; 2020.
6. DEKKERS S, et al. Towards a nanospecific approach for risk assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2016; 80: 46–59.
7. DURÁN AB, et al. Nanotoxicologia de nanopartículas de prata: toxicidade em animais e humanos. *Química Nova*. 2019; 42: 206–213.
8. EVANS SJ, et al. Critical review of the current and future challenges associated with advanced *in vitro* systems towards the study of nanoparticle (secondary) genotoxicity. *Mutagenesis*. 2017; 32(1): 233–241.
9. GEA M, et al. Shape-engineered titanium dioxide nanoparticles (TiO<sub>2</sub>-NPs): cytotoxicity and genotoxicity in bronchial epithelial cells. *Food and Chemical Toxicology*. 2019; 127: 89–100.
10. HESLER M, et al. Multi-endpoint toxicological assessment of polystyrene nano- and microparticles in different biological models *in vitro*. *Toxicology in Vitro*. 2019; 61: 104610.
11. ICKRATH P, et al. Time-Dependent Toxic and Genotoxic Effects of Zinc Oxide Nanoparticles after Long-Term and Repetitive Exposure to Human Mesenchymal Stem Cells. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2017; 14: (12): 1590.
12. KARABASZ A, et al. *In vitro* toxicity studies of biodegradable, polyelectrolyte nanocapsules. *International Journal of Nanomedicine*. 2018; 13: 5159–5172.
13. MASER E, et al. *In vitro* and *in vivo* genotoxicity investigations of differently sized amorphous SiO<sub>2</sub> nanomaterials. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2015; 794: 57–74.
14. MITTAL S, et al. Impaired lysosomal activity mediated autophagic flux disruption by graphite carbon nanofibers induce apoptosis in human lung epithelial cells through oxidative stress and energetic impairment. *Particle and Fibre Toxicology*. 2017; 14(1): 15.
15. MOREO G, et al. Nanomaterials for Periodontal Tissue Engineering: Chitosan-Based Scaffolds. A Systematic Review. *Nanomaterials*. 2020; 10(4): 605.
16. NAKANISHI J, et al. Risk Assessment of the Carbon Nanotube Group: Risk Assessment of CNT. *Risk Analysis*. 2015; 35(10): 1940–1956.
17. NALLANTHIGHAL S, et al. Differential effects of silver nanoparticles on DNA damage and DNA repair gene expression in Ogg1-deficient and wild type mice. *Nanotoxicology*. 2017; 11(8): 996–1011.
18. NETZER K, et al. Next-Generation Magnetic Nanocomposites: Cytotoxic and Genotoxic Effects of Coated and Uncoated Ferric Cobalt Boron (FeCoB) Nanoparticles *In Vitro*. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2018; 122(3): 355–363.
19. PÖTTLER M, et al. Genotoxicity of Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles in Granulosa Cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015; 16(11): 26280–26290.
20. RAINIERI S. Overview on the safety of commercial products containing metallic nanoparticles in the food sector. *Nutrición Hospitalaria*. 2018; 35(4).
21. RIBEIRO AC, et al. Obtenção de nanopartículas magnéticas utilizando materiais do cotidiano: síntese, caracterização e abordagem didática para o ensino médio. *Revista Brasileira de Ensino de Física*. 2021; 43: e20200374.
22. SIEGRIST KJ, et al. Mitsui-7, heat-treated, and nitrogen-doped multi-walled carbon nanotubes elicit genotoxicity in human lung epithelial cells. *Particle and Fibre Toxicology*. 2019; 16(1): 36.
23. SNYDER RJ, et al. Multi-walled carbon nanotubes upregulate mitochondrial gene expression and trigger mitochondrial dysfunction in primary human bronchial epithelial cells. *Nanotoxicology*. 2019; 13(10): 1344–1361.
24. SRAMKOVA M, et al. Kidney nanotoxicity studied in human renal proximal tubule epithelial cell line TH1. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2019; 845: 403017.
25. VALENTE D, et al. Utilização de biomarcadores de genotoxicidade e expressão gênica na avaliação de trabalhadores de postos de combustíveis expostos a vapores de gasolina. *Revista Brasileira de Saúde Ocupacional*. 2017; 42(suppl 1).
26. WU W, et al. Different Cellular Response of Human Mesothelial Cell MeT-5A to Short-Term and Long-Term Multiwalled Carbon Nanotubes Exposure. *BioMed Research International*. 2017; 2017: 1–10.
27. ZANONI ET, et al. Avaliação da atividade antimicrobiana e adsorvidade de nanopartículas de sílica dopadas com CuO. *Matéria (Rio de Janeiro)*. 2019; 24(1): e-12309.