



Engenharia

## **Aspectos dos efeitos toxicológicos das nano partículas de dióxido de titânio: uma breve revisão**

Iraí Tadeu Rezende Ferreira<sup>1</sup>, Regina Luana Santos de França do Rosário<sup>1</sup>, Kenia Marcati de Sousa<sup>1</sup>, Letícia Carvalho Machado<sup>2</sup>, Armando Almeida dos Santos Neto<sup>2</sup>, Isabelle Maria Duarte Gonzaga<sup>1</sup>, Gêssica de Oliveira Santiago Santos<sup>1</sup>, Renan Tavares Figueiredo<sup>3</sup>

### **Resumo**

Atualmente nano partículas de dióxido de titânio (NP de TiO<sub>2</sub>) têm aplicação em quase todas as áreas industriais (cosmética, farmacêutica, alimentícia, química...) entretanto, seu uso pode vir a afetar o meio ambiente e a saúde dos seres humanos, animais, plantas... Há estudos que demonstram que elas podem ser translocadas para órgãos sistêmico do pulmão e do trato gastrointestinal. Já há inclusive legislação para não utilização em produtos para higiene oral e para áreas dos olhos e lábios quando são direcionados à crianças. Nessa revisão são levantados os aspectos químicos, físicos e biológicos das NP de TiO<sub>2</sub>, o que contribuirá para uma visão mais ampla das suas rotas de propagação. Por fim haverá uma ampliação do estudo tratando da toxicidade nos seres humanos e em incubação.

**Palavras-Chave:** formas nanoestruturadas, contaminação, inalação, absorção dérmica.

**Aspects of the toxicological effects of titanium dioxide nano particles: a brief review.** Currently there is the application of titanium dioxide nano particles (NP of TiO<sub>2</sub>) in almost all industrial areas (cosmetic, pharmaceutical, foods, chemical...) however; its use may affect the health of humans and the environment. There are studies that demonstrate that they can be translocated to the systemic lung and gastrointestinal tract. There is already legislation for non-use in products for oral hygiene and for areas of the eyes and lips that are aimed at children. In this review are raised the chemical, physical and biological aspects of NP of TiO<sub>2</sub>, which will contribute to a broader view of its propagation routes. Finally, there will be an extension of the study dealing with toxicity in humans and incubation.

**Keywords:** Nanostructured forms, contamination, inhalation, dermal absorption.

---

<sup>1</sup> Alunos de Doutorado da Universidade Tiradentes, Programa de Pós Graduação em Engenharia de Processos, Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, 49032-490, Aracaju, Sergipe, Brasil, E-mails: irairesende@yahoo.com.br, kmarcatti@gmail.com, belle\_duarte@hotmail.com, gessicasantiago\_santos@hotmail.com e **reginaquimica@gmail.com (autor para correspondência)**

<sup>2</sup> Alunos de Mestrado da Universidade Tiradentes, Programa de Pós Graduação em Engenharia de Processos, Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, 49032-490, Aracaju, Sergipe, Brasil, E-mails: leticia\_cm@hotmail.com, armando.neto88@gmail.com

<sup>3</sup> Professor efetivo da Universidade Tiradentes, Programa de Pós Graduação em Engenharia de Processos, Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, 49032-490, Aracaju, Sergipe, Brasil, E-mail:renantf@infonet.com.br

## 1. Introdução

O titânio (Ti) é o nono elemento mais abundante na crosta terrestre, suas principais reservas são encontradas nos EUA, Escandinávia, América do Sul, Mar Mediterrâneo e Austrália (RUDNICK e GAO, 2003). Devido a sua alta afinidade com o oxigênio, carbono e nitrogênio é difícil obter o Ti em seu estado metálico puro na natureza. O estado de oxidação mais comum do Ti é  $4^+$ , contudo os estados  $3^+$  e  $2^+$  também ocorrem.  $TiO_2$  também conhecido como dióxido de titânio (IV), ácido titânico anidro, titânia, titânico anidro, ou titânio branco, é uma ocorrência natural do óxido de titânio (RUDNICK e GAO, 2003).

$TiO_2$  é um composto inorgânico industrialmente produzido, como um pó branco puro, inodoro, não combustível, possui peso molecular de  $79.9 \text{ g.mol}^{-1}$ , ponto de ebulição de  $2.972 \text{ }^\circ\text{C}$ , ponto de fusão de  $1.843 \text{ }^\circ\text{C}$ , e densidade relativa de  $4.26 \text{ g.cm}^{-3}$ . O  $TiO_2$  é um semicondutor tipo *n* devido as vacâncias de oxigênio em sua estrutura molecular (ROSU et al., 2013). As partículas de  $TiO_2$  são chamadas de primárias, agregadas ou aglomeradas. Aglomerados são partículas primárias múltiplas e agregados são combinadas por forças de Van der Waals. Partículas primárias tem tamanho de  $0.2$  a  $0.3 \text{ }\mu\text{m}$ , embora formação de agregados maiores sejam vistos (ROSU et al., 2013).

Na Figura 1 podemos encontrar as formas cristalinas: *Anastásio* (tetragonal), *Rutilo* (tetragonal) e *Brookita* (ortorrômbica) (GAMBOGI et al., 2011). As formas *Anastásio*, *Rutilo* e *brookita* apresentam propriedades fotocatalíticas específicas. A combinação dessas formas proporciona maior foto atividade e foto estabilidade, sendo amplamente utilizada na degradação dos compostos orgânicos (ZHANG et al., 2011). O  $TiO_2$  apresenta algumas características que o tornam o semicondutor mais utilizado em processos fotocatalíticos: foto atividade, baixo custo além de uma elevada estabilidade química e térmica (PELAEZ et al., 2012).

A forma *Anastásio* apresenta uma energia de *band gap* próximo a  $3,2 \text{ eV}$  e o *Rutilo*  $3,0 \text{ eV}$ . A energia do *band gap* representa um papel fundamental no potencial fotocatalítico do material, uma vez que a energia do *band gap* (Figura 2) indica a razão

entre absorção da radiação eletromagnética e a conversão (LI, 2014).

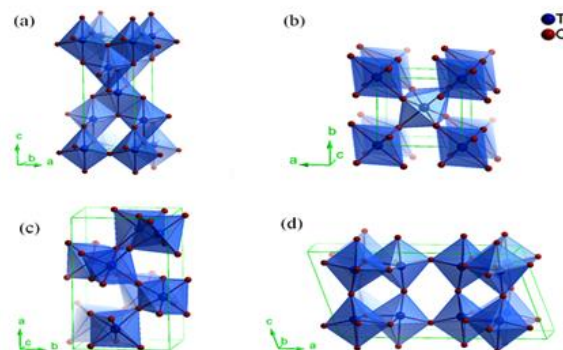


Figura 1- Estruturas Cristalinas de  $TiO_2$  em diferentes fases: (a) *Anastásio*, (b) *Rutilo*, (c) *Brookita* e (d)  $TiO_2$ .

Fonte: MA et al., 2014.

O princípio da Fotocatálise heterogênea envolve a ativação do  $TiO_2$  por luz solar ou artificial. Um semicondutor é caracterizado por banda de valência (BV) e banda de condução (BC) sendo a região entre elas chamada de *band gap*.

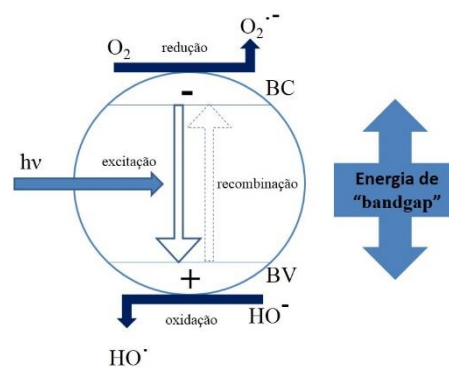


Figura 2 - Mecanismo simplificado para foto ativação de um semicondutor. (Adaptado Li, 2014)

Tais formas nanoestruturadas apresentam propriedades diferenciadas, como por exemplo estabilidade estrutural, sendo produzidas em larga escala e amplamente utilizadas como nano partículas (NP) de  $TiO_2$  (CHEN et al., 2014). Estas nanopartículas são utilizadas na indústria de cosmético em protetores solar contra os efeitos da radiação solar ultravioleta (UV) (TROLLER et al., 2009). Alimentícia como pigmento branco em balas, doces e leite desnatado (SHI et al., 2013). Farmacêutica e medicinal como componente para



a produção de próteses, especialmente para o quadril e joelho (JACOBS et al., 2010; SUL et al., 2010). Nos processos da catálise heterogênea, na tecnologia fotocatalítica em azulejos de cerâmica auto esterilizantes para hospitais, na purificação de água para abastecimento e em ambientes interiores sujeitos a contaminação por poluentes orgânicos (TRYK et al., 2000). Ampla e moderna utilização na construção civil associando o efeito de fotodegradação de compostos orgânicos voláteis no desenvolvimento de novos materiais (SCHAUMANN et al., 2015). Ainda, devido ao seu brilho e alto índice de refração o  $\text{TiO}_2$  é bastante empregado como componente em tintas, plásticos e antibacterianos (KAIDA et al., 2003; WANG et al., 2007; WOLF et al., 2003).

O óxido de zinco (ZnO) bem como o  $\text{TiO}_2$  são frequentemente utilizados como bloqueadores solares inorgânicos físicos, sendo o  $\text{TiO}_2$  um absorvente de radiação UVB (280-315 nm), enquanto o ZnO é mais eficiente na absorção da radiação UVA (315-400 nm) (ANTONIOU et al., 2008; NOHYNEK et al., 2008, SCHILLING et al., 2010). Também é importante ressaltar, que nano partículas (NP) de  $\text{TiO}_2$  têm sido muito utilizadas em pigmentos, chegando a 70% da produção total de pigmentos no mundo todo (CHEN et al., 2014). A sua vasta utilização acarreta um rápido crescimento na produção e, inevitavelmente, a sua liberação para o meio ambiente. O uso indiscriminado de NP  $\text{TiO}_2$  em diversos segmentos leva a questionamentos quanto a toxicidade em seres humanos. Há décadas a indústria tem produzido largamente diversos tipos de nano partículas, para sua utilização em alimentos, medicamentos, cosméticos, etc. Mesmo sem saber a real toxicidade das partículas, e seu impacto a saúde e meio ambiente (BORM et al., 2006). Nesse intuito essa breve revisão pretende contribuir para o conhecimento sobre a toxicidade desses materiais e suas interações após a exposição e contato.

### **1.1 Impacto do uso de nanopartículas de $\text{TiO}_2$**

O uso de nano partículas (NP) de  $\text{TiO}_2$  tem se tornado cada vez mais frequente no nosso cotidiano, principalmente com relação à produção de medicamentos, alimentos, cosméticos, plásticos, produção de tintas (VANCE et al., 2015) dentre outras aplicações. Devido à crescente aplicação desses nano materiais de engenharia

(MILLER et al., 2012) nas diversas áreas industriais, a presença dos mesmos é observada nos ecossistemas aquáticos, como é o caso dos rios e oceanos, que são os principais destinos dos efluentes industriais (CANESI et al., 2010, RATNASEKHAR et al., 2015).

Alguns estudos sobre os efeitos que essas NPs podem causar nos sistemas biológicos foram desenvolvidos ao longo dos anos (MAURER-JONES et al., 2013, WIESNER et al., 2006). Concentrações de NP de  $\text{TiO}_2$  na ordem de  $3 \text{ ng.L}^{-1}$  foram encontradas em águas doces e  $0,3 \text{ ng.L}^{-1}$  em águas do mar (BOXALL et al., 2007 e GOTTSCHALK et al., 2015). A biodisponibilidade de NP de  $\text{TiO}_2$  está relacionada à sua dispersão no ambiente aquático e sua maior tendência de aglomeração (SENDRA et al., 2017).

Cabe ressaltar que as distintas características físico-químicas das NP de  $\text{TiO}_2$  na ausência e presença de luz podem contribuir para riscos aos biosistemas (COLL et al., 2015, LI et al., 2014, WALLIS et al., 2014). A presença de radiação UVA sob as NP de  $\text{TiO}_2$  presentes em um organismo faz com que haja efeitos adversos como danos ao DNA, fibrose, dentre outros (FU et al., 2014, MONTIEL- DÁVALOS et al., 2012, SAYES et al., 2006).

Trabalhos anteriores relataram que as NP de  $\text{TiO}_2$  causam danos a organismos marinhos, como cianobactérias, invertebrados e poliquetas (BARMO et al., 2013, CANESI et al., 2010, CHERCHI e GU, 2010, GALLOWAY et al., 2010, ZHU et al., 2011). NP de  $\text{TiO}_2$  são consideradas fatais para organismo como crustáceos, algas, bactérias, peixes, leveduras e nematódeos, quando são encontrados em valores de concentrações letais médias ( $\text{LC}_{50}$ ), ou seja, entre 10 e  $100 \text{ mg.L}^{-1}$  (KAHRU e DUBOURGUIER, 2010).

Hu et al. (2011) analisaram os efeitos combinados de NP de  $\text{TiO}_2$  e ácido húmico, onde a bioacumulação do cádmio (Cd) em peixes-zebra eram elevados. Yang et al. (2012) investigaram adsorção de Cd em  $\text{TiO}_2$  NPs, com o objetivo de diminuir a concentração de íon em um ambiente aquático e o seu efeito sobre biodisponibilidade bem como o seu efeito contaminante em algas *Chlamydomonas reinhardtii* verde. Descobriram que a presença de  $\text{TiO}_2$  poderia aliviar a toxicidade de Cd em células de algas verdes, resultando em um decréscimo de íon livre no meio e a sua bioacumulação as células de algas.



No que se refere à saúde humana, Shi et al. (2013) desenvolveu um estudo quanto aos efeitos da exposição a NP de TiO<sub>2</sub>. Uma delas foi o sistema respiratório, mostrando a importância da inalação como a principal via de exposição no local de trabalho. Entendeu-se que podia ser translocado para órgãos sistêmicos do pulmão e do trato gastrointestinal, além de outras rotas, como a oral, dérmica, epidérmica e intravenosa, podendo induzir lesões patológicas do fígado, baço, rins e cérebro.

Com relação à legislação de uso de TiO<sub>2</sub> no Brasil, a resolução RDC nº 79, de 28 de agosto de

2000 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) proíbe a utilização do mesmo em produtos para crianças abaixo de 3 anos de idade, em produtos para higiene oral e em produtos para a área dos olhos e lábios.

## 2. Metodologia

A pesquisa bibliográfica que subsidiou a presente revisão foi baseada na consulta de trabalhos publicados nos últimos 20 anos (1997 a 2017), conforme as palavras chaves e base de dados, apresentados a seguir:

Tabela 1 - Palavras-chaves e número de trabalhos encontrados das respectivas bases de dados.

| Palavras-chave                        | Google Acadêmico   |            | Periódicos Capes   |            | SciELO, Scopus, Science Direct, Medline, Pubmed, Chemical etc Abstract) |            |            |
|---------------------------------------|--------------------|------------|--------------------|------------|---|------------|------------|
|                                       | Número encontrados | de artigos | Número encontrados | de artigos | Número encontrados  | de artigos | de artigos |
| Titânio                               |                    |            |                    |            |   |            | 2          |
| Dióxido de Titânio                    |                    |            |                    |            |   |            | 15         |
| Anastásio, rutilo, brookita           |                    | 1          |                    |            |   |            | 4          |
| Nano partículas de dióxido de titânio |                    | 6          |                    | 3          |   |            | 32         |
| Contaminação                          |                    |            |                    |            |   |            | 1          |
| Trato gastrointestinal                |                    | 1          |                    |            |   |            | 1          |
| Inalação                              |                    |            |                    |            |   |            | 4          |
| Trato respiratório                    |                    |            |                    |            |   |            | 2          |
| Absorção                              |                    |            |                    |            |   |            | 4          |
| Efeitos toxicológicos                 |                    |            |                    |            |   |            | 3          |
| Toxicidade                            |                    |            |                    |            |   |            | 6          |

## 3. Rotas de exposição

A contaminação por TiO<sub>2</sub> com metais e compostos são impactantes também ao meio aquático, o que resulta em uma contaminação e propagação de forma muito rápida no meio ambiente. Nesta situação, o TiO<sub>2</sub>, inevitavelmente, mistura-se e interage-se com outros poluentes aquáticos, tais como: metais pesados e alguns componentes tóxicos pré-existent em áreas investigadas. Em ambientes investigados por Zhang et al. (2010) foi visto o potencial de toxicidade de TiO<sub>2</sub> e acetato de chumbo com concentrações em rios e oceanos.

### 3.1 Ingestão

Em mamíferos, estudos demonstraram que as NP de TiO<sub>2</sub> podem se acumular em fígado, rim, baço, pulmão, coração e cérebro. A absorção NP de TiO<sub>2</sub> em organismos terrestres se deve

principalmente pela inalação ou ingestão (LI et al., 2009). A captação de partículas pelo trato gastrointestinal (TGI) estão relacionadas ao tamanho da partícula, de modo que as menores parecem ser absorvidas em maior escala. Há três possíveis mecanismos de captação de nanopartículas no TGI: (1) intracelular, (2) intracelular/paracelular, e (3) captação nas Placas de Peyer, esse último como mecanismo predominante (FLORENCE 1997).

Nogueira *et al.*, (2012) investigaram a ação de nano partículas - 66nm e micropartículas (MP)- 260nm de TiO<sub>2</sub> sobre a resposta inflamatória no intestino delgado de camundongos. Houve uma resposta pró-inflamatória, predominantemente do tipo Th1, no intestino delgado dos camundongos, especialmente no íleo. Os resultados representam uma evidência *in vivo* do potencial inflamatório



de partículas de  $\text{TiO}_2$  sobre o trato gastrointestinal.

### 3.2 Inalação

Existem algumas hipóteses sobre os problemas cardiovasculares gerados pela inalação de NPs. As NPs podem agir através do mecanismo neural para alterar a função cardíaca, podem também ser depositadas no pulmão, causando inflamação e pressão oxidativa local, por fim, cogita-se, ainda, que poderiam ser transportadas dentro do sistema circulatório e interagir diretamente com tecidos cardiovasculares para gerar lesões ou inflamação (KANG et al., 2011)

A preocupação em torno da inalação de NPs se dá principalmente ao fato de que quanto menor a partícula, com mais facilidade ela vencerá barreiras naturais do aparelho respiratório, se depositando e acumulando nos alvéolos, prejudicando a capacidade respiratória, pois os alvéolos são responsáveis pela troca gasosa de  $\text{O}_2$  do ar e  $\text{CO}_2$  proveniente da corrente sanguínea. O trato respiratório pode ser dividido em três regiões: nasofaringe, traqueobrônquica e alveolar (FORBE et al., 2011). E a partir daí, determinados tamanhos de partículas podem se depositar em cada região, por exemplo, 90% das NPs de 1nm de diâmetro na região da nasofaringe, enquanto apenas 10% dessas nano partículas na região traqueobrônquica e quase nenhuma alcança a região alveolar (MOGHIMI et al., 2005).

As doenças que têm sido associadas com as NPs inaladas são asma, bronquite, enfisema, câncer de pulmão e outras doenças neurodegenerativas, como Parkinson e Doenças de Alzheimer. Estudos mostram que a inalação de partículas de  $\text{TiO}_2$  na ordem de 20 nm podem causar uma grave inflamação pulmonar (SUZUKI et al., 2007). Passando através das vias respiratória, os NPs inalados são absorvidos pela mucosa olfativa e pelos nervos no bulbo olfativo (BUZEA et al., 2007). O que se pode concluir é que o organismo reage com uma resposta de defesa por inalação de NPs, pelo fato de serem altamente penetráveis. Entretanto efeitos tóxicos não intencionais ainda são difíceis de serem identificados, pois o sistema fisiológico é complexo para se definir os efeitos farmacodinâmicos tóxicos.

### 3.3 Absorção dérmica

As NPs quando alcançam as células podem ser absorvidas pela membrana celular por diversos processos, um deles é a endocitose, que consiste na invaginação da parede celular sobre a partícula até englobá-la totalmente (AUFFAN et al., 2006). A via transdérmica também é uma via de entrada importante, quando se trata da utilização de produtos cosméticos ou de higiene pessoal que contenham nano materiais na sua composição (LOURO et al., 2013).

As NPs são aplicadas em protetores solares que refletem e dispersam radiação ultravioleta de forma mais eficiente. Estudo com NP de  $\text{TiO}_2$  e  $\text{ZnO}$  por exemplo, são usadas atualmente para proteção contra a exposição aos raios UV. Essa aplicação requer cuidados quanto aos efeitos tóxicos na utilização desses tipos de nanopartículas, uma vez que em um estudo desenvolvido Zhang et al. (2011), essas nanopartículas apresentaram efeitos tóxicos como, disfunção mitocondrial celular, alterações morfológicas e apoptose, no intervalo de concentração entre 0,25-1,50 mg/mL com nanopartículas de 20nm, em células pulmonares fetais humanas. Os estudos de absorção de nanopartículas através da pele ainda não são conclusivos, ainda não existe uma unanimidade sobre a absorção. Porém, é sabido que a pele lesada representa uma porta de entrada para partículas de tamanho micro (OBERDÖRSTER et al., 2005). Após a absorção e uma vez no interior do organismo, as nanopartículas, em virtude da sua pequena dimensão, têm a capacidade de se translocar para o sistema circulatório e linfático, podendo atingir diversos tecidos e órgãos, incluindo o cérebro (BUZEA et al., 2007).

## 4. Toxicidades das NPs de $\text{TiO}_2$

### 4.1 Toxicidade aguda e sub aguda

No estudo de toxicidade aguda e subaguda, Wang et al. (2007) relataram que ratos tratados com NPs de  $\text{TiO}_2$  apresentaram alterações patológicas no fígado, deposição de vacúolos gordurosos, fibrose, necrose e apoptose. Além disso, a acumulação de NPs de  $\text{TiO}_2$  no fígado pode induzir alterações histopatológicas severas, incluindo proeminentes vasodilatação, e isquemia focal, mitocôndrias tumescentes hepatócitos e vacuolização, levando ao dano da função hepática.



Além disso, Jeon et al. (2013), Okaya et al. (2012) e Wang et al. (2007) observaram, em camundongos, que a degeneração hidrópica em torno da veia central foi proeminente e a necrose de hepatócitos e apoptose foram vistas. Rizk et al. (2017) em seu estudo sobre o efeito da dose e do tempo das NPs de TiO<sub>2</sub> presentes em camundongos observaram que alta dose e um longo período de exposição originaram distúrbios genéticos devido a mudança cromossômica na medula óssea.

#### 4.2 Toxicidade sub crônica

Estudo de inalação subcrônica comparando respostas pulmonares às NPs de TiO<sub>2</sub> em várias espécies foi realizado por Bermudez et al. (2004). Neste estudo ratas, ratos e hamsters foram expostos a concentrações de 0,5, 2,0 ou 10 mg m<sup>-3</sup> de NPs de TiO<sub>2</sub> (P-25, 21 nm, 6h/dia, 5 dias/semana, por 13 semanas). A determinado intervalo de tempo, as NPs de TiO<sub>2</sub> sobrecarregam os linfonodos pulmonares e linfáticos e as respostas pulmonares selecionadas foram examinadas. A depuração de partículas do pulmão foi marcadamente prejudicada em ratas e ratos expostos a NPs de TiO<sub>2</sub> de 10 mg/m<sup>3</sup>, enquanto a depuração em hamsters não pareceu ser afetada em nenhuma das doses administradas.

Hu et al. 2010 mostraram o declínio do desempenho neurocomportamental e sinais morfológicos de danos cerebrais de camundongos causados pela exposição a NP TiO<sub>2</sub>. Além disso, observaram também que tanto os teores de vestígios elementares quanto os níveis de neurotransmissores no cérebro mudaram após uma administração intragástrica com NPs TiO<sub>2</sub> nos 60 dias consecutivos. Estes foram os primeiros resultados a confirmar o dano do comportamento da memória de reconhecimento espacial causado pela exposição a NPs TiO<sub>2</sub>, que são de grande importância para a segurança ambiental ou ocupacional após várias exposições a NPs TiO<sub>2</sub>.

Roursgaard et al. 2011 investigaram os efeitos inflamatórios subcrônicos das partículas de tamanho micrométrico e nanométrico após a instilação intratraqueal em camundongos. O papel do tipo de composto, polimorfismo e tamanho das partículas foi investigado. As NPs foram administradas por única instilação em camundongos com uma dose fixa de 5, 50 e 500 µg, respectivamente. A inflamação foi avaliada a partir do conteúdo de líquido de lavagem bronco alveolar (BALF) das células inflamatórias, do fator de

necrose tumoral alfa (TNF-α) das citosinas e da Inter leucina 6 (IL-6), bem como da histologia pulmonar. As NPs de TiO<sub>2</sub> tanto na fase rutilo quanto amorfa levou a inflamação pulmonar subcrônica evidente a partir de um aumento dose-dependente em macrófagos BALF. Diferenças foram observadas entre os diferentes polimorfos das NPs de TiO<sub>2</sub>, sendo o rutilo o mais inflamatório.

#### 4.3 Toxicidade crônica

Em ambientes de trabalho, a potencial toxicidade crônica de NP de TiO<sub>2</sub> traz maiores preocupações do que os efeitos agudos (SHI et al., 2013). Sang et al., 2011 estudaram lesão do baço crônica em camundongos após exposição prolongada a NPs de TiO<sub>2</sub>. Em geral, os resultados deste estudo mostram que os ratos tratados com 2,5, 5 e 10 mg kg<sup>-1</sup> de NPs de TiO<sub>2</sub> durante os 90 dias consecutivos resultaram em toxicidade esplênica, função imunológica interrompida no baço de camundongos, associados a alterações de citoquinas e relacionadas a inflamação ou à apoptose. Essas descobertas fornecem fortes evidências de que a exposição a longo prazo a doses baixas de NPs TiO<sub>2</sub> podem causar lesão esplênica crônica de camundongos. Portanto, a aplicação de NPs de TiO<sub>2</sub> e efeitos de exposição especialmente no baço humano para tratamentos a longo prazo com baixas doses devem ser cautelosas.

Warheit et al., 1997 estudaram a reprodução do peixe zebra (*Danio rerio*), a histologia do ovário, acumulação das NPs de TiO<sub>2</sub> e expressão alterada do gene. Com isso, os resultados revelaram que a exposição a longo prazo a baixas concentrações das NPs de TiO<sub>2</sub> é tóxica para o sistema reprodutivo do peixe zebra. Assim, a consequência final da exposição crônica às NPs de TiO<sub>2</sub> é semelhante à causada por muitos tóxicos reprodutivos, como os produtos químicos endócrinos (EDCs). Independentemente do modo de ação (Zhu et al., 2010a) apresentaram a recente demonstração da transferência de NPs de TiO<sub>2</sub> de *Daphnia* para peixe-zebra em uma cadeia alimentar de água doce simplificada e Zhu et al., (2010b) indicaram que a exposição crônica a baixas doses de NPs de TiO<sub>2</sub> podem alterar a reprodução de certos organismos aquáticos e, em última análise, causar perturbações na dinâmica populacional desses organismos em ambientes aquáticos.

Setyvat et al. 2012 mostraram citotoxicidade e genotoxicidade de NPs de TiO<sub>2</sub> em fibroblastos



humanos. Mostraram a habilidade das NPs de TiO<sub>2</sub> de induzir citotoxicidade e genotoxicidade de forma dose-dependente. Os efeitos citotóxicos induzidos por NPs de TiO<sub>2</sub> foram detectados a uma concentração inicial de 250 µg/ml, enquanto os efeitos genotóxicos foram detectados em um concentração muito menor de 10 µg/ml. Gur et al. 2005, relataram que o TiO<sub>2</sub> induziu danos ao DNA em células epiteliais do pulmão devido a geração de peróxido de hidrogênio e óxido nítrico, levando a peroxidação lipídica e danos ao DNA. A acumulação de NP de TiO<sub>2</sub> nos pulmões leva à inflamação crônica, o que pode levar à formação de espécies de oxigênio reativas à proliferação epitelial e eventualmente levar a mutações e a formação de tumores. Estudos tem sido relatado sobre a possível interação de radicais livres com o DNA podendo causar danos (BHATTACHARYA et al., 2009, SHUKLA et al., 2011).

## 5. Testes de toxicidade

### 5.1 Estudos *in vivo*

Alguns estudos de toxicidade *in vivo* tem avaliado o efeito de NP de TiO<sub>2</sub> sobre organismos vivos. Atualmente há um emergente campo de pesquisa a respeito da sua ecotoxicidade sobre ecossistemas, sendo a maioria dos estudos sobre os organismos aquáticos, como algas, invertebrados de água doce e peixes. (CATTANEO et al., 2009, KAHRU e DUBOURGUIER, 2010).

Os efeitos toxicológicos de NP de TiO<sub>2</sub> em algas foram avaliados em vários trabalhos nos últimos anos (KLAINÉ et al., 2008, KAHRU e DUBOURGUIER, 2010). A toxicidade em algas foi estudada avaliando a inibição do crescimento geralmente após 72 h em concentração de nanopartículas de TiO<sub>2</sub> variando de 5,83 mg/L a 241 mg/L. Em concentração de 32 mg/L de TiO<sub>2</sub> 100% anatase com tamanho de partícula de 100 nm, notou-se que apesar de haver infiltração não houve efeito tóxico para essas algas (HARTMANN et al., 2010). Enquanto que as partículas submetidas a tratamento com ultrassom, com diâmetros entre 25 e 70 nm de diâmetro, foram muito tóxicas (ARUOJA et al., 2009).

Outro fator importante desvendado é que essa toxicidade em alguns tipos de algas diminui com o aumento da área superficial específica das nanopartículas, pois partículas com uma área de superfície de 5,8 m<sup>2</sup>/g

apresentaram-se muito mais tóxicas do que as partículas com uma área de superfície específica de 288 m<sup>2</sup>/g (ARUOJA et al., 2009).

Na avaliação da toxicidade em animais vertebrados, como ratos e coelhos adotou-se a caracterização substancial de nano partículas relacionando-as aos estudos de toxicidade pulmonar, toxicidade dérmica aguda e estudos de sensibilização, estudos agudos de toxicidade oral e ocular. Os estudos de toxicidade pulmonar *in vivo* em ratos demonstraram baixo potencial inflamatório e toxicidade do tecido pulmonar. Enquanto estudos de irritação cutânea aguda em coelhos e locais de nódulos linfáticos de ensaio resulta em ratos indicaram que o TiO<sub>2</sub> não era irritante para a pele ou sensibilizador dérmico. Por outro lado estudos de toxicidade oral aguda demonstraram toxicidade muito baixa produzida a curto prazo e reversíveis vermelhidão da conjuntiva ocular em coelhos. (WARHEIT et al., 2007)

Enquanto a maioria dos estudos demonstraram baixo potencial de risco em mamíferos ou espécies aquáticas após exposições agudas às NP de TiO<sub>2</sub> (WARHEIT et al., 2007), um estudo mais recente relatou que ratos tratados com esse nanomaterial apresentaram sinais de toxicidade aguda, como comportamento passivo, perda de apetite, tremor e letargia. Os exames histopatológicos mostraram que algumas partículas de TiO<sub>2</sub> entraram no baço e causaram lesões. A trombose foi encontrada no sistema vascular pulmonar, o que poderia ser induzida pelo bloqueio dos vasos sanguíneos com nanopartículas. Além disso, a necrose hepatocelular e a apoptose, fibrose hepática, inchaço do glomérulo renal e pneumonia intersticial associada ao espessamento do septo alveolar também foram observados em grupos com altas doses. (CHEN et al., 2009).

### 5.2 Estudos *in vitro*

O óxido titânio é altamente protetor contra os prejudiciais raios ultravioletas. Nesse sentido, a possibilidade de absorção através da pele por uso a longo prazo poderia potencialmente levar a problemas de saúde se quantidades significativas desse óxido fosse absorvida. Assim, a absorção *in vitro* de óxido de titânio em produtos cosméticos através da pele vem sendo investigada (LI et al., 2016).

Experimentos com formulações contendo NP de TiO<sub>2</sub> que avaliaram a recuperação do titânio



aplicado sobre pele suína constataram recuperações totais médias de Ti de 98% a 100% do total aplicado. Os resultados mostram que nem íons de titânio nem as partículas de dióxido de titânio conseguiram penetrar na camada mais externa da pele suína, denominada estrato córneo. Foi constatada a ausência de exposição interna, o estudo concluiu que o uso de  $TiO_2$  em protetores solares não representava riscos para a saúde (GAMER et al., 2006).

No entanto, protetores solares também são aplicados em pele molhada de água, depiladas, com ferimentos ou com queimaduras, o que compromete a integridade do estrato córneo. Assim, testes in vitro de pele de micro porcos Yucatan intacta, descascada, e com os pelos removidos para estudar o efeito de condições de dispersão e de pele sobre a penetração de quatro tipos diferentes de dióxido de titânio rutilo (T-35, 35 nm, não revestido, TC-35, 35 nm, com revestimento alumina / sílica / silício, T-disp, 10 x 100 nm, mistura de Alumina revestido e partículas de silício revestidas, dispersas em ciclopentasiloxano, T-250, 250 nm, não-revestimento). Além disso, observações feitas através de microscopia eletrônica de varredura com dispersão de energia mostraram que o titânio penetrou em folículos pilosos vagos (mais de 1 mm abaixo da superfície da pele), não penetrando na derme ou na epiderme. (SENZUI et al., 2010)

Recentemente estudos realizados com porcos apresentando queimaduras solares moderadas induzidas por exposição UVB evidenciaram a penetração cutânea in vitro e in vivo de NP de  $TiO_2$  (SILVA e MONTEIRO, 2016). Os estudos in vitro constataram uma penetração de NP de  $TiO_2$  em 17 camadas do estrato córneo através de TEM (microscopia eletrônica de transmissão). Enquanto por TOF-SIMS (Espectroscopia de Massa por Íons Secundários) foi constatado a penetração epidérmica de  $TiO_2$ . No entanto, a análises utilizando os métodos de espectroscopia TEM com espectroscopia de energia dispersiva de raios X ou espectroscopia de massa acoplada com plasma não detectaram titânio, indicando mínima absorção transdérmica. (MONTEIRO-RIVIERE, 2011)

Resultados similares foram observados para os testes in vivo, foi constatado que o  $TiO_2$  penetrou 13 camadas do estrato córneo danificado por UVB, enquanto que apenas 7 camadas na pele normal. Por SEM as nano partículas foram

localizadas como aglomerados da formulação na superfície da pele e na base dos pelos. Já por TOF-SIMS, foi observado Ti dentro da epiderme e derme superficial. Assim, em síntese, foi descoberto que a pele danificada com UVB aumenta penetração de nano partículas de  $TiO_2$  em formulações de protetor solar, mas não foi detectada absorção transdérmica. (MONTEIRO-RIVIERE, 2011).

## 6. Considerações finais

Sobre toxicidade ainda é pouco conhecido o potencial de nano partículas para reagir com sistemas biológicos que são reconhecidos. Nos últimos anos uma série de estudos de toxicidade destes poluentes tem surgido e, uma considerável atenção foi dada a óxidos metálicos e metais em nano partículas. Do ponto de vista de toxicidade, as nano partículas do dióxido de titânio estão sendo extensivamente mais estudadas (CATTANEO et al., 2009, KAHRU e DUBOURGUIER de 2010). Uma das razões para o grande quantidade de dados de toxicidade e eco toxicidade do  $TiO_2$  é a adoção desse nano material por uma variedade de indústrias. Cabe salientar que estudos ainda precisam ser aprofundados, no entanto, essa breve revisão visou contribuir para um reconhecimento mais amplo acerca dos fatores que podem influenciar na toxicidade de nano partículas de  $TiO_2$ .

## 7. Agradecimentos

Os autores agradecem a Universidade Tiradentes (UNIT), Instituto de Tecnologia e Pesquisa (ITP), as agências de fomento: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ), Fundação de Apoio à Pesquisa e Inovação Tecnológica do Estado de Sergipe (FAPITEC) pelas bolsas de mestrado e doutorado.

## 8. Divulgação

Este artigo é inédito e não está sendo considerado para qualquer outra publicação. O(s) autor(es) e revisores não relataram qualquer conflito de interesse durante a sua avaliação. Logo, a revista *Scientia Amazonia* detém os direitos autorais, tem a aprovação e a permissão dos autores para divulgação, deste artigo, por meio eletrônico.





## Referências

- ANDERSSON, P. O., LEJON, C., EKSTRAND-HAMMARSTROM, B., AKFUR, C., AHLINDER L, BUCHT, A., OSTERLUND, L. Polymorph- and Size-Dependent Uptake and Toxicity of TiO<sub>2</sub> Nanoparticles in Living Lung Epithelial Cells. **Small**, v. 7, n. 4, p. 514–523, 2011.
- ANTON, L. B., BRAGA, N. A. Nanopartículas de TiO<sub>2</sub>: síntese pelo método sol-gel e técnicas de caracterização. **Scientia Amazonia**, v. 4, n. 2, p. 36-59, 2015.
- ARUOJA, V., DUBOURGUIER, H.-C., KASEMETS, K., & KAHRU, A. Toxicity of nanoparticles of CuO, ZnO and TiO<sub>2</sub> to microalgae *Pseudokirchneriella subcapitata*. **Science of The Total Environment**, v. 407, n. 4, p. 1461–1468, 2009.
- AUFFAN, M., DECOME, L., ROSE, J., ORSIERE, T., DE MEO, M., BRIOIS, V., CHANEAC, C., OLIVI, L., BERGE-LEFRANC, J. L., BOTTA, A., WIESNER, M. R., BOTTERO, J. Y. In vitro interactions between DMSA-coated maghemite nanoparticles and human fibroblasts: a physicochemical and cytogenotoxicological study. **Environmental Science & Technology**, v. 40, p. 4367-4373, 2006.
- BARMO, C., CIACCI, C., CANONICO, B., FABBRI, R., CORTESE, K., BALBI, T., MARCOMINI, A., POJANA, G., GALLO, G., CANESI, L. In vivo effects of n-TiO<sub>2</sub> on digestive gland and immune function of the marine bivalve *Mytilus galloprovincialis*. **Aquatic Toxicology**, v. 132-133, p. 9-18, 2013.
- BERMUDEZ, E., MANGUM, J. B., WONG, B. A., ASGHARIAN, B., HEXT, P. M., WARHEIT, D. B., EVERITT, J. I. Pulmonary responses of mice, rats, and hamsters to subchronic inhalation of ultrafine titanium dioxide particles. **Toxicology Sciences**, v. 77, p. 347–357, 2004.
- BHATTACHARYA, K., DAVOREN, M., BOERTZ, J., SCHINS, R. P., HOFFMANN, E., DOPP, E. Titanium dioxide nanoparticles induce oxidative stress and DNA-adduct formation but not DNA-breakage in human lung cells. **Particle and Fibre Toxicology**, v. 6, n. 17, 2009.
- BORM, P. J., ROBBINS, D., HAUBOLD, S., HUHLBUSCH, T., FISSAN, H., DONALDSON, K., SCHINS, R., STONE, V., KREYLING, W., LADEMANN, J., KRUTMANN, J., WARHEIT, D., OBERDORSTER, E. The potential risks of nanomaterials: a review carried out for ECETOC. **Particle and Fibre Toxicology**, v. 14, p. 3-11, 2006.
- BOXALL, A., CHAUDHRY, Q., SINCLAIR, C., JONES, A., AITKEN, R., JEFFERSON, B., WATTS, C. Current and Future Predicted Environmental Exposure to Engineered Nanoparticles. **Central Science Laboratory**, York, UK, 2007.
- BRITTAIN, H. G., BARBERA, H., DEVICENTIS, J., NEWMAN, A. W. Titanium dioxide, **Analytical profiles of drugs substances and excipients**, v. 21, p. 659-690, 1992.
- BRITTANY, L. B., NANCY, M. C., WADE-MERCER, P., GELEIN, G., KENNEL, A. J., OBERDORSTER, G., ELDER, A. Equivalent titanium dioxide nanoparticle deposition by intratracheal instillation and whole body inhalation: the effect of dose rate on acute respiratory tract inflammation. **Particle and Fibre Toxicology**, v. 11, p.5, 2014.
- BUZEA, C., BLANDINO, I. I. P., ROBBIE. K. Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity. **Biointerphases**, v. 2, 2007.
- CANESI, L., CIACCI, C., FABBRI, R., MARCOMINI, A., POJANA, G., GALLO, G. Bivalve molluscs as a unique target group for nanoparticle toxicity. **Marine Environmental Research**, v. 76, p. 16-21, 2012.
- CANESI, L., FABBRI, R., GALLO, G., VALLOTTO, D., MARCOMINI, A., POJANA, G. Biomarkers in *Mytilus galloprovincialis* exposed to suspensions of selected nanoparticles (Nano carbon black, C60 fullerene, Nano-TiO<sub>2</sub>, Nano-SiO<sub>2</sub>). **Aquatic Toxicology**, n. 100, p. 168-177, 2010.
- CHEN, T., YAN, J., LI, Y. Genotoxicity of titanium dioxide nanoparticles. **Journal of Food and Drug Analysis**, v. 22, n. 1, p. 95-104, 2014.
- CHEN, X., SELLONI, A. Introduction: titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) nanomaterials. **Chemical Reviews**, v. 114, p. 9281-9282, 2014.
- CHERCHI, C., GU, A. Z. Impact of titanium dioxide nanomaterials on nitrogen fixation rate and intracellular nitrogen storage in *Anabaena variabilis*. **Environmental Science & Technology**. v. 44, p. 8302-8307, 2010.
- COLL, C., NOTTER, D., GOTTSCHALK, F., SUN, T., SOM, C., NOWACK, B. Probabilistic environmental risk assessment of five nanomaterials (nano-TiO<sub>2</sub>, nano-Ag, nano-ZnO, CNT, and fullerenes). **Nanotoxicology** p. 1-9, 2015.
- FLORENCE A. T. The oral absorption of micro and nanoparticulates: neither exceptional nor unusual. **Pharmaceutical Research**, v. 14, n. 3, p. 259-266, 1997.



Engenharia

FOLEY, S., CROWLEY, C., SMAIHI, M., BONFILS, C., ERLANGER, B. F., SETA, P., & LARROQUE, C. Cellular localisation of a water-soluble fullerene derivative. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 294, n. 1, p. 116-119, 2002.

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

FU, P. P., XIA, Q., HWANG, H. M., RAY, P. C., YU, H. Mechanisms of nanotoxicity: generation of reactive oxygen species. **Journal of Food Drug Analysis**, n. 22, p. 64-75, 2014.

GALLOWAY, T., LEWIS, C., DOLCIOTTI, I., JOHNSTON, B. D., MOGER, J., REGOLI, F. Sublethal toxicity of nano-titanium dioxide and carbon nanotubes in a sediment dwelling marine polychaete. **Environmental Pollution**, n. 158, p. 1748-1755, 2010.

GAMBOGI, J. Titanium and Titanium Dioxide, Mineral Commodity Summaries. **US Geological Survey**, U.S. Government Printing Office, Washington DC, 195, 2011.

GAMER, A. O., LEIBOLD, E., & VAN RAVENZWAAY, B. The in vitro absorption of microfine zinc oxide and titanium dioxide through porcine skin. **Toxicology in Vitro**, v. 20, n. 3, p. 301-307, 2006.

GOTTSCHALK, F., LASSEN, C., KJOELHOLT, J., CHRISTENSEN, F., NOWACK, B. Modeling flows and concentrations of nine engineered nanomaterials in the Danish environment. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, n. 12, p. 5581-5602, 2015.

GURR, J. R., WANG, A. S., CHEN, C. H., JAN, K. Y. Ultrafine titanium dioxide particles in the absence of photoactivation can induce oxidative damage to human bronchial epithelial cells. **Toxicology**, v. 213, p. 66, 2005.

HAO, L., ZHENYU, W., BAOSHAN, X. Effect of sub-acute exposure to TiO<sub>2</sub> nanoparticles on oxidative stress and histopathological changes in Juvenile Carp (*Cyprinus carpio*). **Journal of Environmental Sciences**. n. 21, p. 1459-1466, 2009.

HEINRICH, U., FUHST, R., RITTINGHAUSEN, S., CREUTZENBERG, O., BELLMAN, B., KOCH, W. LEVSEN, K. Chronic inhalation exposure of Wistar rats and two different strains of mice to diesel

engine exhaust, carbon black, and titanium dioxide. **Inhalation Toxicology**, v. 7, p. 533-556, 1995.

HU, R., GONG, X., DUAN, Y., LI, N., CHE, Y., CUI, Y., ZHOU, M., LIU, C., WANG, H., HONG, F. Neurotoxicological effects and the impairment of spatial recognition memory in mice caused by exposure to TiO<sub>2</sub> nanoparticles. **Biomaterials**, v. 31, p. 8043-8050, 2010.

HU, X., CHEN, Q., JIANG, L., YU, Z., JIANG, D., YIN, D. Combined effects of titanium dioxide and humic acid on the bioaccumulation of cadmium in zebrafish. **Environmental Pollution**, v. 159, p. 1151-1158, 2011.

JACOBS, J. F., VAN DE POEL, I., OSSEWEIJER, P. Sunscreens with Titanium Dioxide (TiO<sub>2</sub>) Nanoparticles: A Societal Experiment. **NanoEthics**, v. 4, n. 2, p. 103-113, 2010.

JEON, J.M., KIM, W.J., LEE, M. Y. Studies on liver damage induced by nanosized titanium dioxide in mouse, **Journal of Environmental Biology**, v. 34, p. 283-287, 2013.

KAHRU, A., DUBOURGUIER, H. C. From ecotoxicology to nanoecotoxicology. **Toxicology**, v. 269, p. 105-119, 2010.

KAIDA, T., KOBAYASHI, K., ADACHI, M, SUZUKI, F. Optical characteristics of titanium oxide interference film and the film laminated with oxides and their applications for cosmetics. **Journal of cosmetic science**, v. 55, n. 2, p. 219-220, 2003.

KANG, G. S., GILLESPIE, P. A., GUNNISON, A., MOREIRA, A. L., TCHOU-WONG, K. M., & CHEN, L. C. Long-term inhalation exposure to nickel nanoparticles exacerbated atherosclerosis in a susceptible mouse model. **Environmental health perspectives**, v. 119, n. 2, p. 176, 2011.

LI, H., ZHAO, X., MA, Y., ZHAI, G., LI, L., LOU, H. Enhancement of gastrointestinal absorption of quercetin by solid lipid nanoparticles. **Journal of Controlled Release**, v. 133, p. 238-44, 2009.

LI, WENXIAN. Influence of electronic structures of doped TiO<sub>2</sub> on their photocatalysis. **Physica status solidi (RRL) – Rapid Research Letters**, p. 1-18, 2014.

LI, Y., YAN, J., DING, W., CHEN, Y., PACK, L. M., CHEN, T. Genotoxicity and gene expression analyses of liver and lung tissues of mice treated with titanium dioxide nanoparticles. **Mutagenesis**, v. 32, n. 1, p. 33-46, 2016.



Engenharia

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

MA, Yi.; WANG, X.; JIA, Y.; CHEN, X.; HAN, H. and LI, C. Titanium Dioxide-Based Nanomaterials for Photocatalytic Fuel Generations, *Chem. Rev.*, 114(19), p. 9987–10043, 2014.

MAURER-JONES, M.A., GUNSOLUS, I.L., MURPHY, C.J., HAYNES, C.L., Toxicity of engineered nanoparticles in the environment. **Analytical Chemistry**, n. 85, p. 3036-3049, 2013.

MILLER, R. J., BENNETT, S., KELLER, A. A., PEASE, S., LENIHAN, H. S. TiO<sub>2</sub> nanoparticles are phototoxic to marine phytoplankton. **PLOS One**, n. 7, p. e30321, 2012.

MOGHIMI, S. M., HUNTER, A. C., MURRAY, J. C. Nanomedicine: current status and future prospects. **The FASEB Journal**, v. 19, n. 3, p. 311–330, 2005.

MONTEIRO-RIVIERE, N. A., WIENCH, K., LANDSIEDEL, R., SCHULTE, S., INMAN, A. O., RIVIERE, J. E. Safety Evaluation of Sunscreen Formulations Containing Titanium Dioxide and Zinc Oxide Nanoparticles in UVB Sunburned Skin: An In Vitro and In Vivo Study. **Toxicological Sciences**, v. 123, n. 1, p. 264–280, 2011.

MONTIEL-DÁVALOS, A., VENTURA-GALLEGOS, J. L., ALFARO-MORENO, E., SORIA-CASTRO, E., GARCÍA-LATORRE, E., CABANA -MORENO, J. G., RAMOS-GODINEZ, M. D. P., LOPEZ-MARURE, R. TiO<sub>2</sub> nanoparticles induce dysfunction and activation of human endothelial cells. **Chemical Research in Toxicology**, n. 25, p. 920-930, 2012.

NOGUEIRA, C. M., AZEVEDO, W. M., DAGLI, M. L. Z., TOMA, S. H., LEITE, A. Z. A., LORDELLO, M. L., NOSHITOKUKADO, I., ORTIZ-AGOSTINHO, C. L., DUARTE, M. I. S., FERREIRA, M. A., SIPAHI, A. M. Titanium dioxide induced inflammation in the small intestine. **World Journal of Gastroenterology**, v. 18, n. 34, p. 4729, 2012.

NOHYNEK, G. J., DUFOUR, E. K., ROBERTS, M. S. Nanotechnology, cosmetics and the skin: Is there a health risk? **Skin Pharmacology and Physiology**, v. 21, n. 3, p. 136–149, 2008.

OBERDORSTER G., FERIN J., LEHNERT B. E. Correlation between particle size, in vivo particle persistence, and lung injury. **Environmental Health Perspectives**, v. 102, p. 173 -179, 1994.

OBERDÖRSTER. G., MAYNARD, A., DONALDSON, K., CASTRANOVA, V., FITZPATRICK, J., AUSMAN, K., CARTER, J., KARN, B., KREYLING, W., LAI, D., OLIN, S., MONTEIRO-RIVIERE, N., WARHEIT, D., YANG, H. Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy. **Particle and Fibre Toxicology**, v. 2 n. 8, p. 1-35, 2005.

OKAYA, T, NAKAGAWA, K., KIMURA, F., SHIMIZU, H., YOSHIDOME, H. The alterations in hepatic microcirculation and Kupffer cell activity after biliary drainage in jaundiced mice, **Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences**, v.19, p. 397–404, 2012.

PELAEZ, MIGUEL, NOLAN, NICHOLAS T., PILLAI, SURESH C., SEERY, MICHAEL K., FALARAS, POLYCARPOS, KONTOS, ATHANASSIOS G., DUNLOP, PATRICK S. M., HAMILTON, JEREMY W. J., BYRNE, J.ANTHONY, O'SHEA, KEVIN, ENTEZARI, MOHAMMAD H., DIONYSIOU. DIONYSIOS D. A review on the visible light active titanium dioxide photocatalysts for environmental applications. **Applied Catalysis B: Environmental**, v. 125, p. 331-349, 2012.

RATNASEKHAR, C., SONANE, M., SATISH, A., MUDIAM, M.K.R. Metabolomics reveals the perturbations in the metabolome of *Caenorhabditis elegans* exposed to titanium dioxide nanoparticles. **Nanotoxicology**, v. 9, p. 994-1004, 2015.

RIZK, M. Z., ALI, S. A. HAMED, M. A., EL-RIGAL, N.S., ALY, H. F., SALAH, H. H. Toxicity of titanium dioxide nanoparticles: Effect of dose and time on biochemical disturbance, oxidative stress and genotoxicity in mice. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 90, p.466–472, 2017.

ROSU, M-C., SUCIU, R-C., MARIA MIHET, M., BRATU, I. Physical–chemical characterization of titanium dioxide layers sensitized with the natural dyes carmine and morin. **Materials Science in Semiconductor Processing**, v. 16, p. 1551 – 1557, 2013.

ROURSGAARD, M., JENSEN, K. A., POULSEN, S. S., JENSEN, N. E., POULSEN, L. K., HAMMER, M., NIELSEN, G. D., LARSEN, S. T. Acute and subchronic airway inflammation after intratracheal instillation of quartz and titanium dioxide agglomerates in mice. **The Scientific World Journal**, n. 11, p. 801-825, 2011.



Engenharia

RUDNICK, R. L., GAO, S. Composition of the Continental Crust. In: Rudnick, R.L. **Elsevier**, v. 3, p. 1-64, 2003.

SAGER, T. M., KOMMINENI, C., CASTRANOVA, V. Pulmonary response to intratracheal instillation of ultrafine versus fine titanium dioxide: role of particle surface area. **Particle and Fibre Toxicology**, p. 17, 2008.

SANG, X., ZHENG, L., SUN, Q., LI, N., CUI, Y., HU, R., GAO, G., CHENG, Z., CHENG, J., GUI, S., LIU, H., ZHANG, Z., HONG, F. The chronic spleen injury of mice following long-term exposure to titanium dioxide nanoparticles. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, v. 100, p. 894–90, 2012.

SAYES, C. M., WAHI, R., KURIAN, P. A., LIU, Y., WEST, J. L., AUSMAN, K. D., WARHEIT, D. B., COLVIN, V. L. Correlating nanoscale titania structure with toxicity: a cytotoxicity and inflammatory response study with human dermal fibroblasts and human lung epithelial cells. **Toxicological Sciences**, v. 92, n.1, p. 174 – 185, 2006.

SCHAUMANN, G. E., PHILIPPE, A., BUNDSCHUHBH, M., METREVELI, G., KLITZKE, S., RAKCHEEVA, D., GRÜNE, A., KUMAHOR, S. K., KÜHNG, M., BAUMANN, T., LANG, F., MANZ, W., SCHULZ, R., VOGELFI, H-J. Understanding the fate and biological effects of Ag- and TiO<sub>2</sub>-nanoparticles in the environment: The quest for advanced analytics and interdisciplinary concepts. **Science of The Total Environment**, v. 535, p. 3-19, 2015.

SCHILLING, K., BRADFORD, B., CASTELLI, D., DUFOUR, E., NASH, J. F., PAPE, W., SCHULTE, S., TOOLEY, I., VAN DEN BOSCH, J., SCHELLAUF, F. Human safety review of “nano” titanium dioxide and zinc oxide. **Photochemical & Photobiological Sciences**, v. 9, n. 4, p. 495, 2010.

SENDRA M., MORENO-GARRIDO, I., YESTE, M.P., GATICA, J. M., BLASCO, J. Toxicity of TiO<sub>2</sub> in nanoparticle or bulk form to freshwater and marine microalgae under visible light and UV-A radiation. **Environmental Pollution**, n. 227, p. 39-48, 2017.

SENZUI, M., TAMURA, T., MIURA, K., IKARASHI, Y., WATANABE, Y., FUJII, M. Study on penetration of titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) nanoparticles into intact and damaged skin in vitro. **The Journal of**

**Toxicological Sciences**, v. 35: p. 107–113, 2010.

SETYAWATI, M. I., KHOO, P. K., ENG, B. H., XIONG, S., ZHAO, X., DAS, G. K., TAN, T. T., LOO, J. S., LEONG, D. T., NG, K. W. Cytotoxic and genotoxic characterization of titanium dioxide, gadolinium oxide, and poly (lactic-co-glycolic acid) nanoparticles in human fibroblasts. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, v. 101, p. 633–640, 2012.

SHI, H., MAGAYE, R., CASTRANOVA, V., ZHAO, J. Titanium dioxide nanoparticles: a review of current toxicological data. **Particle and Fibre Toxicology**, v. 10, n. 1, p. 15, 2013.

SHUKLA, R. K., SHARMA, V., PANDEY, A. K., SINGH, S., SULTANA, S., DHAWAN, A. ROS-mediated genotoxicity induced by titanium dioxide nanoparticles in human epidermal cells. **Toxicology In Vitro**, v. 25, p. 231–241, 2011.

SILVA, L. S., MONTEIRO, M. S. S. B. Avaliação da Segurança de Nanopartículas de Dióxido de Titânio e Óxido de Zinco em Formulações Antissolares. **Revista Virtual de Química**, v. 8, n.6, p. 1963-1977, 2016.

SUL, Y. T. Electrochemical growth behavior, surface properties, and enhanced in vivo bone response of TiO<sub>2</sub> nanotubes on microstructured surfaces of blasted, screw-shaped titanium implants. **International Journal of Nanomedicine**, v. 5, n. 1, p. 87–100, 2010.

SUZUKI, H., TOYOOKA, T., IBUKI, Y., Simple and easy method to evaluate uptake potential of nanoparticles in mammalian cells using a flow cytometric light scatter analysis. **Environmental Science and Technology**, 2007, 41, 3018.

TROUILLER, B., RELIENE, R., WESTBROOK, A., SOLAIMANI, P., SCHIESTL, R. H. Titanium dioxide nanoparticles induce DNA damage and genetic instability in vivo in mice. **Cancer Research**, v. 69, n. 22, p. 8784–8789, 2009.

TRYK, D. A., FUJISHIMA, A., HONDA, K. Recent topics in photoelectrochemistry: achievements and future prospects. **Electrochimica Acta**, v. 45, n. 15-16, p. 2363-2376, 2000.

VANCE, M.E., KUIKEN, T., VEJERANO, E.P., MCGINNIS, S.P., HOCELLA JR., M.F., REJESKI, D., HULL, M.S. Nanotechnology in the real world: redeveloping the nanomaterial consumer products inventory. **Beilstein J. Nanotechnology**, v. 6, p. 1769-1780, 2015.



Engenharia

WALLIS, L. K., DIAMOND, S. A., MA, H., HOFF, D. J., AL-ABED, S. R., LI, S. Chronic TiO<sub>2</sub> nanoparticle exposure to a benthic organism, *Hyalella azteca*: impact of solar UV radiation and material surface coatings on toxicity. **Science of the Total Environment**, v. 499, p. 356-362, 2014.

WANG C, LI Y. Interaction and nanotoxic effect of TiO<sub>2</sub> nanoparticle on fibrinogen by multi-spectroscopic method. **Science of the Total Environment**, n. 429, p. 156-160, 2012.

WANG, J. J., SANDERSON, B. J. S., WANG, H. Cytotoxicity and genotoxicity of ultrafine TiO<sub>2</sub> particles in cultured human lymphoblastoid cells. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, v. 628, n. 2, p. 99-106, 2007.

WANG, J., ZHOU, G., CHEN, C., YU, H., WANG, T. Acute toxicity and biodistribution of different sized titanium dioxide particles in mice after oral administration, **Toxicology Letters**, v. 168, p. 176-185, 2007.

WANG, J., ZHU, X., ZHANG, X., ZHAO, Z., LIU, H., GEORGE, R., WILSON-RAWLS, J., CHANG, Y., CHEN, Y. Disruption of zebrafish (*Danio rerio*) reproduction upon chronic exposure to TiO<sub>2</sub> nanoparticles. **Chemosphere**, v. 83, p. 461-467, 2011.

WIESNER, M. R., LOWRY, G. V., ALVAREZ, P., DIONYSIOU, D., BISWAS, P. Assessing the risks of manufactured nanomaterials. **Environmental**

**Science & Technology**, n. 40, p. 4336-4345, 2006.

YANG, W. W., MIAO, A. J., YANG, L. Y. Cd<sup>2+</sup> Toxicity to a green alga *Chlamydomonas reinhardtii* as influenced by its adsorption on TiO<sub>2</sub> engineered nanoparticles. **PLoS One**. v. 7, p. 32300, 2012.

ZHANG, R., NIU, Y., LI, Y., ZHAO, C., SONG, B., LI, Y., ZHOU, Y. Acute toxicity study of the interaction between titanium dioxide nanoparticles and lead acetate in mice. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 30, p. 52-60, 2010.

ZHANG, X. Q., YIN, L. H., TANG, M., PU, Y. P. ZnO, TiO<sub>2</sub>, SiO<sub>2</sub>, and Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Nanoparticles-induced Toxic Effects on Human Fetal Lung Fibroblasts, **Biomedical and Environmental Sciences**, v. 24, p. 06, 2011.

ZHU, X. S., CHANG, Y., CHEN, Y. S. Toxicity and bioaccumulation of TiO<sub>2</sub> nanoparticle aggregates in *Daphnia magna*. **Chemosphere**, v. 78, p. 209-215, 2010a.

ZHU, X. S., WANG, J. X., ZHANG, X. Z., CHANG, Y., CHEN, Y. S. Trophic transfer of TiO<sub>2</sub> nanoparticles from daphnia to zebrafish in a simplified freshwater food chain. **Chemosphere**, n. 79, p. 928-933, 2010b.

ZHU, X., ZHOU, J., CAI, Z. TiO<sub>2</sub> nanoparticles in the marine environment: impact on the toxicity of tributyltin to abalone (*Haliotis diversicolor supertexta*) embryos. **Environmental Science & Technology**, n. 45, p. 3753-3758, 2011.