Revista de Ciências
Farmacêuticas
Básica e Aplicada
Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences

Rev Ciênc Farm Básica Apl., 2014;35(2):187-193
ISSN 1808-4532

Avaliação dos Efeitos Toxicológicos e Ambientais de Nanopartículas de Sais de Prata

Francielle Tatiana Mathias[1]; Marco Aurelio Romano[2]*; Renata Marino Romano[3]

[1]Farmacêutica, Mestranda do Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Estadual do Centro-Oeste, UNICENTRO.
[2]PhD, Médico Veterinário, Professor Associado A do Departamento de Farmácia e do Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual do Centro-Oeste, UNICENTRO. Guarapuava, Paraná, Brasil.
[3]PhD, Médica Veterinária, Pós Doutoranda junto a Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, Bolsista de Pós Doutorado junto a Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo FAPESP.

RESUMO

As nanopartículas de sais de prata são compostos muito utilizados nas indústrias farmacêuticas e de cosméticos, além de seu uso hospitalar. Sua utilização, tanto em produtos comerciais como na medicina, e sua importante correlação com a saúde pública e meio ambiente despertaram grande interesse em ações diretas e indiretas sobre o ser humano. Particularmente as nanopartículas de sais de prata têm sido muito utilizadas como antimicrobianos na desinfecção de materiais hospitalares, desodorantes, materiais dentários, em próteses internas e cateteres intravenosos, e tem possibilitado a contaminação humana e ambiental. Seus efeitos, concentrações perigosas e valores aceitáveis como contaminante demandam estudos. Sua instabilidade frente a interações com outros produtos as torna de grande interesse em relação à contaminação e persistência no ambiente. Diversos trabalhos produzidos em nossos laboratórios demonstram a atividade desreguladora endócrina de vários produtos químicos contaminantes ambientais e prejudiciais à saúde humana. Deste modo buscou-se um levantamento das principais formas de uso, seus riscos e efeitos toxicológicos para a saúde pública e meio ambiente.

Palavras-chave: Nanopartículas. Toxicologia. Nanomateriais.

Autor correspondente: Marco Aurelio Romano. Médico Veterinário, Professor Associado A do Departamento de Farmácia e do Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual do Centro-Oeste, UNICENTRO. Endereço: Rua Simeão Varela de Sá, 03, CEP: 85040-080, Guarapuava, Paraná, Brasil; E-mail: maromano17@gmail.com

INTRODUÇÃO

A nanotecnologia está ligada à criação e manipulação de materiais em nano escala que apresentam características físicas e químicas únicas, muitas vezes diferentes de seu análogo iônico (Braydich-Stolle et al., 2005). Os nanomateriais são compostos com tamanho entre 1 e 100 nanômetros, o que confere propriedades mecânicas, ópticas, elétricas e estruturais avançadas, além de uma aumentada área de superfície em relação à substância original (Beer et al., 2012). A redução do tamanho da partícula é uma maneira eficiente de melhorar a biocompatibilidade de materiais, e isso facilita suas aplicações em campos como a biociência e a medicina (Kim et al., 2007).

Apesar do uso da nanotecnologia já estar difundido, seus efeitos toxicológicos sobre os seres vivos ainda encontram-se pouco elucidados. Alguns trabalhos realizados *in vitro* dão a noção do comportamento destas partículas, mas *in vivo* ainda, são poucos os trabalhos que demonstram relação entre dose e efeito, e as formas de manifestações clínicas sobre os diversos tecidos, órgãos e sistemas (Dhawan & Sharma, 2010; Garcia-Alonso et al., 2011).

As nanopartículas podem ter acesso ao corpo humano por diferentes vias, dentre elas destacam-se a inalação, a ingestão oral e o contato com a pele (Oberdorster, 2001; Jani et al., 1990; Laresea et al., 2009). Nesses locais as nanopartículas podem desencadear uma série de respostas do tecido como ativação de células, geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), inflamação, apoptose e necrose celular (Foldbjerg et al., 2009; Ahn et al., 2005; Chen et al., 2006).

Em ratos, a distribuição biológica de nanopartículas demonstra a presença delas em diversos órgãos como fígado, rins, coração e testículos. Isto comprova a sua capacidade de atingir o sangue e ultrapassar a barreira sangue-cérebro e também a barreira sangue-testículo (Kim et al., 2006). Alguns tipos de nanopartículas demonstram ser absorvidas pelas células de Leydig, afetando a viabilidade, a proliferação e a expressão de genes nestas células, evidenciando que as nanopartículas podem resultar em consequências reprodutivas como subfertilidade (Komatsu et al., 2008).

Exposições a substâncias tóxicas, ambientais ou não, podem afetar eventos críticos para o desenvolvimento do sistema reprodutivo, como no desenvolvimento das

células germinativas primordiais, na gametogênese e em eventos de sinalização que determinam o comportamento sexual (Romano et al. 2010; Romano et al. 2012; Mathias, et. al. 2012). Os danos às células germinativas dependem da fase da espermatogênese. Podem ocorrer danos pós-testiculares, se a exposição for, por exemplo, durante o trânsito epididimal, prejudicando assim a maturação dos espermatozoides (Pryor et al., 2000; Romano et al., 2010; Romano et al., 2012).

As nanopartículas de sais de prata, particularmente, possuem inúmeras aplicações, mas dentre elas destaca-se o seu potencial antimicrobiano. O mecanismo exato pelo qual ocorre essa atividade ainda não está totalmente elucidado, mas é provável que ocorra por uma ligação com a membrana bacteriana e que consequentemente interfira no metabolismo bacteriano (Kim et al., 2007). Em razão do atual problema de resistência bacteriana aos antibióticos, as nanopartículas de sais de prata vêm se tornando foco de estudos para novas drogas que atuem como antimicrobianos ou em sinergismo com antibióticos por aumentarem sua biodisponibilidade (Duran et al., 2010).

A toxicidade de nanopartículas de sais de prata vem sendo mostrada por uma série de estudos *in vitro* (Foldbjerg et al., 2009, 2011; Kawata et al., 2009; Kim et al., 2009). Um estudo demonstrou em seus resultados que essas nanopartículas causam toxicidade a células germinativas, por causar menor proliferação de células tronco espermatogoniais em ratos. Houve perturbação de componentes da via de sinalização da GDNF (Fator neutrófico da célula glial), que é uma molécula essencial para a auto renovação das células tronco espermatogoniais *in vivo* e para proliferação dessas células *in vitro* (Braydich-Stolle et al., 2010).

Investigações toxicológicas demonstram que fatores como tamanho, forma, características de superfície e taxa de dissolução influenciam na habilidade das nanopartículas de interagir com sistemas biológicos (Castranova, 2011). A toxicidade de nanopartículas feitas com metais podem não ter origem na(s) nanopartícula(s) em si, mas sim da capacidade dessas pequenas partículas se dissolverem deixando íons metálicos em solução (Mudunkotuwa & Grassian, 2011).

Kim et al. (2009) sugeriram que a toxicidade das nanopartículas de sais de prata é devido principalmente ao estresse oxidativo e não ao íon prata. Outros autores relataram que a quantidade de íon prata contida em suspensões de nanopartículas de sais de prata não poderia explicar totalmente a toxicidade observada nessas suspensões e que ambos, os íons prata e as nanopartículas de sais de prata contribuem com a toxicidade (Kawata et al., 2009; Navarro et al., 2008). Através desses relatos que possuem certo grau de conflito, as evidências sugerem que o íon prata está ligado pelo menos em parte a toxicidade das nanopartículas de sais de prata.

Baseado nas evidências de absorção, na grande utilização dos nanomateriais em cosméticos, medicamentos e na sua liberação no meio ambiente por diversas fontes, procuramos abordar brevemente os nanomateriais, demonstrar produtos contendo nanopartículas de prata que são de uso comum dos seres humanos, os quais estamos em contato diariamente e trazer estudos realizados sobre sua toxicidade.

Nanomateriais

As nanopartículas diferem de produtos químicos tradicionais, embora partilhando a mesma composição química, por apresentarem propriedades físicas e químicas diferentes da sua forma iônica, de tal modo que o comportamento de nanopartículas não é padrão para o mesmo produto, diferindo, na dependência do tamanho da partícula, de seu metabolismo e interação com o sítio de ação (Dhawan & Sharma, 2010). Atenção especial deve ser dada para a manipulação desse tipo de material, considerando seu possível impacto de toxicidade crônica no ambiente (Panacek et al., 2011).

Compostos químicos podem produzir efeitos adversos no ser humano, podendo levar a pequenas reações alérgicas até graves danos metabólicos, imunológicos e de desregulação endócrina (Colborn et al., 1993). Particularmente, em relação às nanoparticulas de prata, pouco ainda se conhece a respeito de suas ações metabólicas adversas e efeitos colaterais ou inesperados, doses tóxicas e mecanismos de absorção e eliminação (Oberdörster et al., 2005; Dhawan & Sharma, 2010).

Por se tratarem de produtos novos e recentes, estudos da sua nanotoxicologia são escassos e muitas vezes contraditórios. Para avaliação quanto aos efeitos sobre os organismos vivos, é necessária a caracterização de suas propriedades físicas, químicas e biológicas e estudos de sua toxicologia (Horie et al., 2012).

Nanopartículas de Sais de Prata (AgNPs)

Existem muitos produtos de consumo e aplicações da prata em forma de nanopartículas. O banco de dados de Woodrow Wilson (http://www.nanotechproject.org) listou 1.015 produtos de consumo onde são incorporadas nanopartículas, sendo que 259 apresentam nanopartículas de prata. O número de produtos contendo AgNPs cresceu de menos de 30 em 2006 para mais de 300 no início de 2011 (WWICS, 2011). Estima-se que cerca de 280 toneladas de AgNPs foram produzidas para utilização em produtos comerciais ou industriais, e esse número deverá quadruplicar em 2015 (The Silver Institute, 2011).

Sua ampla atividade bactericida e custo relativamente baixo na fabricação as tornaram extremamente populares, principalmente em materiais de higiene, consumo e cosméticos, incluindo sabonetes, pastas, metais e têxteis (Capek, 2004; Frattini et al., 2005; Luoma, 2008; Ratte, 1999; Silver, 2003; Silver et al., 2006).

Devido a sua potente atividade bactericida, as nanopartículas de prata vem sendo incorporadas em diferentes produtos comerciais nas áreas médico-hospitalares. Particularmente, as nanopartículas de sais de prata AgNPs estão mais comumente sendo utilizadas como antissépticos para prevenção da infecção hospitalar, principalmente na desinfecção de próteses ósseas, cardíacas, mamárias, entre outras, além de seu uso em revestimento de mamadeiras, tintas, condutores, aditivos alimentares, e também como bacteriostáticos em desodorizantes (Horie et al., 2012; WWICS, 2011). Seu uso se estende também a materiais de restauração dentária, cimentos dentários, implantes e soluções inibidoras de cáries (Garcia-Contreras et al., 2011).

Atualmente, não há nenhuma evidência que sugira que os seres humanos estão sendo afetados pela utilização de AgNPs em produtos de consumo, mas sabe-se que matérias primas contendo AgNPs estão suscetíveis à liberação de prata dissolvida para o meio ambiente, assim como suas emissões, o que pode levar sua bioacumulação (Benn & Westerhoff, 2008; Gerânio et al., 2009; Gottschalk et al., 2009).

Nanopartículas de prata podem ser liberadas ao meio ambiente de várias formas, como exemplo, durante a sua síntese, fabricação, utilização e também durante a reciclagem de materiais que contenham AgNPs (Köhler et al., 2008).

Embora a toxicologia de prata e seus compostos tenham sido estudados, existem várias lacunas de conhecimento sobre o risco causado pela prata na forma de nanopartículas, tanto para os seres humanos quanto para o meio ambiente (Wijnhoven, 2009). Há uma necessidade de desenvolver métodos analíticos apropriados para caracterização, detecção e quantificação de AgNPs no meio ambiente (Fabrega et al., 2011; Blaser et al., 2008; Mueller & Nowack, 2008; Luoma & Rainbow, 2005; Paquin et al., 2002; Puzyn et al., 2009).

Em 2008, um estudo que analisou o risco de liberação de AgNPs para o ecossistema de água doce, previu que até 2010, 15% de toda a prata liberada na água na União Europeia seria de materiais como plásticos e têxtil (Blaser et al., 2008).

A toxicidade do íon prata in vivo, tem sido pesquisada em algumas espécies de peixe de água doce (Janes & Playle, 1995; Hogstrand & Wood, 1998). Íons de prata em solução podem atingir as células epiteliais branquiais via canal de Na+ acoplado ao próton ATPase na membrana apical das brânquias, atravessar a membrana basolateral das brânquias e bloquear a Na+/K+ ATPase e afetar a íon-regulação de Na+Cl- (Grosell et al., 1999).

Os efeitos *in vivo* das AgNPs em peixes, indicaram que partículas entre 10 e 80 nm afetaram o desenvolvimento precoce dos peixes, o que incluem deformidades da medula espinhal, arritmia cardíaca e sobrevivência. Além disso, as AgNPs também podem ser acumuladas nas brânquias e no tecido hepático afetando a capacidade dos peixes em lidar com baixos níveis de oxigênio, induzindo o estresse oxidativo (Bilberg et al., 2010; Scown et al., 2010; Yeo & Pak, 2008; Asharani et al., 2008).

Testes subagudos de toxicidade (28 dias) mostraram que ratos toleraram doses de 1000 mgKg-1 de AgNPs sem alterações significativas no peso corporal, mas com aumento dos níveis da fosfatase alcalina e do colesterol com doses acima de 300 mgKg-1, indicando alterações funcionais do tecido hepático (Kim et al., 2008).

Os efeitos antimicrobianos das nanopartículas de prata contra leveduras, *Escherichia coli e Staphylococcus aureus* demonstraram diferenças entre eles. Quando as AgNPs foram testadas em leveduras e na *Escherichia coli,* houve inibição do crescimento bacteriano, mas o efeito inibitório para *Staphylococcus aureus* foi menor, em comparação com os outros microorganismos. Isto é causado provavelmente devido à presença de diferenças estruturais na membrana dos microrganismos, presença ou não de peptidoglicano, mas ainda não foi confirmado. Este mesmo estudo demonstrou que bactérias gram-positivas foram consideravelmente mais resistentes do que as gram-negativas quando AgNPs de 12 nm foram administradas (Kim et al., 2007). Já Yoon et al. (2007) demonstraram o oposto com nanopartícula de tamanho de 40 nm.

Nanopartículas de sais de prata (AgNPs) exercem ação antiviral contra HIV-1 em concentrações não citotóxicas, mas o mecanismo de ação não foi completamente elucidado, podendo ocorrer inibição da replicação e inativação do vírus (Lara et al., 2010; Gusseme et al., 2010).

Efeitos tóxicos das AgNPs podem diminuir a fertilidade, e podem ter consequências negativas para o desenvolvimento da prole (Lucas et al., 2009; Braydich-Stolle et al., 2010). Os efeitos dos diferentes tipos de nanopartículas sobre estas células germinativas e somáticas demonstram uma toxicidade dependente da concentração (Asarea et al., 2012). Enquanto os sais solúveis iônicos correspondentes, não tem nenhum efeito significativo, as AgNPs são consideradas as mais citotóxicas para a linhagem de células germinativas *in vitro* (Braydich-Stolle et al., 2005).

Indicadores de toxicidade reprodutiva de nanopartículas de sais de prata em zebrafish (Danio rerio), com grande similaridade ao DNA de ratos, incluem alta mortalidade de embriões, atrasos na taxa de eclosão de ovos, além de aberrações da pele causada pela AgNP, resultado de entrada de nanopartículas através da pele dos embriões. O potencial efeito para causar danos à saúde e a ecotoxicidade é concentração dependente. Deposição de nanopartículas no sistema nervoso central pode ter efeitos deletérios, como danos ao DNA e aberrações cromossômicas (Asharani et al., 2008).

As AgNPs podem afetar *in vitro*, espermatogônias de camundongos por inibição da atividade mitocondrial (Braydich-Stolle et al., 2005; Carlson et al., 2008; Hadrup et al., 2012) ou por efeitos citotóxicos (Asarea et al., 2012). No entanto, estudos *in vivo* a respeito da toxicidade das AgNPs sobre o sistema reprodutivo ainda não são conclusivos.

Pequenas doses de AgNPs tem potencial para causar toxicidade e cito-genotoxicidade (Asharani et al., 2009), gerar espécies reativas ao oxigênio e induzir estresse oxidativo no sistema nervoso central (Win-Shwe & Fujimaki, 2011; Carlson, et al., 2008). Drosófilas expostas a baixas concentrações agudas de AgNPs (5 mgL-1) apresentam decréscimo na fecundidade. Níveis adversos com baixa concentração foi observada *in vitro* em células de mamíferos com valores de 222 a 362 mgAgkg-1dia-1 (Stensberg, 2011).

Sabe-se que as membranas possuem alta afinidade pela prata e que esta é encontrada nos lisossomas das membranas. Algumas células também apresentaram uma quantidade inesperada deste material no citosol após a exposição à AgNPs, talvez devido ao efeito sobre a estabilidade da membrana lisossomal. A acumulação de AgNPs diminuiu a estabilidade da membrana lisossomal podendo promover processos de apoptose celular (Garcia-Alonso et al., 2011).

AgNPs de 14 nm alteram as concentrações de neurotransmissores cerebrais, noradrenalina e dopamina. *In vitro* causam morte por apoptose, uma possível explicação para isso poderia ser a liberação e ação da forma iônica da prata na superfície da AgNPs (Hadrup et al., 2012).

Em relação à dose, para as AgNPs, a LOAEL (lowest observable adverse effect level) que corresponde a dose mais baixa em que não se observam efeitos adversos foi definida em 125 mgkg-1 e a NOAEL (no observable adverse effect level) que corresponde a maior dose em que não são observados efeitos adversos foi definida em 30 mgkg-1 para ratos intoxicados por via oral, durante um período de 90 dias (Kim et al., 2010).

Nanopartículas de sais de prata (AgNPs) sofrem facilmente transformações no meio ambiente alterando suas propriedades, transporte e toxicidade (Levard et al., 2012). Desta forma podendo promover potencialização dos efeitos tóxicos a saúde humana e ao meio ambiente. Constatamos mudanças nos níveis séricos de testosterona, produção espermática, comportamento sexual e concentração de espermatozoides em animais intoxicados com nanopartículas de sais de prata em animais expostos durante a pré-puberdade com partículas de 60 nm (Sleiman et al., 2012).

CONCLUSÃO

AgNPs encontram-se como importante componente a ser estudado como um potencial agente tóxico ambiental para a população exposta, desde animais silvestres, domésticos à saúde pública. O uso de compostos contendo o produto deve ser monitorado e padrões de concentrações toxicológicas aceitáveis devem ser estabelecidos. A avaliação dos possíveis efeitos adversos de seu uso, principalmente sobre células indiferenciadas, como as espermatogônias necessitam ser determinadas para a segurança da população.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior CAPES pela Bolsa de Mestrado.

ABSTRACT

Assessment of Toxic and Environmental Effects of Silver Salt Nanoparticles

Nanoparticles of silver salts are compounds widely used in the manufacture of pharmaceuticals and cosmetics, as well as in hospitals. Their presence, both in commercial products and in medicine, and their strong correlation with public health and environmental impact, have aroused great interest in direct and indirect actions on the human being. Nanoparticles of silver salts have been widely used as antimicrobial agents, in the disinfection of hospital supplies, deodorants, dental materials, in internal prostheses and intravenous catheters and have led to human and environmental contamination. Their effects on the environment, dangerous concentrations andacceptable levels of contamination demand study. Instability in their interactions with other products makes them of great interest in terms of contamination and persistence in the environment. Several studies performed in our laboratories demonstrate the endocrine disrupting activity of various chemical contaminants, with environmental risk to human health. Thus, our aim here was to survey the main uses of silver salt nanoparticles, their toxicological effects and risks to public health and the environment.

Keywords: Nanoparticles. Toxicology. Nanomaterials.

REFERÊNCIAS

Ahn MH, Kang CM, Park, CS, Park, SJ, Rhim T, Yoon PO, Chang HS, Kim SH, Kyono H, Kim KC. Titanium dioxide particle-induced goblet cell hyperplasia: association with mast cells and IL-13. Respir Res. 2005;6 (34):1-9. DOI: 10.1186/1465-9921-6-34.

Asarea N, Instanesa C, Sandberga WJ, Refsnesa M, Schwarzea P, Kruszewskib M, Brunborg G. Cytotoxic and genotoxic effects of silver nanoparticles in testicular cells. Toxicology. 2012;291(1-3):65–72. DOI: org/10.1016/j.tox.2011.10.022.

Asharani PV, Kah Mun GL, Hande MP, Valiyaveettil S. Cytotoxicity and Genotoxicity of Silver Nanoparticles in Human Cells. ACS Nano. 2009;3(2):279–290. DOI: 10.1021/nn800596w

Asharani PV, Lian Wu Y, Gong Z, Valiyaveettil, S. Toxicity of silver nanoparticles in zebrafish models. Nanotechnology. 2008;19(25):255102-255110, 2008. DOI: 10.1088/0957-4484/19/25/255102.

Benn TM, Westerhoff P. Nanoparticle silver released into water from commercially available sock fabrics. Environ Sci Technol. 2008;42(11):4133-4139. DOI: 10.1021/es7032718.

Beer C, Foldbjerga R, Hayashib Y, Sutherlandb D, Autrupa H. Toxicity of silver nanoparticles—Nanoparticle or silver ion? Toxicol Lett. 2012; 208(3):286– 292. DOI: org/10.1016/j.toxlet.2011.11.002.

Bilberg K, Malte H, Wang T, Baatrup E. Silver nanoparticles and silver nitrate cause respiratory stress in Eurasian perch (Perca fluviatilis). Aquat Toxicol. 2010; 96(2):159–65. DOI: org/10.1016/j.aquatox.2009.10.019.

Blaser SA, Scheringer M, Macleod M, Hungerbühler K. Estimation of cumulative aquatic exposure and risk due to silver: Contribution of nano-functionalized plastics and textiles. Sci Total Environ. 2008;390(2-3):396–409. DOI:10.1016/j.scitotenv.2007.10.010.

Braydich-Stolle L, Hussain S, Schlager JJ, Hofmann M. *In vitro* cytotoxicity of nanoparticles in mammalian germline stem cells. Toxicol Sci. 2005;88(2):412–419. DOI: 10.1093/toxsci/kfi256.

Braydich-Stolle LK, Lucas B, Schrand A, Murdock RC, Lee T, Schlager JJ, Hussain, S M, Hofmann, M. Silver Nanoparticles Disrupt GDNF/Fyn kinase Signaling in Spermatogonial Stem Cells. Toxicol Sci. 2010;116(2):577–589. DOI: 10.1093/TOXSCI/KFQ148.

Capek I. Preparation of metal nanoparticles in water-in-oil (w/o) microemulsions. Adv Colloid Interface Sci. 2004; 110(1-2):49–74. DOI: org/10.1016/j.cis.2004.02.003.

Carlson C, Hussain SM, Schrand AM, Braydich-Stolle LK, Hess KL, Jones RL, Schlager JJ. Unique cellular interaction of silver nanoparticles: size-dependent generation of reactive oxygen species. J Phys Chem B. 2008;112(43):13608–13619. DOI: 10.1021/jp712087m.

Castranova, V. Overview of current toxicological knowledge of engineered nanoparticles. J Occup Environ Med. 2011;53(6Suppl):S14–S17. DOI: 10.1097/JOM.0b013e31821b1e5a.

Chen HW, Su SF, Chien CT, Lin, WH, Yu, SL, Chou, CC, Chen JJ, Yang PC. Titanium dioxide nanoparticles induce emphysema-like lung injury in mice. FASEB J. 2006;20(13):2393–2395. DOI: 10.1096/fj.06-6485fje.

Colborn T, Vom Saal F, Soto A. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. Environ Health Perspect. 1993;101(5):378–84.

Dhawan A, Sharma V. Toxicity assessment of nanomaterials: methods and challenges. Anal Bioanal Chem. 2010;398(2):589–605. DOI 10.1007/s00216-010-3996-x.

Durán N, Marcato PD, De Conti R, Alves OL, Costab FTM, Brocchib M. Potential Use of Silver Nanoparticles on Pathogenic Bacteria, their Toxicity and Possible Mechanisms of Action. J Braz Chem Soc. 2010; 21(6):949-959, 2010. DOI: dx.doi.org/10.1590/S0103-50532010000600002

Fabrega J, Luoma SN, Tyler CR, Galloway TS, Lead JR. Silver nanoparticles: Behaviour and effects in the aquatic environment. Environ Int. 2011; 37(2):517–531. DOI: org/10.1016/j.envint.2010.10.012.

Frattini A, Pellegri N, Nicastro D, Sanctis OD. Effect of amine groups in the synthesis of Ag nanoparticles using aminosilanes. Mater Chem Phys. 2005;94:148–52. DOI: org/10.1016/j.matchemphys.2005.04.023.

Foldbjerg R, Olesen P, Hougaard M, Dang DA, Hoffmann HJ, Autrup H. PVP-coated silver nanoparticles and silver ions induce reactive oxygen species, apoptosis and necrosis in THP-1 monocytes. Toxicol Lett. 2009;190(2):156–162. DOI: org/10.1016/j.toxlet.2009.07.009.

García-Alonso J, Khan FR, Misra SK, Turmaine M, Brian D, Smith BD, Rainbow PS, Luoma SN, Valsami-Jones E. Cellular Internalization of Silver Nanoparticles in Gut Epithelia of the Estuarine Polychaete Nereis diversicolor. Environ Sci Technol. 2011;45(10):4630–4636. DOI: 10.1021/es2005122.

Garcia-Contreras R., Argueta-Figueroa L, Mejia-Rubalcava C, Jimenez-Martinez R, Cuevas-Guajardo S, Sanchez-Reyna P A, Mendieta-Zeron H. Perspectives for the use of silver nanoparticles in dental practice. Int Dent J. 2011;61(6):297–301. DOI: 10.1111/j.1875-595X.2011.00072.x.

Geranio L, Heuberger M, Nowack B. The behavior of silver nanotextiles during washing. Environ Sci Technol. 2009;43(21):8113–8118. DOI: 10.1021/es9018332.

Gottschalk F, Sonderer T, Scholz RW, Nowack B. Modeled environmental concentrations of engineered nanomaterials (TiO2, ZnO, Ag, CNT, fullerenes) for different regions. Environ Sci Technol. 2009;43(24):9216–9222. DOI: 10.1021/es9015553 CCC: $40.75.

Grosell M, De Boeck G, Johannsson O, Wood CM. The effects of silver on intestinal ion and acid–base regulation in the marine teleost fish, Papophrys vetulus. Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol. 1999;124(3):259–270. DOI: org/10.1016/S0742-8413(99)00073-0.

Gusseme B, Sintubin L, Baert L, Thibo E, Hennebel T, Vermeulen G, Uyttendaele M, Verstraete W, Boon N. Biogenic silver for disinfection of water contaminated with viruses. Appl Environ Microbiol. 2010;76(4):1082–1087. DOI: 10.1128/AEM.02433-09.

Hadrup N, Loeschner K, Mortensen A, Sharma AK, Qvortrup K, Larsen EH, Lam HR. The similar neurotoxic effects of nanoparticulate and ionic silver *in vivo* and *in vitro*. Neurotoxicology. 2012;33(3):416–423. DOI: org/10.1016/j.neuro.2012.04.008.

Hogstrand C, Wood CM. Toward a better understanding of the bioavailability, physiology and toxicity of silver in fish: implications for water quality criteria. Environ Toxicol Chem. 1998;17(4):547–61. DOI: 10.1002/etc.5620170405.

Horie M, Kato H, Fujita K, Endoh S, Iwahashi H. *In vitro* Evaluation of Cellular Response Induced by Manufactured Nanoparticles. Chem Res Toxicol. 2012; 25(3):605−619. DOI: 10.1021/tx200470e

Janes N, Playle RC. Modeling silver binding to gills of rainbow trout (Oncorhynchus mykiss). Environ Toxicol Chem. 1995;14(11):1847–1858. DOI: 10.1002/etc.5620141106.

Jani P, Halbert GW, Langridge J, Florence AT. Nanoparticle uptake by the rat gastrointestinal mucosa: quantitation and particle size dependency. J Pharm Pharmacol. 1990;42(12):821-826. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1990.tb07033.x.

Kawata K, Osawa M, Okabe S. *In vitro* toxicity of silver nanoparticles at noncytotoxic doses to HepG2 human hepatoma cells. Environ Sci Technol. 2009; 43(15):6046–6051. DOI: 10.1021/es900754q.

Kim J, Yoon T, Yu KN, Kim BG, Park S, Kim HW, Lee K, Park S, Lee JK, Cho MH. Toxicity and tissue distribution of magnetic nanoparticles in mice. Toxicol Sci. 2006; 89(1):338–347. DOI: 10.1093/toxsci/kfj027

Kim JS et al. Antimicrobial effects of silver nanoparticles. Nanomedicine. 2007; 3(1): 95– 101. DOI: org/10.1016/j.nano.2006.12.001.

Kim S, Choi JE, Choi, J, Chung KH, Park K, Yi J, Ryu DY. Oxidative stress dependent toxicity of silver nanoparticles in

human hepatoma cells. Toxicol *In vitro*. 2009; 23(6):1076–1084.DOI: org/10.1016/j.tiv.2009.06.001.

Kim YS et al. Twenty-eight-day oral toxicity, genotoxicity, and gender-related tissue distribution of silver nanoparticles in Sprague-Dawley rats. Inhal Toxicol. 2008; 20(6):575–583. DOI: /abs/10.1080/08958370701874663.

Kim YS et al. Subchronic oral toxicity of silver nanoparticles. Part Fibre Toxicol. 2010;7(20):1-11. DOI: 10.1186/1743-8977-7-20

Köhler, AR, Som C, Helland A, Gottschalk F. Studying the potential release of carbon nanotubes throughout the application life cycle. J Cleaner Prod. 2008;16(8-9):927–37. DOI: org/10.1016/j.jclepro.2007.04.007.

Komatsu T, Tabata M, Kubo-Irie M, Shimizu T, Suzuki K, Nihei Y, Takeda, K. The effects of nanoparticles on mouse testis Leydig cells *in vitro*. Toxicol *In vitro*. 2008; 22(8)1825–1831. DOI: org/10.1016/j.tiv.2008.08.009.

Lara HH, Ayala-Nunez NV, Ixtepan-Turrent L, Rodriguez-Padilla C. Mode of antiviral action of silver anoparticles against HIV-1. J Nanobiotechnol. 2010;8(1)2-10. DOI: 10.1186/1477-3155-8-1.

Laresea FF, D'agostin F, Croserab M, Adamib G, Renzic N, Bovenzia, M, Mainad G. Human skin penetration of silver nanoparticles through intact and damaged skin. Toxicology. 2009;255(1-2):33–37. DOI: org/10.1016/j.tox.2008.09.025.

Levard C, Hotze EM, Lowry GV, Brown GE. Environmental Transformations of Silver Nanoparticles: Impact on Stability and Toxicity. Environ Sci Technol. 2012;46(13):6900–6914. DOI: 10.1021/es2037405.

Lucas B, Fields C, Hofmann M. Signaling Pathways in Spermatogonial Stem Cells and Their Disruption by Toxicants. Birth Defects Res C. 2009;87(1):35–42. DOI: 10.1002/bdrc.20145.

Luoma SN. Silver nanotechnologies and the environment: old problems and new challenges? Washington DC: Woodrow Wilson International Center for Scholars or The PEW Charitable Trusts; 2008.

Luoma SN, Rainbow PS. Why is metal bioaccumulation so variable? Biodynamics as a unifying concept. Environ Sci Technol. 2005;39(7):1921–1931. DOI 10.1021/es048947e.

Mathias, FT, Romano, RM, Sleiman, HK, Oliveira, CA, Romano, MA. Herbicide Metolachlor Causes Changes in Reproductive Endocrinology of Male Wistar Rats. IRSN Toxicol. 2012; 2012: 1-7. DOI: 10.5402/2012/130846.

Mueller NC, Nowack B. Exposure modeling of engineered nanoparticles in the environment. Environ Sci Technol. 2008;42(12):4447–4453. DOI: 10.1021/es7029637.

Mudunkotuwa IA, Grassian VH. The devil is in the details (or the surface): impact of surface structure and surface energetics on understanding the behavior of nanomaterials in the environment. J Environ Monit. 2011;13:1135–1144. DOI: 10.1039/C1EM00002K.

Navarro E, Baun A, Behra R, Hartmann NB, Filser J, Miao AJ, Quigg A, Santschi, P H, Sigg L. Environmental behavior and ecotoxicity of engineered nanoparticles to algae, plants, and fungi. Ecotoxicology. 2008;17(5):372–386. DOI: 10.1007/s10646-008-0214-0.

Oberdorster G. Pulmonary effects of inhaled ultrafine particles. Int Arch Occup Environ Health. 2001;74(1):1-8. DOI: 10.1007/s004200000185.

Oberdörster G, et al. Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanoparticles: elements of a screening strategy. Part Fibre Toxicol. 2005; 2(8):1-35. DOI: 10.1186/1743-8977-2-8.

Panacek A, Prucek R, Safarova D, Dittrich M, Richtrova J, Benickova K, Zboril R, Kvitek L. Acute and Chronic Toxicity Effects of Silver Nanoparticles (NPs) on Drosophila melanogaster. Environ Sci Technol. 2011;45(11):4974–4979. DOI: 10.1021/es104216b

Paquin PR, et al. The biotic ligand model: a historical overview. Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol. 2002;133(1–2):3-35. DOI:org/10.1016/S1532-0456(02)00112-6.

Pryor J, Hughes C, Foster W, Hales B, Robaire B. Critical windows of exposure for children's health: the reproductive system in animals and humans. Environ Health Perspect. 2000; 108(Suppl 3):491–503.

Puzyn T, Leszczynska D, Leszczynski, J. Toward the Development of "Nano-QSARs": Advances and Challenges. Small. 2009;5(22):2494–2509. DOI: 10.1002/smll.200900179 10.1002/smll.200900179.

Ratte HT. Bioaccumulation and toxicity of silver compounds: a review. Environ Toxicol Chem. 1999;18(1):89-108. DOI: 10.1002/etc.5620180112.

Romano, MA, Romano, RM, Santos, LD, Wisniewski, P, Campos, DA, Souza, PB, Viau, P, Bernardi, MM, Nunes,MT, Oliveira, CA. Glyphosate impairs male offspring reproductive development by disrupting gonadotropin expression. Arch Toxicol. 2012, 86(4):663-673. DOI: 10.1007/s00204-011-0788-9.

Romano, RM, Romano, MA, Bernardi, MM, Furtado, PV, Oliveira, CA. Prepubertal exposure to commercial formulation of the herbicide glyphosate alters testosterone levels and testicular morphology. Arch Toxicol. 2010; 84(4):309–317. DOI 10.1007/s00204-009-0494-z.

Scown T, et al. Effects of aqueous exposure to silver nanoparticles of different sizes in rainbow trout. Toxicol Sci. 2010;115(2):521–534. DOI: 10.1093/toxsci/kfq076.

Sleiman, HK. Estudo do potencial efeito de nanopartículas de sais de prata como desruptor endócrino reprodutivo. [Dissertação]. Guarapuava: Curso de Farmácia, UNICENTRO; 2012.

Silver S. Bacterial silver resistance: molecular biology and uses and misuses of silver compounds. FEMS Microbiol Rev. 2003;27(2-3):341–53. DOI: 10.1016/S0168-6445(03)00047-0.

Silver S, Phung LT, Silver G. Silver as biocides in burn and wound dressings and bacterial resistance to silver compounds. Annual Meeting of the Society-for-Industrial-Microbiology. J Ind Microbiol Biotechnol. 2006;33:627–634. DOI: 10.1007/s10295-006-0139-7

Stensberg MC, Wei Q, Mclamore ES, Porterfield DM, Wei A, Sepulvida MS. Toxicological studies on silver nanoparticles: challenges and opportunities in assessment, monitoring and imaging. Nanomedicine. 2011;6(5):879–898. DOI: 10.2217/nnm.11.78.

The Silver Institute: The future demand of silver: industrial demand. The Silver Institute, Washington (DC) USA, 27–32, 2011.

Wijnhoven SWP. Nano-silver - a review of available data and knowledge gaps in human and environmental risk assessment. Nanotoxicology. 2009;3(2):109-138. DOI:/abs/10.1080/17435390902725914.

Win-Shwe TT, Fujimaki H. Nanoparticles and Neurotoxicity. Int J Mol Sci. 2011;12(9):6267-6280. DOI:10.3390/ijms12096267.

Woodrow Wilson International Center for Scholars (WWICS) Project on emerging nanotechnologies. In: http://www.nanotechproject.org/inventories/ consumer/analysis_draft/, 2011.

Woodrow, W. Consumer products inventory Project on Emerging Nanotechnologies. A project of the WoodrowWilson International Center for Scholars; 2009.

Yeo MK, Pak SW. Exposing zebrafish to silver nanoparticles during caudal fin regeneration disrupts caudal fin growth and p53 signaling. Mol Cell Toxicol. 2008;4:311–317.

Yoon KY, Byeon JH, Park JH, Hwang J. Susceptibility constants of Escherichia coli and Bacillus subtilis to silver and copper nanoparticles. Sci Total Environ. 2007;373(2-3):572–5. DOI: org/10.1 016/j.scitotenv.2006.11.007.

Recebido em 24 de abril de 2013.

Aceito em 24 de julho de 2013.