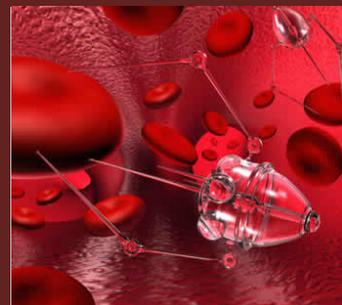


RELATÓRIO

DE ACOMPANHAMENTO SETORIAL

NANOTECNOLOGIA NA ÁREA DA SAÚDE: MERCADO, SEGURANÇA E REGULAÇÃO

JANEIRO 2013



RELATÓRIO

DE ACOMPANHAMENTO SETORIAL
**NANOTECNOLOGIA NA ÁREA
DA SAÚDE: MERCADO,
SEGURANÇA E REGULAÇÃO**

Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial – ABDI

Mauro Borges Lemos
Presidente

Maria Luisa Campos Machado Leal
Diretora

Otávio Silva Camargo
Diretor

Cândida Beatriz de Paula Oliveira
Chefe de Gabinete

Rogério Dias de Araújo
Coordenador

Carlos Henrique de Mello Silva
Técnico

Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial – ABDI

Rogério Dias de Araújo – *Coordenador Inteligência Competitiva*

Carlos Henrique de Mello Silva – *Técnico*

Instituto de Economia da Universidade Estadual de Campinas – IE/Unicamp

Fernando Sarti – *Diretor*

Núcleo de Economia Industrial e Tecnologia – NEIT/IE-Unicamp

Fernando Sarti – *Coordenador do Projeto ABDI/NEIT-IE-UNICAMP*

Célio Hiratuka – *Coordenador do Projeto ABDI/NEIT-IE-UNICAMP*

Relatório de Acompanhamento Setorial

Nanotecnologia na área da saúde: mercado, segurança e regulação

Sílvia S. Guterres – *Autora*

Departamento de Produção e Controle de Medicamentos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

Adriana R. Pohlmann – *Autora*

Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

Diagramação

Caluh Assessoria e Comunicação

RESUMO

O presente estudo tem como objetivo revisar e discutir as principais questões relativas à nanotecnologia aplicada na área da saúde, abrangendo aspectos conceituais, mercadológicos, de segurança e de regulação. São relatadas as

principais abordagens que vêm sendo adotadas pelos diversos organismos internacionais em direção ao estabelecimento de marcos regulatórios para a nanotecnologia, em especial para a área da saúde.

1. NANOTECNOLOGIA UM CONCEITO EM CONSTRUÇÃO

A ciência tem estudado os elementos constitucionais da matéria para, a partir destes, compreender, controlar e construir estruturas macroscópicas com diferentes propriedades. Especificamente a manipulação de átomos ou moléculas em escala nanométrica, ou nanomanipulação, é uma ideia que ganhou destaque na palestra proferida por Richard Feynmann durante Evento da *American Physical Society* em 1959. Em seu discurso intitulado “*There is plenty of room at the bottom*” mencionava não haver razões físicas impedindo a fabricação de dispositivos pela manipulação de átomos individuais. Desafiou seus colegas ao estudo da matéria em nível nanoscópico vislumbrando a manufatura de ampla gama de dispositivos úteis para todos os campos do conhecimento. Entretanto, o termo **nanotecnologia** para denominar a aplicação da ciência em nanoescala ainda não havia sido cunhado, tendo surgido apenas em 1974, quando Norio Taniguchi, um pesquisador da Universidade de Tokio, distinguiu o novo campo da engenharia em escala sub-micrométrica, nanotecnologia, da engenharia em escala micrométricaⁱ.

Nos últimos 30 anos, o conceito de **nanotecnologia** vem sendo modificado e aprimorado de acordo com os avanços da ciência. Mesmo na atualidade não há um conceito internacional consensual para o termo. O conceito de nanotecnologia mais difundido e compartilhado por diferentes organizações governamentais é:

“A nanotecnologia é a compreensão e controle da matéria na escala nanométrica, em dimensões entre cerca de 1 e 100 nanômetros (nm), onde fenômenos únicos permitem novas aplicações.”ⁱⁱ

Conforme os *National Institutes for Health* (NIH) dos Estados Unidos, o conceito é ampliado com a menção de que na escala nanométrica, as propriedades físicas,

químicas e biológicas dos materiais diferem das propriedades da matéria, tanto em escalas menores (atômica) como em escalas maiores (como as utilizadas no dia a dia, como milímetros ou polegadas).ⁱⁱⁱ

Desde 2000, a *National Science Foundation* (NSF) define **nanotecnologia** de forma mais ampla, citando, além das propriedades modificadas e da escala de manipulação e controle nanoscópicas, a integração de nanodispositivos em materiais, sistemas e arquiteturas macroscópicas, sem perda das propriedades derivadas da nanoestruturação. Adicionalmente, menciona que em alguns casos particulares, a dimensão crítica para as novas propriedades e fenômenos pode-se encontrar abaixo de 1 nm (por exemplo, a manipulação de átomos aproximadamente a 0,1 nm) ou acima de 100 nm (por exemplo, nanopartículas poliméricas que têm características únicas a aproximadamente 200 a 300 nm em função das interações intermoleculares).^{iv} Esta particularidade salientada para nanopartículas poliméricas é especialmente importante para as áreas farmacêutica e médica, visto suas propriedades biológicas singulares nessa faixa de tamanho médio de partículas.

De acordo com a ISO TC 229 a nanotecnologia deve contemplar no mínimo um dos seguintes aspectos:^v

- Entendimento e controle da matéria e processos em nanoescala, tipicamente, mas não exclusivamente, abaixo de 100 nanômetros em uma ou mais dimensões, onde o aparecimento de fenômenos dependentes de tamanho permite novas aplicações;
- Utilização das propriedades dos materiais em nanoescala que são diferentes das propriedades dos átomos individuais, moléculas, ou dos materiais macroscópicos, criando materiais, dispositivos e sistemas melhores que exploram essas novas propriedades.

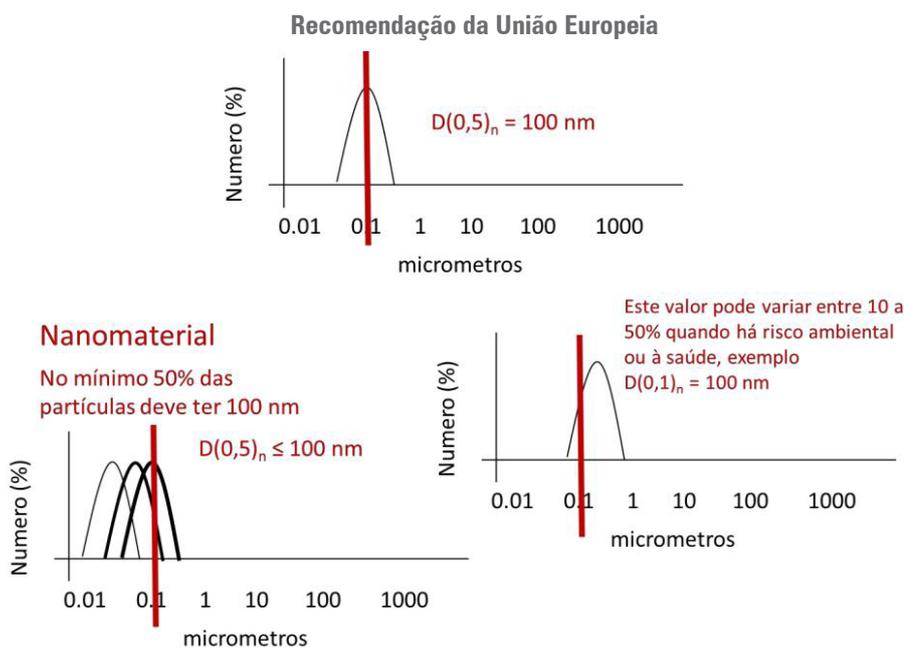
Esta definição também é utilizada nos documentos da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico

(OECD), como por exemplo: *Nanotechnology: an overview based on indicators and statistics*.^{vi}

Em 2011, a European Commission (da União Européia) publicou recomendações para a definição de um **nanomaterial**. De acordo com o documento, um nanomaterial é definido como aquele de origem natural, incidental ou manufaturado contendo partículas em estado não-ligado, aglomerado ou agregado para os quais 50% ou mais das partículas da distribuição por número, ou uma ou mais das dimensões externas, situa-se na faixa entre 1 e 100 nm. Em casos específicos e sempre que se justifique por preocupação ao meio ambiente, à segurança, à saúde ou à competitividade, o limite de 50% da distribuição de tamanho por nú-

mero pode ser substituído por um limiar entre 1 e 50%.^{vii} Cabe salientar que a recomendação também menciona que dadas circunstâncias especiais prevalentes para certos dispositivos farmacêuticos ou médicos, a definição não deve excluir o termo "nano" para estruturas especializadas já em uso (com diâmetro médios entre 100 e 1.000 nm). A Figura 1 exemplifica diferentes distribuições de tamanhos de partículas, salientando os percentis de 50% e 10% fixados em 100 nm. Corroborando esta excepcionalidade quanto à faixa de tamanho de partículas na área da saúde, a *European Medicines Agency*^{viii} define "**nanotecnologia**" como o uso de pequenas estruturas menores de 1.000 nanômetros de diâmetro que são projetadas para apresentar propriedades específicas.

Figura 1 - Distribuições de tamanhos de partículas, salientando os percentis de 50% e 10% fixados em 100 nanômetros.



Na medicina, a nanotecnologia tem sido investigada como uma forma de melhorar as propriedades dos medicamentos, tais como a sua solubilidade ou estabilidade, e ainda, para o desenvolvimento de medicamentos capazes de proporcio-

nar novas formas de direcionar e entregar os fármacos ao organismo com mais precisão, mais segurança e maior eficácia, bem como o desenvolvimento de novas técnicas de diagnóstico e de regeneração de células e tecidos.

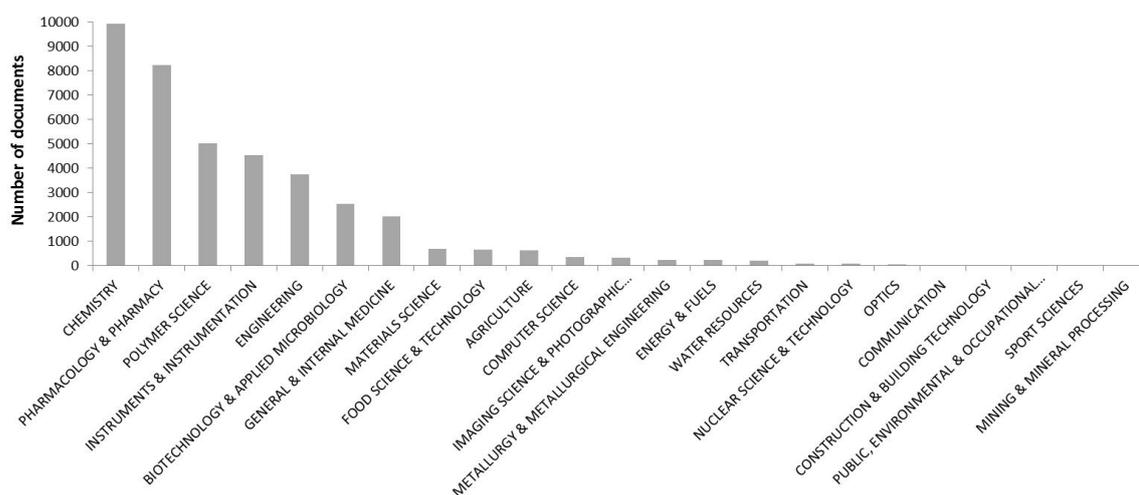
2. IMPACTOS DA NANOTECNOLOGIA NO SETOR SAÚDE

2.1 PATENTES

O componente inventivo vinculado à nanotecnologia é constante, de forma que a avaliação e o acompanhamento das patentes depositadas nas diversas aplicações da nanotecnologia podem fornecer subsídios relevantes quanto a impactos e tendências de inovações futuras. A Figura 2 mostra o número de patentes nas diversas áreas de aplicação considerando o período 1963-66 a 2012 (todo o período disponível), evidenciando a importância da nanotecnologia em áreas que são complementares, como a química, farmacologia e farmácia, que se apresentam dominantes

e expressivas neste contexto. O perfil de distribuição dos documentos nas respectivas áreas é similar em outros dois recortes temporais, os últimos 10 e os últimos 3 anos, demonstrando que essas áreas se mantêm como sendo as principais em termos de aplicações tecnológicas. Além disso, esse fato permite inferir que o número de produtos farmacêuticos de base nanotecnológicos deve crescer, pois a proteção de produtos e processos por meio do patenteamento é etapa obrigatória e prévia à introdução de um novo produto no mercado, ou seja, uma inovação.

Figura 2 - Número de documentos, por área, levantados na base de dados Derwent Innovations Index (Thomson Reuters) em 09/10/2012.



Uma busca no banco de dados *Derwent Innovation Index* (Thomson Reuters) considerando o cruzamento: nano* and health or nano* and drug or nano* and disease or nano* and medicine, demonstrou que dos 25 primeiros no ranking dos titulares dos documentos,

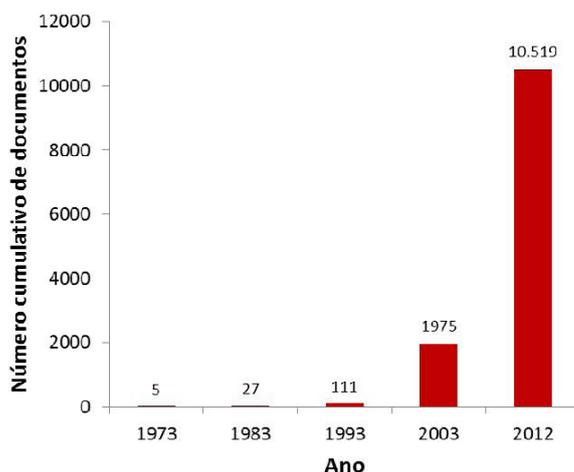
6 são empresas e 14 são universidades ou institutos de pesquisa, dos quais 5 são americanos, sendo a Universidade da Califórnia a melhor posicionada seguida do *Massachusetts Institute of Technology*. Esse dado mostra o forte envolvimento do Setor Acadêmico e a dependência da

ciência para a produção de tecnologias inovadoras patenteáveis.

Em relação ao número cumulativo de documentos entre 1963 e 2012 (Figura

3), verifica-se que quase a totalidade se situa na última década, sendo que apenas 1,13% destes são anteriores a 1993 e 68% foram depositados a partir de 2003.

Figura 3 - Número cumulativo de documentos a partir de 1963 até 2012 considerando o cruzamento: nano* and health or nano* and drug or nano* and disease or nano* and medicine, na base de dados Derwent Innovations Index (Thomson Reuters) em 09/10/2012.



2.2 ENSAIOS CLÍNICOS DE NANOMEDICAMENTOS

Outra avaliação relevante para estimar o panorama futuro é a análise dos ensaios clínicos em andamento, nas suas diferentes fases. Tratam-se de etapas essenciais no desenvolvimento de um novo produto destinado à saúde humana, sendo que a(s) fase(s) clínica(s) correspondem aos testes em seres humanos, sendo subsequentes aos ensaios pré-clínicos.

Fase I Nesta etapa o produto é testado pela primeira vez em pequenos grupos de voluntários sadios com o objetivo de avaliar a sua segurança.

Fase II Nesta fase que tem por objetivo avaliar a eficácia do medicamento, além de obter informações mais detalhadas sobre a segurança (toxicidade), o número de pacientes é maior (70 a 100).

Fase III O novo medicamento é comparado com o tratamento-padrão existente em grupo de pacientes entre 100 a 1.000. Os ensaios nessa fase são duplo-cego randomizados, compreendendo o grupo controle (recebe o tratamento padrão) e o grupo investigacional (recebe o novo medicamento).

Fase IV Esta fase é iniciada após a aprovação do novo medicamento pelas autoridades regulatórias (no Brasil, a ANVISA). Esses estudos visam confirmar os efeitos clínicos em várias populações assim como a ocorrência de efeitos colaterais pelo uso a longo-termo.

Atualmente, vários estudos clínicos com nanopartículas estão sendo realizados ao redor do mundo. Uma busca no site *clinicaltrials.gov* registra 117 estudos clínicos em andamento (6/10/2012). A principal doença-alvo é o câncer (Figura 4), as nanopartículas mais estudadas são as de albumina e o fármaco mais recorrente é o paclitaxel. Dos ensaios clínicos com nanopartículas, 13 são de fase I, 23 de fase II, 2 de fase III (nanopartículas de paclitaxel para o tratamento de câncer de mama metastático e nanoagregados para uso odontológico) e 1 de fase IV (cateter revestido com nanopartículas de prata para prevenção da bacteremia). Nenhum dos estudos vem sendo realizado no Brasil. Quase a metade dos ensaios clínicos para o tratamento do câncer é destinada ao câncer de mama (Figura 5).

Figura 4 - Estudos clínicos com nanopartículas em andamento de acordo com as aplicações (www.clinicaltrials.gov, acesso em 06/10/2012).

■ Cancer ■ Antibacterianos ■ Aterosclerose/stents/restenose ■ Diabetes ■ Outros

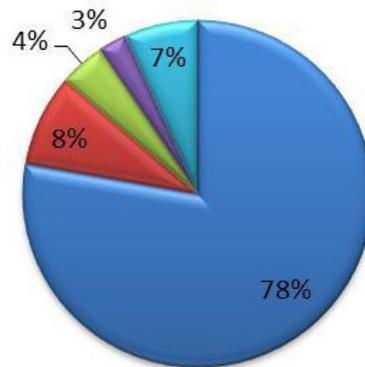
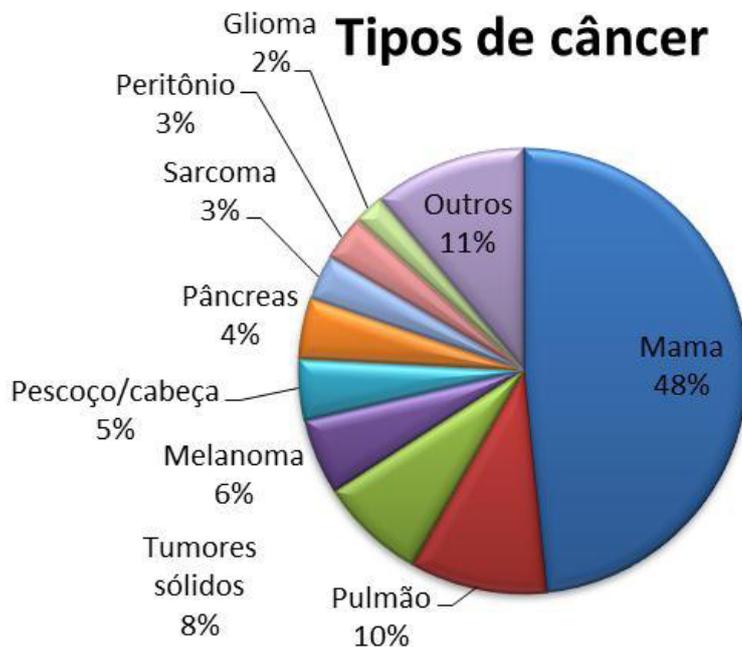


Figura 5 - Estudos clínicos com nanopartículas em andamento para o tratamento de diferentes tipos de câncer (www.clinicaltrials.gov, acesso em 06/10/2012).

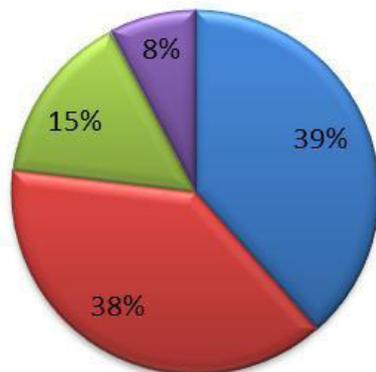


Em relação aos lipossomas, um número expressivo de ensaios clínicos encontra-se registrado (576), dos quais 184 encontram-se em fase I, 293 em fase II, 107 em fase III e 28 em fase IV. A maioria dos estudos está relacionada ao tratamento do câncer (437), dos quais 84 para câncer de mama metas-

tático e 84 para carcinoma. Dos estudos com lipossomas, 13 deles estão sendo realizados no Brasil (Figura 6). Salienta-se que dos estudos relacionados ao tratamento do câncer, 2 são destinados a tratamento de câncer de ovário, 1 de câncer de mama, 1 para câncer de pulmão e 1 para sarcoma.

Figura 6 - Estudos clínicos com lipossomas em andamento no Brasil.

■ Cancer ■ Anestésicos locais ■ Leishmanioses ■ Candidíase



Para outros tipos de nanopartículas como fulerenos, dendrímeros e nanotubos de carbono,

não há registros de ensaios clínicos para aplicação terapêutica até o momento (6/10/2012).

2.3 ASPECTOS DO MERCADO

No mercado global, a produção total anual de nanomateriais é estimada em cerca de 11 milhões de toneladas, representando um valor de mercado de aproximadamente 20 bilhões de euros^{ix}. O negro de fumo e a sílica amorfa representam, de longe, o maior volume de nanomateriais comercializados para uma grande variedade de aplicações (em tintas, borrachas ou insumos farmacêuticos e alimentícios). O mercado para produtos de base nanotecnológica deverá passar de 200 milhões de euros em 2009 para 2 trilhões de euros em 2015. Atualmente, os empregos diretos em nanotecnologia são estimados em 300.000 a 400.000 postos de trabalho na União Europeia, com forte tendência de aumento.

Inventários de dados de mercado em relação à nanotecnologia são disponibilizados através do site nanotechproject.orgx. Trata-se de um projeto sobre nanotecnologias emergentes que foi fundado em abril de 2005 como uma parceria entre o *Woodrow Wilson International Center for Scholars* e o *Pew Charitable Trusts*. O seu principal objetivo é contribuir para o avanço das nanotecnologias, minimizando os riscos associados, promovendo o engajamento

do público e dos consumidores, para que os benefícios dessas novas tecnologias se concretizem. Até março de 2011 o inventário registra 1.317 produtos ou linhas de produtos que declaram publicamente conter nanotecnologias em suas composições ou fórmulas, o que representa um crescimento de aproximadamente 521% em comparação a março de 2006, quando havia 212 produtos comercializados (Figura 7). Uma regressão linear foi aplicada aos dados e demonstrou um valor de coeficiente de determinação (R^2) de 0,9963, próximo à unidade, o que significa que é uma tendência de mercado bem caracterizada, uma vez que este tipo de regressão pode ser aplicado como método preditivo.

Os produtos foram categorizados apresentando o seguinte perfil de distribuição em 2011: 56% de produtos para a saúde e *fitness*, 16% de produtos para casa e jardim, 9,5% para produtos automotivos, 8% para produtos alimentícios e bebidas, 4,4% para produtos eletrônicos e computadores, entre outras categorias menos expressivas. Estes dados indicam de forma bastante consistente a importância do setor da saúde como sendo preferencial para apli-

cações da nanotecnologia. Dentre os produtos para a saúde e *fitness*, destacam-se os seguintes: os cosméticos, os de vestimentas, os de higiene pessoal, os produtos esportivos, os filtros solares e os produtos para filtração (Figura 8). Em relação à distribuição geográfica, da

tendo *nanotech* produzidos para todos os setores econômicos, 44% foram fabricados nos EUA, 28% na Europa, 20% na Ásia e os restantes 8% em outros lugares do mundo ou locais não declarados (Figura 9). O tipo de material mais presente nos produtos são as nanopartículas de prata (24%).

Figura 7 - Crescimento do número de produtos de base nanotecnológica no mercado (Adaptado de <http://www.nanotechproject.org/inventories>)

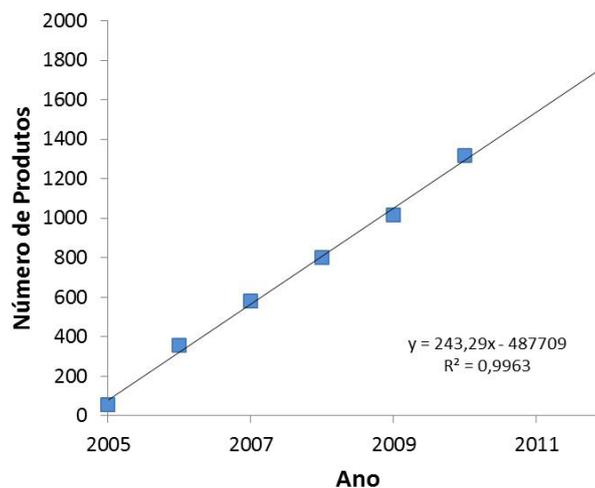


Figura 8 - Categorias de produtos de base nanotecnológica comercializados para área de saúde e fitness (Adaptado de <http://www.nanotechproject.org/inventories>)

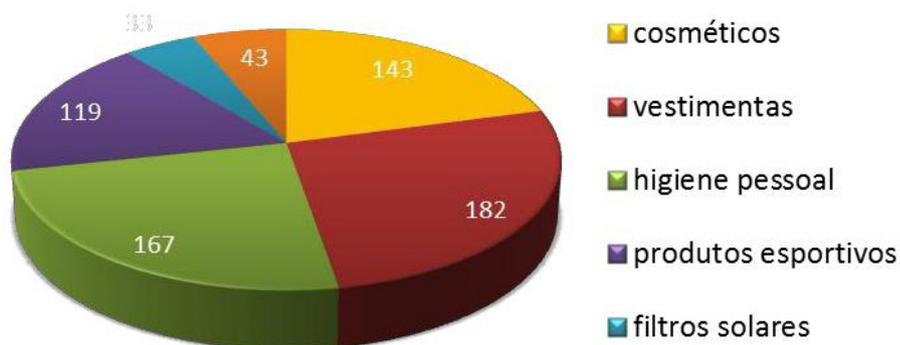
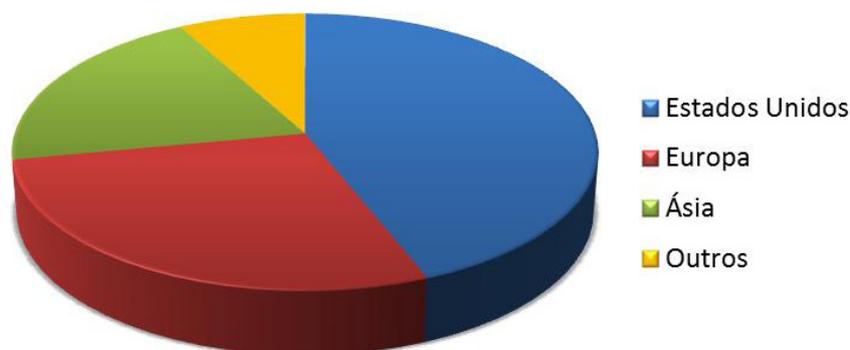


Figura 9 - Distribuição percentual geográfica da totalidade de produtos de base nanotecnológica produzidos para todos os setores econômicos (Adaptado de <http://www.nanotechproject.org/inventories>).



Em relação ao setor farmacêutico existem particularidades. Com as expirações de várias patentes de fármacos "*blockbuster*", as grandes empresas farmacêuticas estão à procura de novas estratégias de negócios^{xi}. Por exemplo, cerca de US\$ 70 a 80 bilhões foram perdidos pelo setor em 2011, devido a patentes expiradas. Por outro lado, o alto custo (US\$ 800 milhões) e o longo tempo (frequentemente de 10-15 anos) para desenvolver e introduzir no mercado um novo fármaco têm limitado estas atividades. Os investimentos anuais em P&D por empresas farmacêuticas aumentaram de US\$ 1 bilhão em 1975 para US\$ 40 bilhões na atualidade. No entanto, a aprovação de novos fármacos permaneceu estável, entre 20 e 30 por ano. Por conseguinte, há uma necessidade crítica de alterar as abordagens de investigação e os modelos de negócios. Portanto, não é surpreendente que as companhias farmacêuticas de hoje estejam se voltando à nanotecnologia para oferecer soluções a problemas da indústria farmacêutica, os quais incluem desde a baixa solubilidade em água de determinados fármacos potenciais até a falta de especificidade ao

sítio alvo para o efeito farmacológico. Estima-se que a nanotecnologia deva reduzir os custos no planejamento e desenvolvimento de novos medicamentos. Apesar da existência de lacunas quanto aos aspectos regulatórios a serem vencidos, na atualidade já existem vários nanomedicamentos no mercado aprovados pela FDA, alguns destes relacionados na Tabela 1.

A Tabela 2 mostra os exemplos de produtos para diagnóstico e nanodispositivos comercializados. O mercado global para nanomedicamentos foi avaliado em US\$ 53 bilhões em 2009 e tem previsão de crescimento anual de 13,5%, atingindo mais de US\$ 100 bilhões em 2014. Os nanomedicamentos para o tratamento do câncer se destacam^{xii}, com US\$ 20 bilhões em 2009. Este setor deverá aumentar a uma taxa de crescimento anual de 11% para chegar a US\$ 33 bilhões em 2014. Por sua vez, os nanomedicamentos para tratamento de doenças que afetam o sistema nervoso central é outro segmento importante, com valor de mercado de quase US\$ 11 bilhões em 2009, devendo chegar a US\$18 bilhões em 2014, com crescimento anual de 11,1%.

Tabela 1- Exemplos de nanomedicamentos comercializados

Nanomedicamento	Fármaco/carreador	Via de administração	Empresa	Indicação	Ano
Abelcet	Anfotericina B/ complexo lipídico	Injetável	Enzon	Infecções fúngicas	2004
Abraxane	Paclitaxel/nanopartículas de albumina (~130 nm)	i.v.	Abraxis Bio Science AstraZeneca	Câncer de mama metastático	2005
Ambisome	Anfotericina B/lipossomas	Injetável	Gilead (Foster City, CA, USA), Fujisawa (Osaka, Japan)	Infecções fúngicas	1995
Amphotec	Anfotericina B/suspensão coloidal (~115 nm)	Subcutânea	Sequus	Aspergillosis invasiva em pacientes refratários ou intolerantes à anfotericina B convencional	1996
Amphotec	Anfotericina B/dispersão coloidal lipídica	Injetável	InterMune	Infecções fúngicas	2004
DaunoXome	Daunorubicin A/ lipossomas	Injetável	Gilead	Sarcoma de Kaposi	1997
Depocyt	Citarabina/lipossomas	i.v.	SkyePharma (London), Enzon	Cancer	2001
Diprivan	Propofol/lipossomas	i.v.	Zeneca Pharma	Anestésico	1989
Doxil Caelyx (outside the U.S.)	Doxorubicina/lipossomas peguילים	i.v.	OrthoBiotech Schering-Plough	Câncer de ovário metastático; sarcoma de Kaposi	1995
Estrasorb	Estradiol /nanopartículas micelares	Tópico	Novavax	Terapia da menopausa	2004
Macugen	Estradiol/nanopartículas micelares (emulsão)	Transdérmico	Novavax	Redução dos sintomas vasomotores da menopausa	2003
Macugen	Aptamero anti-VEGF PEGuילado	Intravítreal	OSI Pharmaceuticals Pfizer	Neovascularização: degeneração macular relaciona á idade	2004
MegaceES	Acetate de megesterol/ nanocristais	Suspensão oral	Elan Drug Delivery, Par Pharmaceutical Companies	Desordens alimentares	2005
Myocet	Doxorubicina/lipossomas	Injetável	Zeneus Pharma	Cancer de mama	2000
Oncaspar	Asparaginase-PEGuילada	Injetável	Enzon	Leucemia	1994
Rapamune	Sirolimus/nanocristais	Comprimidos	Elan Drug Delivery, Wyeth Pharmaceuticals	Imunossupressor	1999
Triglide	Fenofibrato/nanocristais	Comprimidos	SkyePharma, First Horizon Pharmaceuticals	Lipidemias	2005
Visudyne	VerteporfinA/lipossomas	Injetável	QLT (Vancouver, Canada), Novartis (Basel)	Degeneração macular relacionada ao envelhecimento	2000
XIENCE nano	Stent farmacológico com everolimus	Implante intra-arterial	Abbott Vascula	Obstrução coronariana	2011

Tabela 2 - Exemplos de produtos para diagnóstico e nanodispositivos comercializados (Adaptado de Volker et al., 2006^{xiii})

Imagem in vivo			
Resovist	Nanopartículas de ferro	Tumores do fígado	Schering (Berlin)
Feridex/Endorem	Nanopartículas de ferro	Tumores do fígado	Advanced Magnetics (Cambridge, MA, USA), Guerbet (Roissy, France)
Gastromark/Lumirem	Nanopartículas de ferro	Imagens de estruturas abdominais	Advanced Magnetics, Guerbet
Diagnóstico in vitro			
Lateral flow tests	Ouro coloidal	Gravidez, ovulação, HIV	British Biocell (Cardiff, UK), Amersham/GE (Little Chalfont, UK), Nymox (Hasbrouck Heights, NJ, USA)
Clinical cell separation	Nanopartículas magnéticas	Imuno diagnóstico	Dynal/Invitrogen (Oslo, Norway), Miltenyi Biotec (Bergisch Gladbach, Germany), Immunicon (Huntingdon Valley, PA, USA)
Biomateriais			
Ceram X duo	Nanopartículas compósitas	Material de enchimento dentário	Dentsply (Weybridge, UK)
Filtek Supreme	Nanopartículas compósitas	Material de enchimento dentário	3M Espe (Seefeld, Germany)
Mondial	Próteses dentárias contendo nanopartículas	Restauração dentária	Heraeus Kulzer (Hanau, Germany)
Premise	Nanopartículas compósitas	Restauração dentária	Sybron Dental Specialties (Newport Beach, CA, USA)
Tetric EvoCeram	Nanopartículas compósitas	Restauração dentária	Ivoclar Vivadent (Schaan, Liechtenstein)
Ostim	Nano-hidroxiapatita	Reparação de defeitos ósseos	Osartis (Oberburg, Germany)
Perossal	Nano-hidroxiapatita	Reparação de defeitos ósseos	aap Implantate (Berlin)
Vitoss	Nano-hidroxiapatita	Reparação de defeitos ósseos	Orthovita (Malvern, PA, USA)
Acticoat	Nanopartículas de prata	Curativo anti-microbiano	Nucryst (Wakefield, MA, USA)

A área cosmética também conta com inúmeros produtos no mercado, com des-

taque para a área de fotoproteção, conforme exemplificado na Tabela 3.

Tabela 3 - Exemplos de produtos fotoprotetores de base nanotecnológica disponíveis comercialmente (Adaptado de Beck et al., 2011^{xiv}).

Produto	FPS	Tipo de nanoestrutura	Empresa
Red Vine Year Round Hair Sun Protection	-	Nanopartículas	Korres Natural Products Ltd.
Lancome Soleil Soft-Touch Moisturising Sun Lotion	15	Nanocápsulas de vitamina	L'Oreal
Revlon Skinlights Instant Skin Brightener Lotion	15	Topázio micronizado; quartzo micronizado	Revlon
All Day Suncare	15 e 30	Nanotecnologia patenteada	Kara Vita
BioMedic Pigment Shield	18	Óxido de zinco micronizado	La Roche-Posay
Dermatone	20	Óxido de zinco micronizado	Dermatone
Powder sunscreen	20	Óxido de zinco micronizado	Innovative skincare
Optisol™ Sun Defence	25	Microfine TiO ₂ -doped manganese (OPTISOL™)	Oxonica® Ltd.
Sensitive Skin Sunscreen	25	Dióxido de titânio micronizado	Applied Therapeutics™
Advanced Protection	30	Óxido de zinco micronizado	Skin Rx Solutions
Q-SunShade™	30	Óxido de zinco micronizado	International Cosmeceuticals, Inc.
Blue Lizard® Regular	30	Óxido de zinco micronizado	Crown Laboratories, Inc.
Rosacea Care Sunscreen "30"	30	Óxido de zinco micronizado	Rosacea Care
Sheer physical UV defense	50	Óxido de zinco micronizado	SkinCeuticals®
SunVex® IM50	50	Nanopartículas de TiO ₂ com superfície tratada	SunVex®
Cotz	58	ZnO e TiO ₂ micronizados	Fallene
Photoprot (fotoprotetor e fotoprotetor/base, claro e escuro)	100 e 45	Nanocápsulas contendo avobenzona e octocrileno (NANOPHOTON®)	BIOLAB Sanus Farmacêutica

3. NANOMETROLOGIA (MATERIAIS DE REFERÊNCIA)

A **nanometrologia** é a ciência da medição em escala nanométrica, apresentando um papel fundamental para a produção de nanomateriais e dispositivos com um grau elevado de precisão e de segurança. A nanometrologia inclui medições de comprimento ou tamanho (onde as dimensões são normalmente dadas em nanômetros e da incerteza de medição, que é muitas vezes menor do que 1 nm), bem como a medição de parâmetros como força, massa, propriedades elétricas, entre outros.^{xv}

O controle preciso das dimensões dos objetos é a questão-chave da nanotecnologia e da ciência de nano-objetos. As dimensões destes objetos são inferiores a 100 nm e a precisão requerida frequentemente é da ordem de 0,1 nm. Este fato determina que novos métodos de medição e novos materiais de referência sejam desenvolvidos.

É importante ressaltar que as medidas em escala nanométrica devem ser rastreáveis e fazer uso de unidades de medição internacionalmente aceitas. Isso requer métodos validados, instrumentação científica calibrada, bem como amostras de referência qualificadas. Em algumas áreas, até mesmo um vocabulário comum precisa ser definido. Um grande desafio é a preparação de amostras, preservando as características delicadas em nanoescala.

As técnicas de medição desenvolvidas para materiais convencionais em muitos casos, não podem ser simplesmente aplicadas às nanoestruturas. Protocolos especiais e novos equipamentos para a medição de nanoestruturas e nanomateriais necessitam ser desenvolvidos. A não observância dessa necessidade pode levar a erros graves na avaliação dos resultados. Novos fenômenos na nanoescala exigem uma compreensão e capacidade de medir de forma confiável objetos muito pequenos.

Além disso, as nanoestruturas podem

se apresentar em formas diversificadas, por exemplo, fulerenos, nanopartículas, nanotubos, dendrímeros, nanocápsulas poliméricas, entre outras. Essas características aumentam o grau de complexidade para a avaliação metrológica das partículas.

Cabe destacar o caso específico da **nanobiotecnologia**, definida como a seção transversal das ciências da vida, saúde e nanotecnologia, que inclui o uso da nanotecnologia para entender e desenvolver a ciência biológica, biotecnológica, farmacêutica e médica^{xvi}. Atualmente, há três áreas principais onde o desenvolvimento nanobiotecnológico ocorre:

- dispositivos médicos e implantes,
- nanomedicina e medicina personalizada, e
- nanobiomateriais engenheirados.

São áreas que requerem esforços interdisciplinares para o seu desenvolvimento, bem como o de novas ferramentas de metrologia. Não há uma técnica única aplicável para nanobiometrologia. Muitas vezes, aplica-se um conjunto de técnicas para medições confiáveis.

Na Europa, o programa *Co-Nanomet* organiza-se em grupos de trabalho para estabelecer as prioridades e as estratégias futuras referentes à nanometrologia. Recentemente a *Co-Nanomet* publicou um relatório bastante completo onde divulga as ações necessárias e o planejamento das atividades em nanometrologia até 2020.^{xvii} De acordo com o documento, três importantes conjuntos de caracterizações são distinguidos:

- caracterização das propriedades química, estrutural e mecânica dos materiais bio-engenheirados e bio-superfícies em condições ambientes;

- quantificação, distribuição, estrutura e atividades dos materiais biológicos;
- quantificação e distribuição das nanopartículas nos sistemas biológicos.

O documento incorpora conceitos que buscam acelerar o desenvolvimento europeu na área, apoiando a exploração comercial mais efetiva e abrangente das nanotecnologias emergentes. Os mercados considerados chave para a nanotecnologia são o farmacêutico, o eletrônico e o de materiais. Como ponto crítico para a expansão das atividades é mencionada a necessidade de desenvolvimento de metodologias de medida com elevado grau de resolução e precisão. Para tal, novas técnicas precisam ser caracterizadas e harmonizadas, congregando as *expertises* de metrologistas advindos de diversas áreas, dado o caráter transversal que a nanotecnologia vem assumindo na atualidade. Foram identificadas 4 áreas temáticas: *i)* nanopartículas engenheiradas, *ii)* nanobiotecnologia, *iii)* filmes finos, superfícies estruturadas e dimensões críticas, e *iv)* modelagem e simulação. Das quais as duas primeiras são as mais relevantes no setor da saúde, sendo então comentadas a seguir.

A. Nanopartículas engenheiradas

Trata-se de um grupo amplo e diversificado de nanopartículas, cujas aplicações contemplam desde a área terapêutica até a de dispositivos eletrônicos híbridos. A principal meta europeia para 2020 é a integração das avaliações de perigos ao meio ambiente e saúde às atividades de pesquisa e de produção das nanopartículas para apoiar o desenvolvimento mais seguro da nanotecnologia.

Os objetivos específicos a serem atingidos pela parceria da comunidade científica com o setor industrial mencionados no relatório são:

- Desenvolvimento de métodos científicos para classificar e distinguir as nanopartículas, levando em consideração as suas características físico-químicas e as suas propriedades.
- Aprimoramento das técnicas de medição e instrumentação (em especial

para a faixa abaixo de 10 nm).

- Desenvolvimento de outras técnicas de medição, além daquelas baseadas na avaliação do tamanho das partículas. Por exemplo, técnicas baseadas na medida de concentração, forma e carga de superfície.
- Estabelecimento das inter-relações entre as métricas baseadas na concentração (número, superfície, massa, etc) e os efeitos relacionados (dose, toxicidade).
- Calibração de instrumentos e métodos de validação (faixa inferior a 100 nm) devem ser incorporados à rotina. Sempre que possível, métodos simples e robustos, amplamente aplicáveis devem ser disponibilizados para medir as nanopartículas em matrizes complexas, em altas concentrações e/ou em ambientes agressivos (pH, temperatura, pressão, etc.)
- Melhoria da resolução das metodologias.

B. Nanobiotecnologia

Esta área aborda o desenvolvimento da nanometrologia relacionada à biomedicina, biociência e biotecnologia, sendo de particular importância para a indústria farmacêutica, visto as características de segurança e eficácia requeridas pelo segmento. Também envolve as aplicações para cuidados de saúde, tais como as tecnologias de imagem, diagnósticos clínicos e dispositivos médicos (por exemplo, implantes), bem como para a segurança alimentar.

Entre os objetivos para 2020, o relatório menciona a necessidade de aprofundamento da compreensão das estruturas complexas e de seus fenômenos de interação com sistemas biológicos. Os objetivos específicos para a área são:

- Atingir resolução nanométrica para medidas *in situ* de estruturas tridimensionais de uma proteína isolada, com especificidade química;
- Detectar baixas concentrações de biomoléculas ou de marcadores de doenças, abaixo de $\mu\text{g m}^{-3}$ em amostras biológicas;

- Efetuar medidas da ligação de moléculas de fármacos com receptores;
- Realizar imagens de sistemas vivos com altas resoluções, espacial e temporal, com informações 3D;
- Aumento dos níveis de conhecimento e consciência metrológica dos técnicos que atuam nas áreas biológica e médica;
- Solucionar a questão da falta de rastreabilidade do sistema internacional de medidas na área biológica por meio do desenvolvimento de novos métodos de medidas, materiais de referência e boas práticas.

Recentemente, o webinar *“Update on the EU Definition of Nanomaterials: Recent EU and JRC Publications”* promovido pelo REACH Center, pela *Nanotechnologies In-*

dustries Association (NIA) e pela empresa *Nanosight*^{xviii} discutiu a recomendação europeia para a definição de nanomateriais com o objetivo de aprofundar o tema com vistas ao estabelecimento futuro da regulação europeia. Um aspecto interessante abordado no seminário *online* refere-se aos métodos de medida e seus padrões para as avaliações físico-químicas de nanomateriais. Foi especificamente mencionada a necessidade do uso de um conjunto de técnicas simultaneamente para a caracterização de nanomateriais, uma vez que nenhuma técnica usada isoladamente pode estabelecer parâmetros suficientes para o enquadramento ou classificação de um material como um nanomaterial. A Tabela 4 descreve as oito técnicas recomendadas bem como os parâmetros físico-químicos mensuráveis, aplicações e a existência ou não de padrões.

Tabela 4 - Comparação das técnicas para medição de partículas na faixa nanoscópica

Método	Faixa de medida, meio, (fator limitante)	Tipo de distribuição de tamanho	Como a técnica responde aos desafios de medida (+, +, +, 0, -, -)				Padrões
			Polidispersidade	Partículas não-esféricas	Materiais de baixa densidade	Agregados	
Microscopia eletrônica	> 1 nm, seco (faixa dinâmica)	Baseada em número	+	Alongadas + Laminares -	-	-	sim
Espalhamento de luz dinâmico	5 a 500 nm, suspensão (sedimentação, intensidade de espalhamento)	Baseada em intensidade	--	--	+	--	sim
Sedimentação por centrifugação	> 20 nm, suspensão (densidade das partículas)	Baseada em intensidade-extinção	+	--	-	--	sim
Espalhamento por raio-x a baixo ângulo	> 5 nm, suspensão (faixa dinâmica)	Baseada em intensidade-espalhamento	0	-	0	--	sim
Fracionamento por fluxo de campo	1-200 nm, suspensão (faixa dinâmica)	Dependente do detector	+	-	+	--	não
Análise por rastreamento de partículas	> 25 nm, suspensão (intensidade de espalhamento)	Baseada em número	+	--	0	--	não
Microscopia de força atômica	> 1 nm, seco (faixa dinâmica)	Baseada em número	+	Alongadas + Laminares +	0	-	sim
Difração de raios-x	> 1 nm, seco (somente materiais cristalinos)	Sem distribuição	--	--	-	+	sim

4. ASPECTOS DE SEGURANÇA E REGULAÇÃO

Na atualidade várias organizações internacionais estão avaliando informações e publicando documentos e guias em relação à segurança de nanomateriais com vistas a implementação de marcos regulatórios. No presente documento encontram-se sistematizadas as principais publicações e recomendações de diferentes países e organizações, incluindo o Brasil, o Japão, o Canadá, os Estados Unidos, a União Européia e a OECD. Cabe ressaltar que a ICH,

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ainda não disponibiliza documentos públicos considerando nanomateriais ou nanotecnologia.

Brasil

O Ministério de Desenvolvimento Industrial e Comércio Exterior (MDIC) promove o *Forum de Competitividade em Nanotecnologia* desde novembro de 2009. Como

resultado de vários encontros, o Grupo de Trabalho em Marco Regulatório produziu um relatório^{xix} que discute definições e questionamentos relativos à nanotecnologia, sob a óptica brasileira. As sugestões elaboradas nas reuniões ocorridas em 2010 culminaram com a proposição de um algoritmo para a classificação dos nanomateriais.

Em termos de definições, após ampla discussão, o Grupo de Trabalho propôs a adoção da definição de nanotecnologia da ISO TC 229 (ver item 1 acima), assim como a definição de nanomaterial da ISO/TR 12885-2008, na qual **nanomaterial engenheirado** é aquele material nanoestruturado e/ou é o que contém nano-objetos. Adicionalmente, considerando a pluralidade das nanotecnologias, o documento define também que a nanotecnologia se insere no setor secundário da economia, em quaisquer de suas cadeias produtivas na indústria de transformação, entre a produção da matéria-prima pelo setor primário e o produto final de venda ao consumidor (Figura 10).

Figura 10 - A inserção da nanotecnologia na cadeia produtiva



Em relação à regulação, o documento identifica vários desafios e gargalos a serem sobrepujados, visando o objetivo final de atestar a segurança dos produtos à saúde humana, ao ambiente e ao trabalhador. Adicionalmente, salienta o interesse de incrementar o desenvolvimento tecnológico em vários setores produtivos, de forma a que mais produtos inovadores sejam produzidos. Para atingir esses objetivos identifica-se a necessidade de *know-how* técnico, ponderação e bom senso para equilibrar inovação e regulação.

Do ponto de vista dos riscos associados aos nanomateriais, o documento salienta que riscos são distintos em cada etapa produtiva, quando do manuseio, da produção, da incorporação e/ou da degradação do nanomaterial ou do produto contendo nanomaterial(is). O risco principal é a contaminação através da dispersão aérea, seguido pelo contato (pele e mucosas) e, por último, por ingestão acidental. Há também riscos de contaminação ambiental (dispersão de materiais particulados) decorrente da degradação dos produtos ou mesmo acidentes (vazamento) de produtos e/ou falha no sistema de gestão e controle ambiental. Em relação aos trabalhadores, potencialmente, os riscos serão decorrentes, principalmente da exposição às nanopartículas, que apresentem grande capacidade de penetração e, conseqüentemente, de distribuição em vários órgãos do corpo.

Estima-se que possivelmente existirão cadeias produtivas nas quais os riscos relacionados às nanotecnologias não diferirão de outras, associadas às tecnologias estabelecidas e reguladas. Outros setores, por sua vez, necessitarão de novos parâmetros metrológicos para garantir a segurança do consumidor, trabalhador e ambiental.

O setor farmacêutico, tomado com exemplo, normalmente apresenta requisitos bastante estritos, tanto em relação à segurança dos produtos, ambientes fabris e saúde do paciente e do trabalhador, bem como no que diz respeito ao impacto ambiental. Neste cenário, é possível (e já realidade para a produção de alguns medicamentos de base nanotecnológica) que estes materiais, ambientes e legislação já atendam os quesitos para garantir a segurança. Evidentemente, que dado o caráter

inovador da nanotecnologia (novos e sofisticados tipos de nanopartículas são constantemente desenvolvidos) e das diversas potencialidades de usos, é realista inferir que uma abordagem de avaliação de risco caso- a -caso seja pertinente, de acordo com as propriedades físico-químicas das partículas.

Uma análise dos trabalhos científicos publicados até agosto de 2010 indica que as propriedades abaixo citadas são as mais relevantes neste quesito, devendo ser as prioritárias para a análise de risco.

- Tamanho das partículas e distribuição de tamanho;
- Via de exposição/administração;
- Labilidade em meios biológicos ou ambiente;
- Estrutura cristalina;
- Estado de agregação;
- Composição / revestimentos de superfície;
- Reatividade de superfície;
- Método de síntese/ fabricação;
- Pureza da amostra;
- Volume de produção.

O relatório também destaca a **nanotoxicologia**, uma sub-área da nanotecnologia que vem emergindo como uma nova ciência. A nanotoxicologia estuda da interação de nanoestruturas com sistemas biológicos, com ênfase na elucidação da relação entre as propriedades físicas e químicas (por exemplo, tamanho, forma, química de superfície, composição e agregação) de nanoestruturas induzido respostas biológicas tóxicas.

Considerando as propriedades físico-químicas dos nanomateriais capazes de afetar seu comportamento biológico, a sistematização de um organograma da classificação dos insumos e produtos nanotecnológicos é necessária para consideração de seus graus de risco, eficácia e segurança. Desta forma, o Grupo de Trabalho propôs um algoritmo para a classificação dos nanomateriais (Figura 11), adaptado do algoritmo proposto por Fronza e colaboradores em 2007^{xx}.

O algoritmo relaciona 8 perguntas para

direcionar a classificação de diferentes nanomateriais, os quais teriam diferentes graus de risco ou perigo em potencial, por exemplo, nanotubos de carbono e lipossomas, que são representantes de partículas biopersistentes e de partículas lábeis, respectivamente.

Perguntas do algoritmo, dado um material:

1. Apresenta propriedades diferentes do que o mesmo material nas suas formas atômica, molecular ou *bulk*?
2. Contém nanoestruturas menores que 1.000 nm?

3. Os nano-objetos são fibrosos ou têm uma dimensão preponderante?

4. Contém nanopartículas insolúveis (biopersistentes) menores que 100 nm?

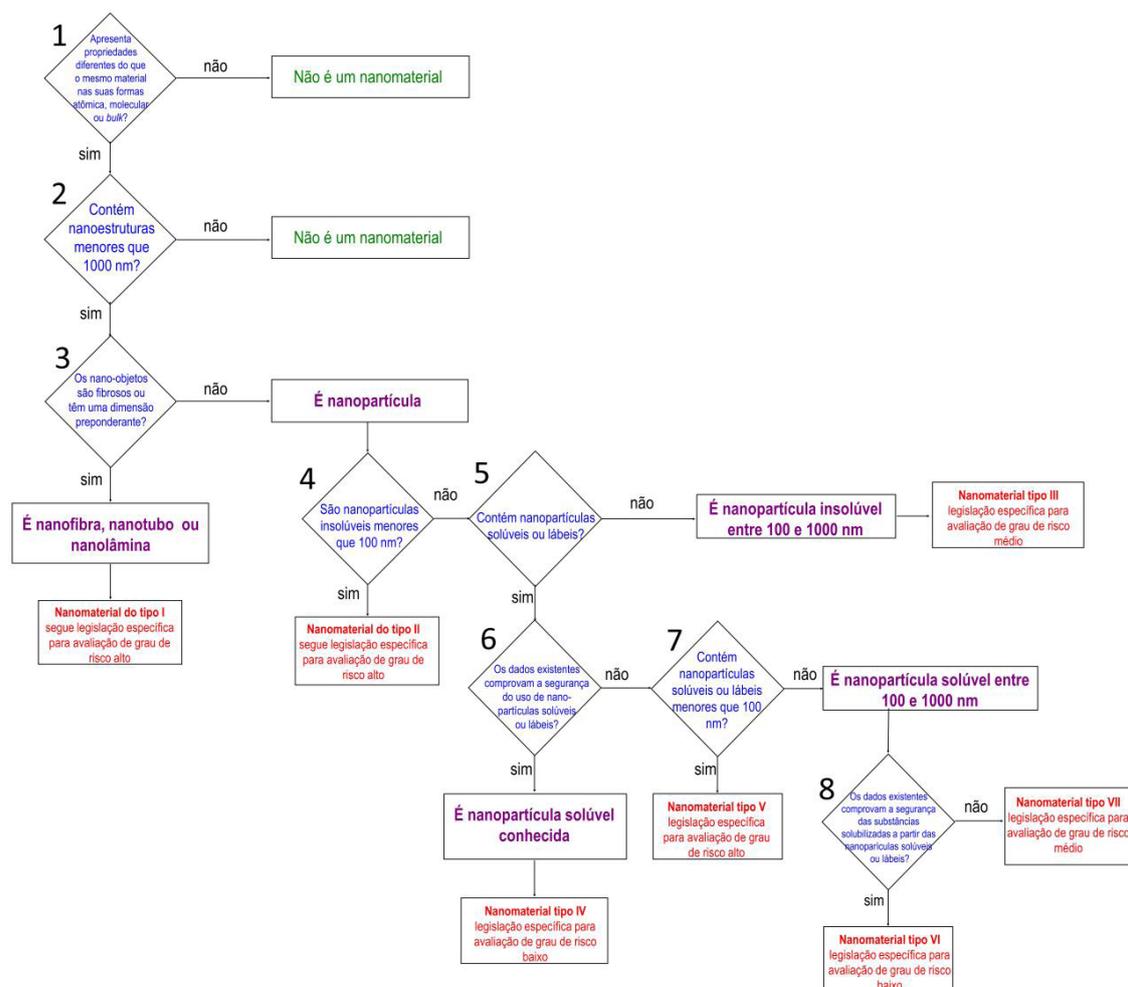
5. Contém nanopartículas solúveis ou lábeis?

6. Os dados existentes comprovam a segurança do uso de nanopartículas solúveis ou lábeis?

7. Contém nanopartículas solúveis ou lábeis menores que 100 nm?

8. Os dados existentes comprovam a segurança das substâncias solubilizadas a partir das nanopartículas solúveis ou lábeis?

Figura 11 - Algoritmo para a classificação dos nanomateriais.



A partir das respostas às perguntas acima, é possível diferenciar nanomateriais de não-

-nanomateriais, assim como classificar 7 tipos de diferentes nanomateriais (I a VII) (Tabela 5).

Tabela 5 - Matriz de classificação dos nanomateriais.

Pergunta	1	2	3	4	5	6	7	8
Material								
Não é nanomaterial	N	-	-	-	-	-	-	-
Não é nanomaterial	S	N	-	-	-	-	-	-
Nanomaterial I	S	S	S	-	-	-	-	-
Nanomaterial II	S	S	N	S	-	-	-	-
Nanomaterial III	S	S	N	N	N	-	-	-
Nanomaterial IV	S	S	N	N	S	S	-	-
Nanomaterial V	S	S	N	N	S	N	S	-
Nanomaterial VI	S	S	N	N	S	N	N	S
Nanomaterial VII	S	S	N	N	S	N	N	N

Considerando as perguntas elencadas, os nanomateriais poderiam ser agrupados em três diferentes grupos para os quais as potencialidades de risco e perigo seriam, em tese, diferentes: a) nanomateriais I, II e V; b) nanomateriais III e VII; e c) nanomateriais IV e VI:

- Nanomateriais I, II e V poderiam seguir legislação específica para grau de risco potencialmente alto.
- Nanomateriais III e VII poderiam seguir legislação específica para grau de risco potencialmente médio.
- Nanomateriais IV e VI poderiam seguir legislação específica para grau de risco potencialmente baixo.

As autoridades regulatórias brasileiras, como a ANVISA, por exemplo, ainda não definiram uma legislação específica para a nanotecnologia, seja para registro de nanomateriais ou para produtos finais contendo nanomateriais. Não obstante, a ANVISA tem aprovado produtos de base nanotecnológica, através de avaliação caso-a-caso.

Japão

Em 2009, o Comitê de Medidas de

Segurança para Nanomateriais do Japão publicou um relatório^{xxi} tratando das medidas de segurança a serem adotadas para tais materiais. A motivação levou em consideração que alguns trabalhos científicos recentes sugerem certos efeitos perigosos de alguns nanomateriais em camundongos em condições experimentais específicas, apesar de não haver relatos sobre efeitos adversos destes materiais sobre a saúde humana. O relatório japonês é focado na avaliação das medidas de segurança de nanomateriais em geral, não se detendo em substâncias específicas. Neste documento o termo "nanomaterial" refere-se a material composto de partículas primárias em nanoescala (moléculas), sendo caracterizado por suas propriedades únicas decorrentes do tamanho diminuto de suas unidades de composição. Os nanomateriais considerados neste relatório são as partículas de ordem nanométrica até 100 nm e seus agregados.

A primeira parte do relatório descreve o cenário atual para os nanomateriais no Japão, seus volumes de produção e algumas considerações técnicas. Vinte e um tipos de nanomateriais já são produzidos ou entrarão em breve no mercado japonês (Tabela 5).

Tabela 5 - Principais tipos de nanomateriais, seus volumes de produção (2006) e usos

Tipo	Usos	Volume de produção	Vantagem
Negro de fumo	Pneus, borrachas, tintas, tintas de impressão	1 milhão de toneladas	Aumento da resistência das borrachas, melhora a condutividade elétrica, a coloração e o desempenho do pigmento
Sílica cristalina e amorfa	Borrachas de silicone, tintas, etc.	13.500 toneladas	Aumento da resistência, propriedades de isolamento, e a resistência à água.
Dióxido de titânio	Rutilo: cosméticos, tintas, toners Anatase: agentes de revestimento fotocatalíticos	1.250 toneladas	Rutilo: proteção contra radiação UV Anatase: funções fotocatalíticas que fornecem efeitos desodorizantes
Oxido de zinco	Cosméticos	480 toneladas	Proteção contra radiação UV e aumento da transparência dos produtos
Nanotubos de carbono de parede simples	Resinas e cerâmicas com potencial expansão e diversificação	0,1 toneladas	Redução do peso e aumento da condutividade elétrica de materiais
Nanotubos de carbono de paredes múltiplas	Semicondutores	60 toneladas	Aumento de condutividade elétrica, resistência, e blindagem eletromagnética
Fulerenos	Materiais esportivos	2 toneladas	Aumento da resiliência, de resistência e diminuição de peso
Dendrímeros	Papeis e cosméticos	50 toneladas	Papeis: agentes de revestimentos, possibilitando controle das propriedades reológicas Cosméticos: repelência a água e a óleo
Prata + micropartículas inorgânicas	Resinas, tecidos e tintas	50 toneladas	Efeitos antibacterianos
Nanoargilas	Agentes anti-sedimentação para os produtos agroquímicos, e em tintas, etc.	250 toneladas	Prevenção de sedimentação e de ajuste de viscosidade

O relatório compartilha a opinião de outras Agências como a Americana (FDA) ou da Comissão da Comunidade Europeia de que a legislação existente é adequada para avaliar os riscos da maioria dos nanomateriais. A Lei de Assuntos Farmacêuticos do Japão regulamenta produtos farmacêuticos, dispositivos médicos, correlatos e cosméticos.

Considerando que nanomateriais podem potencialmente resultar em toxicidade diferente daquela apresentada pelas substâncias químicas comuns, o relatório menciona que do ponto de vista da gestão de risco, é imprescindível o desenvolvimento de métodos para testar os efeitos

dos nanomateriais sobre a saúde humana. Há necessidade da validação de técnicas simplificadas, tanto para a avaliação de segurança *in vitro* quanto *in vivo*. Para tal, os dados científicos devem ser levantados cuidadosamente, assim como as informações relacionadas com os usos dos nanomateriais para desenvolver métodos de ensaio para a avaliação dos efeitos dos nanomateriais sobre a saúde humana.

Ademais, o Relatório salienta a necessidade de ações paralelas para a avaliação dos riscos dos nanomateriais através do fomento a pesquisas científicas que contemplem áreas como a da avaliação da exposição aos nanomateriais, toxicidade,

bem como o desenvolvimento de técnicas analíticas. O documento acrescenta que se necessário o princípio da precaução poderá ser utilizado para certos nanomateriais, dependendo dos dados científicos disponíveis relativos à sua segurança.

Canadá

No Canadá o organismo responsável por garantir a segurança de fármacos, medicamentos, dispositivos médicos, alimentos, entre outros produtos, é a *Health Canada*. Considerando o crescimento exponencial da nanotecnologia e a necessidade de promover e proteger à saúde através de legislações específicas, recentemente a nanotecnologia foi objeto do *Policy Statement on Health Canada's Working Definition for Nanomaterial*^{xvii}. Os seus objetivos gerais são produzir informações que possam ser usadas como ferramentas para garantir a segurança de uso dos nanomateriais e, especificamente, incluem os seguintes objetivos:

- estabelecer meios de identificar os nanomateriais;
- auxiliar a *Health Canada* a coletar informações e organizar relatórios sobre substâncias reguladas, produtos, componentes ou ingredientes, dispositivos ou estruturas que são nanomateriais;
- dar suporte legislativo e regulatório para a elaboração de futuros guias, normas e programas relativos aos nanomateriais.

A definição adotada é a de que nanomateriais são aqueles manufaturados e produzidos para comercialização, ou aqueles usados como ingredientes de produtos, substâncias reguladas, dispositivos ou estruturas, desde que cumpram as seguintes características:

- apresentar pelo menos uma dimensão externa, ou ter estrutura interna ou de superfície, na nanoescala (1 a 100 nm); ou
- apresentar dimensões abaixo ou acima da nanoescala e exibir um ou mais fenômenos característicos da nanoescala.

Para tanto:

- I. O termo “nanoescala” significa apresentar de 1 a 100 nm inclusive.
- II. O termo “fenômenos e propriedades da nanoescala” significa propriedades que são atribuíveis ao tamanho e seus efeitos; estas propriedades são distinguíveis das propriedades físicas e químicas dos átomos individuais, das moléculas individuais e do material a granel (*bulk*).
- III. O termo “manufaturado” inclui processos engenheirados e controle da matéria em nanoescala, que levem a síntese, geração, fabricação ou isolamento de nanomateriais. Este termo também designa componentes naturais que tenham sido deliberadamente utilizados ou modificados com vistas a apresentarem propriedades ou fenômenos em nanoescala, que sejam utilizados na nanoencapsulação de compostos bioativos, ou usados em engenharia de tecidos.

Para fins de avaliação de risco, a expressão “fenômenos e propriedades da nanoescala” inclui os efeitos ambientais ou biológicos observáveis, decorrentes das propriedades dependentes do tamanho. O aumento da permeabilidade através das membranas celulares é um exemplo de tais efeitos biológicos.

Muitas substâncias biológicas, estruturas e processos embora se apresentem em nanoescala, não podem ser automaticamente classificados como nanomateriais. Por exemplo, substâncias químicas ou moléculas biológicas de ocorrência natural, como o ácido desoxiribonucleico (DNA), proteínas, ou estruturas celulares como os flagelos ou ribossomas de micro-organismos, não se configuram nanomateriais.

A expressão “estruturas internas ou de superfície na nanoescala” abrange os materiais que são aglomerados ou agregados formando estruturas maiores. Embora a desagregação espontânea seja pouco provável, no corpo humano e no ambiente esses materiais agregados podem sofrer erosão ou dissolução convertendo-se em nanomateriais.

Para efeitos de avaliação de risco, em-

bora não expressamente mencionadas no documento, informações sobre a distribuição de tamanho de nanomateriais, especialmente distribuição de tamanho por número de partículas, também são relevantes. Até o momento, não há evidências suficientes para se estabelecer valores limites para a relevância da distribuição de tamanho nos produtos regulados pela *Health Canada*.

As propriedades e efeitos em nanoescala podem levantar preocupações quanto ao potencial de causar danos à saúde humana e ao meio ambiente. Em geral, as metodologias correntes de avaliação de risco são aplicáveis para os nanomateriais, pois são suficientemente adaptáveis. No entanto, a primeira etapa de avaliação do risco é a identificação da presença de nanomateriais nos produtos. Além disso, a *Health Canada* incentiva que os fabricantes e outras partes interessadas se comuniquem com a Agência desde o início do processo de desenvolvimento de produtos que são, que contém, ou que fazem uso de nanomateriais. Futuros documentos de orientação específicos serão desenvolvidos em consonância com a legislação e autoridades regulatórias.

Os nanomateriais não representam necessariamente um risco maior para a saúde humana, ou para o ambiente, do que as substâncias químicas em geral. Os riscos e os benefícios dependem dos efeitos biológicos específicos de cada nanomaterial, da forma como ele é usado ou consumido, do seu transporte, da sua transformação e/ou biopersistência e labilidade. Os impactos de alguns nanomateriais podem ser semelhantes àqueles apresentados por materiais de natureza química similar não-nanoestruturados. Além disso, os riscos dos nanomateriais podem ser atenuados através da otimização de formulação, do uso de embalagem adequada, assim como pela forma de uso no local de trabalho e no mercado, e pela forma pela qual são descartados.

As informações requeridas pela autoridade canadense para a identificação de riscos potenciais e benefícios dos nanomateriais são as seguintes:

A. Uso pretendido, função, objetivo do nanomaterial e informação relativa a produto final no qual o nanomaterial será componente.

B. Métodos de manufatura.

C. Características e propriedades físico-químicas do nanomaterial:

- composição
- identificação
- pureza
- morfologia
- integridade estrutural
- atividade catalítica ou fotocatalítica
- tamanho de partícula e distribuição de tamanho
- propriedade óticas, mecânicas e elétricas
- relação superfície/volume
- reatividade química
- área de superfície, química de superfície, carga superficial, estrutura e forma
- solubilidade em água/dispersibilidade
- aglomeração/agregação ou outras propriedades, e
- descrições dos métodos usados para essas determinações.

D. Dados toxicológicos, ecotoxicológicos, metabolismo e destino ambiental se aplicável, e

E. Avaliação de risco e gerenciamento de risco.

Estados Unidos

A *National Nanotechnology Initiative*^{xxiii} (NNI) é uma organização americana que atua como ponto de convergência da comunicação, cooperação e colaboração para todas as Agências americanas engajadas em nanotecnologia, financiando projetos de pesquisa. A NNI foi criada em 2000 e envolve na atualidade as atividades relacionadas à nanotecnologia de 25 agências americanas, das quais 15 têm orçamento próprio para P&D em nanotecnologia. A NNI mantém vários grupos de trabalho um dos quais é dedicado a aspectos de segurança e implicações de nanomateriais na saúde e no meio ambiente, *Nanotechnology Environmental and Health Implications*^{xxiv} (NEHI). A organização *National Institutes of Health*^{xxv} (NIH) compõe a rede de colaboradores da NNI através do financiamento de projetos direcionados à área da saúde. Os focos de interesse se concentram no desenvolvimento de métodos de diagnós-

ticos e produtos aplicados na terapêutica inovadores, baseados em nanotecnologia. Especificamente, o NIH destaca as nanopartículas multifuncionais, desenvolvidas para a entrega de fármacos em células ou tecidos-alvo que são afetados pela doença, poupando as células saudáveis dos efeitos colaterais. As pesquisas desempenham um papel substancial na compreensão de como as nanopartículas devem ser projetadas e produzidas para garantir seu uso terapêutico seguro.

O NIOSH (*The National Institute for Occupational Safety and Health*) é a agência federal americana que realiza pesquisas e faz recomendações para a prevenção de acidentes e doenças ocupacionais, relacionados ao trabalho. Dentre os inúmeros focos de interesse da agência, a nanotecnologia também faz parte do escopo das atividades. As atividades enfocam os conhecimentos científicos para responder às seguintes questões centrais:

- Como os trabalhadores podem ser expostos a nanopartículas durante o uso ou a fabricação industrial dos nanomateriais?
- Como as nanopartículas interagem com os sistemas do corpo humano?
- Que efeitos podem ter as nanopartículas sobre os sistemas do corpo humano?

De acordo com essa Agência, um ponto crítico para a competitividade (a americana) e para o crescimento e dinâmica do mercado da nanotecnologia é obter respostas a essas questões. A NIOSH contribui à vanguarda da pesquisa em nanotecnologia através da disponibilização de guias e publicando novos achados científicos, bem como recomendações à medida que o conhecimento no tema avança. A Agência identificou 10 tópicos críticos^{xxvi}, nos quais vem desenvolvendo pesquisas na atualidade, para orientar na resolução de lacunas de conhecimentos, desenvolvimento de estratégias, e para fornecer recomendações sobre as aplicações e implicações dos nanomateriais nos ambientes de trabalho. São eles:

I. Toxicologia e dose interna

Este tópico envolve a determinação da relação entre as propriedades físico-quí-

micas das nanopartículas (tamanho, forma e solubilidade) e sua toxicidade potencial. Adicionalmente, é importante avaliar os efeitos dos nanomateriais, a curto e longo termos, sobre os sistemas e tecidos do corpo humano, bem como os mecanismos biológicos envolvidos, com vistas a criar e integrar modelos para auxiliar na avaliação do perigo. Nestas avaliações deve-se considerar se outra medida, que não as baseadas em massa, é mais apropriada para se determinar a toxicidade.

II. Avaliação de risco

Esta avaliação abrange o estudo da possibilidade de se empregar os dados de exposição-resposta (humanos ou animais) na identificação e avaliação de potenciais perigos ocupacionais. Para tal, é determinante o desenvolvimento de um Programa para a avaliação dos riscos potenciais e prevenção do risco ocupacional potencial decorrente da exposição aos nanomateriais.

III. Epidemiologia e vigilância

Este tópico é focado nos estudos epidemiológicos, já existentes, no local de trabalho em que os nanomateriais são usados, bem como na identificação de suas lacunas com vistas ao desenvolvimento de novos estudos epidemiológicos. Igualmente, é objetivo integrar a nanotecnologia em saúde com os aspectos relativos à segurança empregando as metodologias já existentes para a avaliação do perigo, assim como identificar a necessidade de novos métodos e metodologias de *screening*.

IV. Controles de engenharia e EPI

A avaliação da efetividade dos controles de engenharia na redução da exposição ocupacional aos nanoaerossóis, bem como o desenvolvimento de novos controles, se necessário, são objetivos deste tópico. O tópico também engloba a avaliação e o aperfeiçoamento dos equipamentos de proteção individual (EPI), assim como o estabelecimento de novas recomendações para prevenir ou limitar a exposição ocupacional.

V. Métodos de medida

Este tópico avalia se os métodos de me-

dida de massa de partículas respiráveis no ar podem ser usados para medir nanomateriais, assim como enfoca o desenvolvimento de novos métodos validados para medir nanomateriais no ar nos locais de trabalho.

VI. Avaliação da exposição

Esta avaliação é realizada pela determinação dos fatores que influenciam a produção, dispersão, acumulação e reentrada de nanomateriais nos locais de trabalho. O tópico também foca a avaliação da possibilidade de exposição aos nanomateriais por via inalatória ou via cutânea, assim como a determinação dos seus efeitos uma vez absorvidos.

VII. Segurança contra incêndio e explosão

A segurança está relacionada à identificação das propriedades físicas e químicas dos nanomateriais que contribuem para a pulverulência, combustibilidade, inflamabilidade e condutividade. A partir destes dados, a Agência recomenda que práticas alternativas de trabalho sejam implementadas com o objetivo de eliminar ou reduzir a exposição a nanopartículas nos locais de trabalho.

VIII. Recomendações e orientações

A elaboração de recomendações e orientações provisórias para a produção e uso de nanomateriais, assim como para a segurança nos locais de trabalho (limites de exposição ocupacional) deve se basear no estado da arte do conhecimento científico, mediante avaliação e atualização constantes, adotando o princípio da precaução.

IX. Comunicação e informação

O tópico engloba o estabelecimento de parcerias para permitir a identificação e compartilhamento de informações, assim como o desenvolvimento e a disseminação de materiais educativos para trabalhadores, profissionais de segurança e profissionais de saúde.

X. Aplicações

Este tópico abrange a identificação, a

avaliação e difusão dos usos da nanotecnologia para aplicação em segurança e saúde ocupacional.

A publicação *Approaches to Safe Nanotechnology*^{xxvii} do NIOSH fornece uma visão geral sobre os perigos potenciais dos nanomateriais engenheirados usados em qualquer setor econômico e as medidas que podem ser tomadas para minimizar suas exposições nos locais de trabalho. As pesquisas científicas têm demonstrado que as nanopartículas de baixa solubilidade em água são mais tóxicas do que as partículas maiores considerando-se uma relação mássica. Existem fortes indicações de que a área e a química de superfície das nanopartículas são responsáveis por respostas observadas em culturas de células e em animais. Há também indicações de que as nanopartículas podem penetrar através da pele ou serem absorvidas por via inalatória, alcançando diversos órgãos do corpo. Por essas razões o NIOSH salienta que pesquisas complementares ainda são necessárias para se entender o impacto da nanotecnologia na saúde do trabalhador, sugerindo cautela em relação à exposição ocupacional as nanopartículas biopersistentes.

A *Food and Drug Administration* (FDA) é a Agência americana responsável por proteger e promover a saúde pública através da regulação e supervisão da segurança de alimentos, medicamentos, vacinas, biofármacos, dispositivos médicos, produtos veterinários, entre outros. Na atualidade a FDA também se ocupa das aplicações da nanotecnologia na área da saúde e vem lançando consultas públicas de *Guidelines* publicados *on line* desde 2011. O primeiro documento (*Draft Guidance for Industry, Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology*) foi publicado em junho de 2011.^{xxviii}

Trata-se de um documento de orientação que não estabelece quaisquer definições regulatórias. Em contrapartida, seu objetivo é auxiliar o setor industrial, entre outros, a identificar potenciais implicações relativas à regulamentação, segurança, eficácia ou impacto à saúde pública, que podem surgir com a aplicação da nanotecnologia em produtos regulamentados pela FDA.

A FDA não adota definições regulatórias de "nanotecnologia", "nanoescala" ou ter-

mos relacionados. Entretanto, o documento cita pontos a serem considerados para o registro de um produto:

- o material engenheirado ou produto final apresenta ao menos uma de suas dimensões na nanoescala (cerca de 1 nm a 100 nm); ou
- o material engenheirado ou produto final apresenta propriedades ou fenômenos químicos, físicos ou efeitos biológicos que sejam atribuíveis à sua dimensão(s), mesmo se estas se situam além da nanoescala até um micrometro.

Adicionalmente, o documento traz esclarecimentos em relação a pontos específicos a considerar. Por exemplo, o termo material engenheirado é usado para distinguir entre os produtos que foram projetados para conter materiais em nanoescala, ou que envolvem a aplicação da nanotecnologia, daqueles que contêm níveis de nanomateriais de ocorrência incidental ou natural. A FDA está particularmente interessada na manipulação deliberada e controle de tamanho de partículas para produzir propriedades específicas, porque o surgimento dessas novas propriedades ou fenômenos justifica uma avaliação mais aprofundada. Esta abordagem exclui substâncias biológicas ou químicas que podem existir naturalmente em pequenas escalas, inclusive em escala nanométrica, tais como microorganismos ou proteínas. A definição de pelo menos uma dimensão na nanoescala (cerca de 1 a 100 nm) deve ser adotada como um primeiro ponto de referência ao considerar se um produto FDA-regulado contém nanomateriais ou envolve a aplicação da nanotecnologia.

As propriedades ou fenômenos atribuíveis à(s) dimensão(s) em nanoescala dos produtos podem afetar sua segurança, eficácia, qualidade e desempenho. Especificamente os possíveis efeitos a serem avaliados são: aumento da biodisponibilidade, redução da dose, aumento da potência, redução da toxicidade, entre outros. Os materiais engenheirados ou produtos finais podem também exibir propriedades ou fenômenos atribuíveis a dimensões acima de 100 nm. Por exemplo, aglomerados e agregados de nanomateriais engenheirados, sejam eles revestidos, funcionalizados, ou

hierarquicamente organizados em estruturas com dimensões acima de 100 nm, podem apresentar propriedades dimensão-dependentes ou fenômenos relevantes para a nanotecnologia, sendo essas propriedades distintas daquelas dos materiais em macro-escala.

O segundo documento (*Guidance for Industry, Safety of Nanomaterials in Cosmetic Products*) foi publicado em abril de 2012.^{xxix} O documento incentiva que o fabricante, que deseje inserir nanomateriais em um novo produto cosmético, procure a Agência para discutir previamente os métodos de ensaio e os dados necessários para fundamentar a segurança do produto. Para a FDA, a avaliação de segurança inclui a identificação de perigo, a avaliação de dose-resposta, a avaliação da exposição e caracterização do risco. No entanto, testes padronizados de segurança podem necessitar modificações, ou mesmo novos métodos devem ser desenvolvidos para (1) avaliar as principais propriedades físicas e químicas que podem afetar o perfil de toxicidade de nanomateriais, e (2) os efeitos dessas propriedades em função da formulação cosmética. A avaliação da segurança deve levar em consideração a toxicidade dos ingredientes e suas impurezas; a dosimetria *in vitro* e a toxicologia *in vivo*, além de testes clínicos, quando necessários. A avaliação de segurança também deve abordar as questões de toxicocinética e toxicodinâmica.

Os pontos a considerar para garantir a segurança de nanomateriais encontram-se organizados em dois sub-itens: *i*) caracterização do nanomaterial, e *ii*) considerações toxicológicas. Uma vez que os nanomateriais variam enormemente em termos de composição e morfologia, não podendo ser considerados um grupo uniforme de substâncias, o documento propõe que seja feita uma descrição detalhada de cada material, incluindo:

- nome do nanomaterial,
- número no *Chemical Abstract Service* (CAS number),
- fórmula estrutural, e
- composição elementar (incluindo grau de pureza e impurezas conhecidas ou aditivos).

Quanto à caracterização para uma avaliação apropriada dos nanomateriais, o documento relaciona os seguintes parâmetros físico-químicos:

- perfil granulométrico incluindo tamanho de partículas e sua distribuição,
- grau de aglomeração e agregação do nanomaterial,
- química de superfície (incluindo, potencial zeta, carga de superfície, revestimento e funcionalização de superfície, atividade catalítica),
- morfologia (incluindo forma, superfície específica, topologia da superfície e cristalinidade),
- solubilidade,
- densidade,
- estabilidade, e
- porosidade.

A eventual presença de impurezas decorrentes do processo de obtenção do nanomaterial também deve ser considerada. Cabe ao fabricante avaliar a qualidade e quantidade de impurezas e como elas podem afetar a segurança global do produto final.

A adequação dos testes toxicológicos depende da utilização pretendida, dos níveis de exposição e da toxicidade potencial dos ingredientes ou da formulação. Para os nanomateriais, os fabricantes devem considerar a necessidade de modificações nos testes convencionais de avaliação da toxicidade, tais como uso de solventes apropriados, formulação, métodos para evitar a aglomeração de partículas, pureza e condições de estabilidade, entre outras variáveis. Quando os métodos tradicionais de avaliação de toxicidade não puderem ser satisfatoriamente modificados, a FDA recomenda o desenvolvimento de novos métodos.

Embora a maioria dos produtos cosméticos seja de aplicação cutânea, alguns podem ser administrados por pulverização, apresentando a possibilidade de exposição por inalação, ou ainda, outros podem ser aplicados em região em que há a possibilidade de exposição oral. Considerando, ainda, que os nanomateriais podem ser po-

tencialmente absorvidos sistemicamente, após exposição por essas vias, a avaliação de órgãos-alvo secundários deve ser considerada no desenvolvimento de métodos de ensaio toxicológicos. Essa avaliação de risco pode-se basear em métrica considerando a dose-resposta, que é relativa à quantidade (massa) administrada no caso de nanopartículas solúveis. Por outro lado, as nanopartículas insolúveis podem exigir outras métricas, tais como a determinação do número de partículas e da área de superfície, bem como do perfil granulométrico. As nanopartículas solúveis e/ou biodegradáveis são aquelas que se desintegram em seus componentes moleculares após aplicação na pele, como por exemplo: lipossomas e nanoemulsões. Por outro lado, as nanopartículas insolúveis são as bioperistentes, como, por exemplo, TiO_2 , fulerenos e *Quantum Dots*.

União Europeia

Na União Européia, os nanomateriais são regulados pelo REACH (*Regulation on Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*, União Européia), pois se incluem na definição de substância química. O documento *Communication from the Commission to the European Parliament, the Council and the European Economic and Social Committee, Second Regulatory Review on Nanomaterials* publicado em 03/10/2012^{xxx} adota o conceito de nanomaterial da recomendação da Comissão Européia de 18/10/2011. De acordo com esta revisão, apesar de ainda haver algumas limitações metodológicas, em especial devido à necessidade de uma avaliação caso-a-caso para cada nanomaterial, é possível, na atualidade, efetivar avaliações de risco dos nanomateriais. Como exemplo pode-se citar os estudos, já concluídos para vários produtos de diferentes setores econômicos, que tiveram a sua comercialização autorizada (20 medicamentos e 3 materiais para contato direto com alimentos). Adicionalmente, o Comitê Científico da Segurança dos Consumidores (SCCS) aprovou a segurança de um nanomaterial usado como filtro solar e está concluindo a avaliação de outros três.

De acordo com o REACH, se por um lado a legislação deve garantir a saúde, a

segurança e a proteção ambiental, por outro, também deve permitir a promoção da inovação e da competitividade. Este último aspecto é importante para garantir novas oportunidades de negócios e confiança por parte do consumidor e do investidor nas novas tecnologias. Por outra parte, com vistas ao desenvolvimento econômico, a Comunidade Europeia, além de cooperação com a Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD) e Nações Unidas (UN), iniciou diálogos regulares com os Estados Unidos no contexto do Conselho Econômico Transatlântico (TEC) para minimizar eventuais divergências. O Regulamento CRE (Certificação, Rotulagem e Embalagem) (CLP-Regulation) obriga que substâncias introduzidas no mercado, incluindo nanomateriais, sejam notificadas a Agência Europeia das Substâncias Químicas (ECHA) de acordo com classificação referente ao perigo, independentemente de sua tonelagem.^{xxxi}

Ainda segundo o REACH, com base no estágio atual do conhecimento e nos pareceres dos comitês e de assessores independentes, os nanomateriais são considerados similares às substâncias químicas, de tal forma que alguns podem ser tóxicos e outros não, sendo os riscos relacionados ao tipo específico de nanomaterial e seus usos. Desta forma, os nanomateriais requerem avaliações de risco que devem ser analisadas caso-a-caso. Adicionalmente, a definição de nanomaterial deverá ser integrada na legislação europeia onde for apropriada. Os principais desafios para o futuro ainda se centram no estabelecimento de métodos validados e instrumentação para a detecção, caracterização e análises de nanomateriais, assim como no desenvolvimento de métodos para avaliação da exposição a estes materiais. Alguns anexos do REACH deverão ser modificados para a inclusão de nanomateriais, assim como a Agência Europeia das Substâncias Químicas (ECHA) é encorajada a desenvolver Guias para registro de nanomateriais até 2013.

Em relação aos aspectos de segurança no local de trabalho, de produtos ao consumidor e ao meio ambiente, existem ainda poucos dados sobre as nanopartículas manufaturadas, havendo ainda muitos desafios técnicos no monitoramento da sua

presença, concentrações e distinção entre estas e nanopartículas naturais ou incidentais. Mais desafiador, ainda, é a detecção de nanomateriais em matrizes complexas como cosméticos, alimentos, dejetos, solo, sedimento ou água. Existem diversos métodos de detecção, porém nem sempre validados ou confrontados de forma científica com outros como referência.

Em 2009, o *Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks* (SCENIHR) publicou um relatório bastante completo a respeito de avaliação de risco de produtos baseados em nanotecnologia (*Risk Assessment of Products of Nanotechnologies*^{xxxii}). Um primeiro aspecto levantado é o de que as nanopartículas livres e de baixa solubilidade devem ser a prioridade no contexto da avaliação de risco à saúde humana e ao meio ambiente. Além disso, deve-se considerar que a exposição, especialmente por inalação de matéria particulada, pode ser devida a nanopartículas naturais ou de causa acidental. Para a caracterização de nanomateriais manufaturados várias questões são importantes. O nanomaterial deve ser caracterizado tal como produzido pelo fabricante, fornecendo informações que podem ser utilizadas para a avaliação da segurança e da ficha de segurança do nanomaterial (nanopartículas) propriamente dito. Para a sua avaliação de segurança, o nanomaterial deve ser caracterizado na forma em que é empregado em sistemas biológicos. Quando os nanomateriais entram em contato com fluidos biológicos, é possível que haja seu revestimento com proteínas e outras biomoléculas. Desta forma, as propriedades dos nanomateriais podem se alterar consideravelmente, devido à aglomeração ou agregação das partículas.

Outra questão é que a avaliação do risco deve considerar as características do nanomaterial, tal como utilizado em produtos, aos quais os consumidores podem ser expostos. Para a avaliação do risco, a exposição é a característica de maior relevância. Recentemente, um consenso vem sendo construído, no sentido de estabelecer quais são as propriedades físico-químicas dos nanomateriais que são as prioritárias para a avaliação de riscos. Para nanomateriais parcialmente solúveis, a toxicidade pode ser governada, pelo menos em

parte, pelas espécies solúveis liberadas do nanomaterial. Para aqueles de baixa solubilidade ou de liberação lenta, a natureza da substância particulada pode ser relevante no que diz respeito à distribuição tecidual e liberação local de espécies tóxicas, as quais devem ser, então, consideradas na avaliação dos riscos.

Outro ponto importante é a necessidade de nanomateriais de referência, uma vez que estes poderiam permitir a avaliação do comportamento, destino e efeitos, os quais poderiam ser, então, relacionados às propriedades físico-químicas dos nanomateriais. Os nanomateriais de referência poderiam permitir comparações entre diferentes nanomateriais. Na atualidade, alguns nanomateriais de referência estão disponíveis como, por exemplo, as partículas esféricas que são certificadas para calibrar equipamentos de medição de distribuição de tamanho de partículas. A ausência de parâmetros bem definidos para medir e padronizar protocolos de testes é um dos principais obstáculos para a produção de materiais de referência.

Dependendo do nanomaterial, a maior parte das partículas pode estar na forma de aglomerados ou agregados, levando a erros de interpretação de que os aglomerados ou agregados de nanopartículas, que apresentem dimensões acima de 100 nm, não sejam considerados nanomateriais. Devido à sua grande área de superfície específica relativa, em alguns casos, os aglomerados ou agregados mantêm as propriedades físico-químicas específicas características dos nanomateriais. Portanto, ao descrever um nanomaterial é importante informar não somente o tamanho médio de partículas, mas também o tamanho das partículas primárias. Além disso, a informação sobre a presença de aglomerados ou agregados deve ser apresentada. Quando o tamanho médio de partículas se desvia para maior do tamanho médio das partículas primárias, isto indicaria a presença de aglomerados ou agregados. Por essas razões, além da granulometria, a determinação da área de superfície específica é uma caracterização importante para a definição de um nanomaterial. Assim, o limite de área de superfície específica igual ou superior a $60 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ de material deve ser considerada para a classificação de um material como

um nanomaterial. O valor de $60 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ corresponde à área de superfície específica de esferas sólidas de 100 nm assumindo-se a densidade unitária.

Uma das principais limitações para a avaliação do risco de nanomateriais é a ausência de dados qualificados de exposição e dosimetria para as pessoas e para o meio ambiente. Uma das questões é a dificuldade em determinar a presença de nanomateriais e medi-los rotineiramente de forma apropriada em diferentes substratos. Especificamente para os nanomateriais dispersos no ar, ao contrário de outras vias de exposição, existem instrumentos analíticos para se determinar a exposição, mediante avaliação de tamanho baseados em massa ou em número de partículas. Entretanto, a diferenciação entre a exposição incidental e *background* geralmente não é possível em condições normais, porque os métodos empregados medem a presença de partículas ultrafinas, mas não as discriminam. Assim, é necessário o desenvolvimento de técnicas padronizadas e confiáveis para medidas nas áreas de exposição e no meio ambiente.

Alguns aspectos dos nanomateriais relativos ao seu risco à saúde humana são discutidos, incluindo a possibilidade de indução de fibrilação proteica, ou alguns efeitos patológicos causados especificamente por nanotubos de carbono, ou, ainda, a indução de genotoxicidade e efeitos dependentes do tamanho de partículas e biodistribuição. É importante salientar que mesmo que alguns efeitos adversos tenham sido observados para certos nanomateriais, esses resultados não podem ser extrapolados para outros tipos de nanopartículas. Ou seja, ainda não há um paradigma geral aplicável para identificação do perigo de nanomateriais, uma abordagem caso-a-caso para a avaliação dos riscos é necessária.

Do ponto de vista de avaliação de risco as propriedades mais relevantes de um nanomaterial são:

- tamanho e distribuição de tamanho de partículas (livres), fibras, tubos e bastonetes, que podem ser produzidos durante a manufatura, uso, descarte ou reciclagem do produto,
- área de superfície específica,
- estabilidade em diferentes meios (in-

cluindo a habilidade de agregar e desagregar),

- propriedades de adsorção da superfície,
- solubilidade em água,
- reatividade química, fotoativação e potencialidade em gerar espécies reativas de oxigênio.

Para avaliação dos riscos de nanomateriais para a saúde humana questões consideradas essenciais são: a avaliação da interação das nanopartículas com proteínas, a toxicocinética [incluindo a avaliação da translocação dos nanomateriais, a biodistribuição (após a administração intra-venosa, oral ou inalatória) e a depuração], a genotoxicidade e a cardiotoxicidade. Do ponto de vista ambiental, as avaliações importantes são os testes preditivos de distribuição ambiental, degradação, transformação e bioacumulação, além de testes de biodisponibilidade e exposição.

De forma complementar, a avaliação dos riscos dos nanomateriais pode, ainda, incluir:

- testes de captação celular e/ou tecidual,
- testes de bioacumulação para avaliar a exposição prolongada,
- seleção de sistema(s) de teste para as nanofibras e/ou os tubos, que são materiais biopersistentes, rígidos e têm uma razão de aspecto elevada (> 20 um),
- capacidade dos nanomateriais de acionar um ou mais dos possíveis mecanismos de toxicidade (por exemplo, a geração de espécies reativas de oxigênio).

Os nanomateriais fibrosos, como nanotubos de carbono, são salientados devido às reações inflamatórias que este tipo de material pode induzir, similares àquelas induzidas pelo amianto. As principais características das substâncias que promovem essas reações são formas fibrosas finas e longas (com elevada razão de aspecto, maior que 20 micrometros), rigidez e biopersistência. A principal conclusão dos estudos é de que as possibilidades de inflamação crônica e de indução mesotelio-

ma, devem, portanto, ser consideradas na avaliação da segurança dos nanomateriais fibrosos.

O documento concluiu que enquanto as metodologias para a avaliação do risco potencial de substâncias ou materiais convencionais são amplamente utilizadas e, geralmente, aplicáveis aos nanomateriais, aspectos específicos aos nanomateriais ainda requerem futuros desenvolvimentos. Este cenário permanecerá até que haja informação científica disponível para caracterização dos efeitos prejudiciais dos nanomateriais sobre as pessoas e o meio ambiente.

O Parlamento Europeu através da sua regulação sobre Cosméticos (*Regulation (Ec) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council, de 22/09/2009*)^{xxxiii} já tratava do uso de nanomateriais neste tipo de produtos. Dado ao aumento crescente do uso de nanotecnologia em cosméticos, o documento já mencionava a necessidade de definição de um nanomaterial em nível internacional. Especificamente neste documento, nanomaterial é definido como um material intencionalmente manufaturado insolúvel ou biopersistente com uma ou mais dimensões externas ou uma estrutura interna na escala de 1 nm a 100 nm. Neste contexto, diversos tipos de nanoestruturas lábeis (solúveis e/ou biodegradáveis) amplamente empregadas em produtos cosméticos já comercializados, como, por exemplo, lipossomas, nanopartículas lipídicas e nanoemulsões, não se enquadram nesta definição. Desta forma, para essas nanoestruturas lábeis não há exigências específicas além daquelas previstas na legislação para produtos cosméticos em geral.

No caso de produtos cosméticos contendo nanomateriais insolúveis ou biopersistentes, o fabricante deve notificar a Comissão da presença do nanomaterial no produto antes de colocá-lo no mercado, fornecendo os seguintes dados:

- identificação (nome químico da União Internacional de Química Pura e Aplicada, IUPAC),
- Denominação Comum Internacional (DCI),
- número no *Chemical Abstract Service* (CAS number),
- número da substância química na Co-

munidade Européia (EC number, EINECS ou ELINCS),

- XAN, o número aprovado por um país específico (X), por exemplo USAN, correspondente ao nome aprovado nos Estados Unidos,
- tamanho das nanopartículas e suas propriedades químicas e físicas,
- estimativa da quantidade anual, a ser colocada no mercado, do nanomaterial contido no produto,
- perfil toxicológico do nanomaterial,
- dados de segurança do nanomaterial relacionando-os à categoria de produto cosmético,
- condições de exposição razoavelmente previsíveis.

Adicionalmente, o documento informa que em 2014 a Comissão deverá disponibilizar um catálogo de nanomateriais empregados em produtos cosméticos, incluindo aqueles usados como corantes, filtros solares e conservantes. O catálogo será publicizado, devendo ser revisto periodicamente. Do ponto de vista da segurança, o documento expressa que produtos cosméticos em geral, independente de conterem nanomateriais insolúveis, deverão ser seguros em condições normais ou razoavelmente previsíveis de uso.

A *European Commission* (União Européia) publicou em 2011 uma recomendação (a ser revisada em 2014), como referência para determinar se um material deve ser considerado (ou não) como um “nanomaterial”. Esta Comissão adotou o termo **nanomaterial** com base na ISO TC 229, implementando modificações.

O documento apresenta também uma série de conceitos necessários e questões a serem ponderadas para fins regulatórios. Desta forma, a recomendação tem como objetivo fornecer uma referência transversal coerente para que um material, sendo classificado como um nanomaterial num determinado setor, terá a mesma classificação se usado em outro, assegurando conformidade.

Nanomateriais não são intrinsecamente perigosos; no entanto, a avaliação eventual de risco deve ser considerada. Desta forma, a Comissão recomenda que a definição de **nanomaterial** deva ser baseada

apenas no tamanho das partículas constituintes do material, sem levar em conta, *a priori*, perigo ou risco. As medidas de tamanho e distribuição de tamanho de nanomateriais são desafiadoras, pois métodos de medição diferentes podem não fornecer resultados comparáveis. Assim, no futuro uma harmonização dos métodos de medição é imperativa para assegurar resultados consistentes.

Para efeitos de regulação, a determinação do tamanho médio e do desvio padrão de tamanho, obtidos a partir das medidas de distribuição de tamanhos por número de partículas, deve ser considerada para refinar a definição de um **nanomaterial**. Considerando que em um nanomaterial uma fração pequena de massa pode conter uma grande quantidade de partículas, a medida de distribuição de tamanho deve ser baseada na concentração de número de partículas (densidade de partículas) e não na fração mássica de partículas (título). De acordo com esta recomendação, um nanomaterial é aquele que apresenta 50% ou mais de partículas com um tamanho entre 1 nm e 100 nm. Em casos específicos, onde haja potencial impacto ao ambiente, à saúde, à segurança ou à competitividade, se justificaria a aplicação de um limiar abaixo de 50%. Para o caso de aglomerados ou agregados constituídos de partículas de tamanho de 1 nm e 100 nm, é recomendada a determinação da área de superfície específica por volume de materiais sólidos secos, ou em pó, pelo método de adsorção de nitrogênio (BET). **Aglomerado** é considerado uma coleção de partículas fracamente ligadas, enquanto que **agregado** constitui-se de uma partícula composta de partículas primárias fortemente ligadas ou fundidas. Nestes casos, a área de superfície específica pode ser usada na identificação de um nanomaterial. No caso de discrepâncias entre as medidas de área de superfície específica e de distribuição de tamanhos por número de partículas, esta última deve ser prevalente e, neste caso, a área específica não pode ser usada para definir que o material não é um nanomaterial. Adicionalmente, a recomendação específica que os fulerenos, os grafenos e os nanotubos de carbono de parede simples com uma ou mais dimensões externas inferiores a 1 nm devem ser considerados como na-

nomateriais.

Outro aspecto relevante é que a definição de nanomateriais inclui somente aqueles que se apresentam na forma de substâncias ou misturas organizadas. Ou seja, quando um nanomaterial é utilizado, entre outros ingredientes, numa formulação para fabricação de um produto final, este último não é considerado um nanomaterial. Esta limitação é semelhante à introduzida com a ISO.

A Comunidade Européia também conta com a organização *Community Research and Development Information Service* (CORDIS) que é um espaço de informações dedicado às pesquisas e desenvolvimentos realizados na Europa, bem como às atividades de transferência de tecnologia, e que também tem por objetivo aumentar a competitividade do setor industrial europeu. Desde 1998 a nanotecnologia está presente nas discussões e atividades, havendo mais de 50 relatórios publicizados até 2008.^{xxxiv} Os temas prevalentes dos relatórios incluem potencialidades e avanços da nanotecnologia, patenteamento de produtos e processos, implicações na saúde, indicadores de ciência e tecnologia, plataformas tecnológicas, benefícios, riscos, aspectos éticos, legais e sociais, segurança, infraestrutura, aspectos econômicos e de mercado.

Por sua vez o Nanoforum^{xxxv} foi originalmente financiado pela Comissão Europeia através do FP-5 (*Framework Programme 5*). Desde julho de 2007, vem atuando como um Grupo Europeu de Interesse Econômico (EEIG) com status legal e com a prerrogativa de celebrar contratos com outras partes, incluindo novas propostas e projetos financiados pela UE. O Nanoforum divulga editais relacionados a nanotecnologia, publicações, relatórios e eventos nas diferentes áreas de aplicações da nanotecnologia.

A *European Medicines Agency* (EMA) acompanha sistematicamente os avanços recentes relativos à nanotecnologia aplicada à terapêutica. Recomendações de seu *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) já levaram à aprovação de vários medicamentos baseados em nanotecnologia. São exemplos:

- lipossomas (estruturas lipídicas con-

tendo as substâncias ativas), como por exemplo: Caelyx (doxorubicina); Mepect (mifamurtida) and Myocet (doxorubicina);

- nanopartículas de fármacos, como por exemplo: Abraxane (paclitaxel), Emend (aprepitant) and Rapamune (sirolimus).

A EMEA considera que a inovação em nanotecnologia impõe desafios técnicos, como por exemplo, o desenvolvimento de novas técnicas e discussões constantes em relação a marcos regulatórios. Para tal, mantém uma agenda de *workshops* com especialistas com o objetivo de prover um alinhamento constante com as necessidades impostas pelas novas tecnologias.

Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD)

A OECD é uma organização intergovernamental que congrega 34 países industrializados, tendo como um de seus objetivos o estabelecimento de políticas de harmonização, mediante a identificação e discussão de problemas comuns e de interesse internacional. A organização conta com mais de 200 Comitês especializados e Grupos de Trabalhos, compostos por delegados dos países membros. Os eventos da OECD são abertos a observadores de outros países e de organizações internacionais interessadas. A OECD publica periodicamente documentos de livre acesso em 11 diferentes temas, sendo um deles dedicado à segurança de nanomateriais manufaturados. Esta última série conta na atualidade com 35 publicações^{xxxvi} (Anexo 1), sendo a primeira de dezembro de 2005.

Em junho de 2005 a OECD realizou uma Sessão Especial sobre as implicações potenciais e a segurança dos nanomateriais manufaturados sobre a saúde humana e o meio ambiente. Esta foi a primeira oportunidade para os países membros discutirem o tema. Considerando a entrada crescente de produtos de base nanotecnológica no mercado, e como resultado desta Sessão Especial, a OECD decidiu lançar um programa [*OECD's Working Party on Manufactured Nanomaterials* (WPMN)], estabelecido em 2006. Este programa visa garantir que as abordagens de avaliação de perigo à

exposição e risco para os nanomateriais sejam de alta qualidade, cientificamente embasadas e internacionalmente harmonizadas. O Grupo de Trabalho é constituído por delegados dos Ministérios e Agências Reguladoras responsáveis pela segurança à saúde e ao meio ambiente, reunindo-se a cada 8 meses desde outubro de 2006.

As ações prioritárias deste Grupo de Trabalho são as seguintes:

1. Estabelecer o banco de dados OECD sobre nanomateriais manufaturados para informar e analisar atividades de pesquisa e estratégias relacionadas à saúde humana e segurança ambiental.
2. Testar nanomateriais específicos com vistas a seu uso em saúde humana e avaliação de segurança, garantindo a conformidade dos métodos de análise para os ensaios *in vitro* e *in vivo*, assim como promover o desenvolvimento de métodos alternativos para a avaliação de nanotoxicidade.
3. Promover a cooperação voluntária e programas de regulação.
4. Facilitar a cooperação internacional sobre as estratégias de avaliação de risco.
5. Desenvolver guias sobre a medição da exposição e mitigação da exposição nos locais de trabalho, para os consumidores e para o meio ambiente.
6. Promover o uso ambientalmente sustentável dos nanomateriais manufaturados.

O banco de dados OECD foi publicamente lançado em abril de 2009^{xxxvii}, contando na atualidade com mais de 700 projetos de pesquisa cadastrados. Para cada projeto são disponibilizadas as seguintes informações:

- Título do projeto, data de início e vigência;
- Status do Projeto (em andamento; planejado; ou concluído);
- País ou organização;
- Informações sobre financiamento (quando disponível, o financiamento total aproximado; financiamento anual

- aproximado, e fonte de financiamento);
- Resumo do Projeto; URL; links relacionados;
- Informações sobre a equipe de pesquisadores: nome, filiação, detalhes de contato;
- Categorização por nome do material, relevância para a segurança, temas de pesquisa, métodos de ensaio;
- Resultados.

No que diz respeito aos testes de segurança para os nanomateriais manufaturados, a OECD lançou, em 2007, um programa chamado: *Sponsorship Programme for the Testing of Manufactured Nanomaterials*. Este programa foi concebido para se obter um panorama sobre a segurança dos nanomateriais a partir da avaliação dos efeitos de nanomateriais específicos sobre a saúde humana e o meio ambiente. O programa de financiamento abrange os países membros da OECD, países não membros e partes interessadas. O documento: *List of manufactured nanomaterials and list of endpoints for phase one of the sponsorship programme for the testing of manufactured nanomaterials: revision*^{xxxviii} relaciona os nanomateriais prioritários e os critérios de avaliação (*endpoints*). O Grupo de Trabalho (WPMN) decidiu em seu 7º Encontro remover o negro de fumo e o poliestireno da lista prioritária e incluir as nanopartículas de ouro. A lista revisada passa, então, a relacionar os seguintes nanomateriais:

- fullereno C₆₀,
- nanotubos de carbono de parede simples,
- nanotubos de carbono de paredes múltiplas,
- nanopartículas de prata,
- nanopartículas de ferro,
- dióxido de titânio,
- óxido de alumínio,
- óxido de cério,
- óxido de zinco,
- dióxido de silício,
- dendrímeros,
- nanopartículas de ouro, e
- nanoargilas.

Cada material, e seus derivados, deverá ser avaliado quanto às suas propriedades físico-químicas, acumulação e degradação ambiental, toxicologia ambiental e toxicologia nos mamíferos. Os dados experimentais fornecerão informações sobre as propriedades intrínsecas de cada nanomaterial. Atualmente, os resultados estão sendo avaliados para se determinar a necessidade ou não de alterações de guias e de protocolos já empregados na avaliação de substâncias químicas em geral. Uma análise preliminar demonstrou que a maioria dos *Guidelines* de avaliação de substâncias químicas é adequada, sendo que as alterações necessárias e testes alternativos serão incluídos em um futuro guia: *Guidance on Integrated Testing Strategies*.

Os critérios de avaliação descritos neste documento são divididos em: *i)* identificação, *ii)* propriedades físico-químicas e caracterização do nanomaterial, *iii)* destino ambiental, *iv)* toxicologia ambiental, *v)* toxicologia nos mamíferos e *vi)* segurança do material. Abaixo cada item é detalhado.

i) identificação

- Nome do nanomaterial (da lista)
- número CAS
- estrutura/ fórmula molecular
- composição do nanomaterial (incluindo grau de pureza, impurezas ou aditivos conhecidos)
- morfologia básica
- descrição da química de superfície (revestimento ou modificação)
- principais usos comerciais
- atividade catalítica conhecida
- método de produção.

ii) propriedades físico-químicas e caracterização do nanomaterial

- aglomeração/agregação
- solubilidade em água/dispersibilidade
- fase cristalina
- pulverulência
- tamanho do cristalito
- microfotografia representativa (microscopia electrónica de transmissão)
- distribuição do tamanho de partículas

(via seca e em meio relevante)

- área de superfície específica
- potencial zeta (carga de superfície)
- química de superfície (quando apropriado)
- atividade fotocatalítica
- densidade bruta
- porosidade
- coeficiente octanol-água (quando apropriado)
- potencial redox
- potencial de formação de radicais
- outra propriedade físico-química relevante

iii) destino ambiental

- estabilidade da dispersão em água
- degradabilidade biótica
- pronta biodegradabilidade
- biodegradabilidade inerente
- testes de simulação da degradação final em águas de superfície
- testes de simulação em solo
- testes de simulação em sedimento
- testes de simulação em tratamentos de esgotos
- identificação de produtos de degradação
- demais testes de degradação
- destino e degradabilidade abiótica
- adsorção/dessorção
- adsorção a solo ou sedimento
- potencial de bioacumulação
- outra informação relevante sobre destino ambiental.

iv) toxicologia ambiental

- efeitos sobre espécies pelágicas (curto e longo termos)
- efeitos sobre espécies que vivem em sedimentos (curto e longo termos)
- efeitos sobre espécies que vivem em solos (curto e longo termos)
- efeitos sobre espécies terrestres
- efeitos sobre microorganismos
- efeitos sobre lodo ativado em estação de tratamento de águas residuais

outra informação relevante (quando disponível)

v) toxicologia nos mamíferos

– farmacocinética/toxicocinética (absorção, distribuição, metabolismo e excreção, ADME)

– toxicidade aguda

– toxicidade de doses repetidas

se disponível:

– toxicidade crônica

– toxicidade reprodutiva

– toxicidade para o desenvolvimento

– toxicidade genética

– experiência com exposição humana

– outros dados relevantes

vi) segurança do material

quando disponível

– inflamabilidade

– explosividade

– incompatibilidade.

A publicação *EHS research strategies on manufactured nanomaterials: compilation of outputs*^{xxxix} detalha pontos importantes em relação à saúde humana a serem considerados no desenvolvimento de atividades de pesquisa, planejamentos e estratégias. No que diz respeito às interações dos nanomateriais com sistemas biológicos, as avaliações devem considerar suas partículas primárias, aglomerados, agregados e seu ciclo de vida.

Considerando os mecanismos fisiológicos normais é relevante avaliar as interações de cada nanomaterial com moléculas biológicas (DNA, proteínas e lipídeos), com superfícies celulares (membranas de células, paredes de células vegetais ou de bactérias), bem como avaliar a sua interferência sobre mecanismos tais como mitose, apoptose/necrose, inflamação, estresse oxidativo, resposta imune, mutagenicidade/reparação de DNA, função mitocondrial, e ligação e internalização celulares (endocitose).

Em relação à toxicocinética, os nanomateriais devem ser avaliados quanto aos aspectos de bioacumulação/biotransformação, adsorção, distribuição, metabolismo e eliminação. Além disso, é relevante deter-

minar a presença de subprodutos e a dose absorvida. Adicionalmente, é desejável o desenvolvimento de modelos preditivos, como por exemplo, modelos farmacocinéticos baseado na fisiologia (PBPK), relações estrutura-atividade (SAR), e modelos computacionais. Parâmetros como irritação/corrosão, mutagenicidade, carcinogenicidade, imunotoxicidade/sensibilização, desregulação endócrina, infertilidade também devem fornecer dados relevantes. Ainda, a rota de exposição pode ser determinante dos efeitos observados para os nanomateriais. É importante avaliar vias como a cutânea (produtos cosméticos ou exposição no local de trabalho), a oral (medicamentos, alimentos e materiais de embalagem) e a inalatória (medicamentos ou local de trabalho).

A publicação mais recente: *Inhalation toxicity testing: expert meeting on potential revisions to OECD test guidelines and guidance document*,^{xl} de 14 de junho de 2012, recomenda adaptações nas diretrizes atuais quanto aos testes de toxicidade inalatória dos nanomateriais, incluindo a eliminação de valores mínimos de faixa de tamanhos e de concentração mássica. O Grupo de Trabalho também salienta a necessidade de cuidados específicos na geração e caracterização de aerossóis. Há também a recomendação da incorporação de dados biocinéticos, de danos ao tecido cerebral e outras partes do sistema nervoso central, bem como considera mandatória a análise do lavado broncoalveolar.

O documento *Preliminary guidance notes on sample preparation and dosimetry for the safety testing of manufactured nanomaterials*^{xli} tem por objetivo principal auxiliar no desenvolvimento de testes de avaliação de nanomateriais manufaturados. Este guia abrange considerações gerais (seções I a IV) e específicas (seção V) sobre a preparação das amostras e dosimetria de nanomateriais.

Em geral, os ensaios de dosimetria são baseados em concentração mássica de analitos; no entanto, para os nanomateriais os resultados são mais adequadamente expressos pela área de superfície ou pelo número de partículas por volume (densidade de partículas), uma vez que tamanho de partículas e área específica

são os fatores determinantes da toxicidade. Na medida em que nanomateriais solúveis dificilmente necessitam de técnicas de preparação diferenciadas, as técnicas descritas neste guia se aplicam exclusivamente aos nanomateriais insolúveis (biopersistentes). Este documento está organizado em uma introdução geral, uma seção de terminologia, seguindo com considerações sobre dosimetria e preparação de amostras, além de considerações específicas sobre as propriedades dos materiais, guia de preparação de amostras para avaliação em meios de exposição para estudos ecotoxicológicos, bem como para estudos de acumulação, transformação e degradação, e, finalmente, uma sub-seção dedicada à relação de dosimetria e efeitos sobre a saúde. Sob o ponto de vista técnico é um documento bastante detalhado que ressalta os pontos relevantes para a implementação de cada avaliação, tendo embasamento na literatura científica.

A publicação *Important issues on risk assessment of manufactured nanomaterials*^{xlii} compila as informações sobre os parâmetros determinantes da avaliação de risco e perigo de nanomateriais. De forma aprofundada relaciona os pontos pertinentes da nanosseguurança com base em ampla revisão da literatura científica e nos documentos anteriores da OECD. O documento descreve uma proposição elaborada em um evento paralelo sobre quais são as informações mínimas para a caracterização de um nanomaterial. A *Minimum Information for Nanomaterial Characterisation (MINChar) Initiative (MINChar Initiative, 2008)* recomenda que no mínimo a seguintes considerações sejam abordadas para a caracterização de nanomateriais em estudos toxicológicos:

1. Qual é a aparência do material?
 - Tamanho de partículas/distribuição
 - Estado de aglomeração/agregação
 - Forma

2. Do que é feito o material?

- Composição global (incluindo composição química e estrutura cristalina)
- Composição de superfície
- Pureza (incluindo níveis de impurezas)

3. Quais fatores afetam como o material interage com seu meio circundante?

- Área de superfície
- Química de superfície (incluindo reatividade e hidrofobicidade)
- Carga de superfície

Após uma análise dos trabalhos desenvolvidos em 6 anos de atividades, a OECD e seus países membros concluíram que as abordagens utilizadas para testar e avaliar substâncias químicas tradicionais são geralmente apropriadas para avaliação da segurança de nanomateriais, porém muitas das metodologias devem ser adaptadas às características específicas destes nanomateriais manufaturados. Assim como para substâncias químicas em geral, é evidente que cada nanomaterial impõe desafios específicos, que na maioria dos casos podem ser abordados empregando-se metodologias já existentes. Em alguns casos, há necessidade de adaptação da metodologia principalmente para a preparação da amostra e para a medição nos testes de segurança. Como consequência, algumas modificações devem ser implementadas em alguns *Guidelines*, porém não será necessário o desenvolvimento de metodologias completamente novas para avaliação dos nanomateriais. A OECD revisa de forma continuada as metodologias existentes identificando e implementando as modificações necessárias para suas aplicações na avaliação de nanomateriais.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E RECOMENDAÇÕES

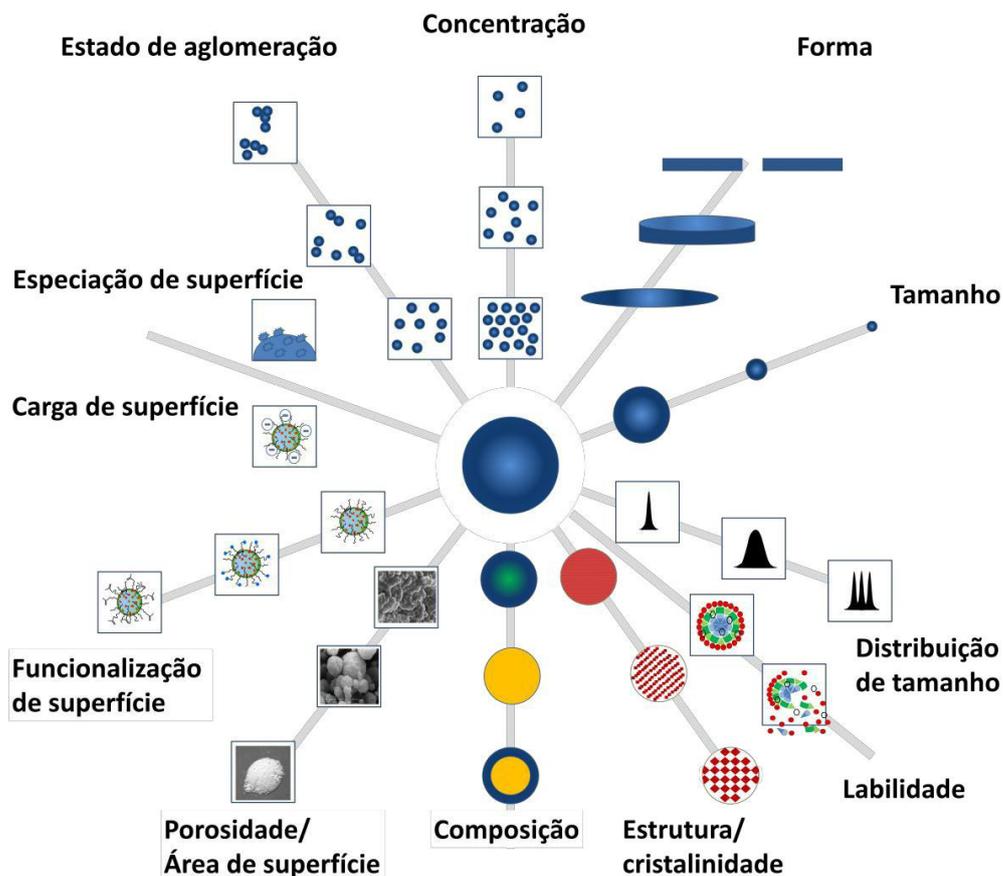
Na última década houve um crescimento significativo das aplicações da nanotecnologia na área da saúde, concretizadas pelos vários exemplos de produtos disponibilizados no mercado, com destaque para as áreas de cosméticos e de medicamentos. Os números crescentes de patentes depositadas e de ensaios clínicos em andamento ao redor do mundo denotam a tendência ainda exponencialmente crescente da área de nanotecnologia no segmento saúde para os próximos anos. Paradoxalmente, ainda não existe Marco Regulatório específico para a nanotecnologia, sendo os produtos registrados em diferentes países, incluindo o Brasil, pelas suas respectivas Agências Sanitárias, em análises caso-a-caso.

Atualmente, várias organizações internacionais vêm mantendo discussões, fóruns e reuniões para o estabelecimento de definições dos nanomateriais e de seus aspectos de segurança visando à regulação da nanotecnologia. Especificamente, quanto à comprovação de eficácia, as legislações vigentes para medicamentos têm sido empregadas

para o registro de produtos de base nanotecnológica.

Os nanomateriais variam enormemente em termos de composição e morfologia, não podendo ser considerados um grupo uniforme de substâncias, assim para cada tipo de nanomaterial é necessária uma caracterização e descrição detalhada. Esta diversidade gera um grande desafio para a construção de um Marco Regulatório visto que os nanomateriais não se diferenciam apenas em termos de tamanhos médios, mas são diversos também quanto a distribuições, concentração, forma, área de superfície, porosidade, química de superfície, especiação de superfície, carga de superfície, estado de aglomeração, labilidade, cristalinidade e composição química (Figura 12). Cada uma dessas propriedades pode impactar diferentemente nas respostas biológicas, ou farmacológicas, de produtos compostos de nanomateriais. Por essas razões, os Grupos de Trabalho das diferentes organizações vêm propondo formas de distingui-los através de classificações específicas.

Figura 12 - Ilustração dos descritores físico-químicos dos nanomateriais a serem considerados em estudos toxicológicos, adaptada de Hassellöv & Kaegi, 2009.^{xliii}



Uma das classificações consensuais é distinguir os nanomateriais como dois grupos: os lábeis e os biopersistentes. Cada um desses grupos apresenta impactos diversos em termos de segurança, potencialidades de risco ou perigo. Para os nanomateriais biopersistentes (como fulerenos, quantum dots e nanopartículas metálicas), as avaliações de risco e perigo são prioritárias. A OECDE estabeleceu uma lista de nanomateriais biopersistentes cuja avaliação de risco e perigo é prioritária. Por outro lado, para os nanomateriais lábeis do tipo nanopartículas lipídicas há a tendência de excluí-los de recomendações específicas para fins de registro dos produtos que os contém. Desta forma, os produtos para saúde que contém esse tipo de nanopartículas são tratados seguindo a legislação de produtos convencionais.

As avaliações de nanomateriais, em geral, podem requerer o desenvolvimen-

to de novas metodologias de análise ou a adaptação das metodologias empregadas para registro de produtos convencionais para a saúde humana. A nanometrologia é um desafio para a regulação de produtos de base nanotecnológica, uma vez que não há uma técnica universal para a caracterização da distribuição de tamanho de nanomateriais. Outros pontos-chave são a preparação das amostras e suas interferências nas metodologias de análise. Essa questão é mencionada por todos os países e organizações com menções específicas para maiores investimentos em pesquisas nesse campo.

Adicionalmente, há a tendência de que partículas com diâmetros entre 100 e 1000 nm, embora consideradas nanotecnológicas em suas áreas específicas (por exemplo, área farmacêutica e cosmética, conforme definição da *National Science Foundation*), tenham suas avaliações de

risco e perigo conforme os produtos convencionais, sendo, portanto, dispensadas de avaliações específicas para registro. Nestes casos, podem seguir a legislação sanitária já estabelecida.

Na atualidade, nos dois principais blocos econômicos (Estados Unidos e União Europeia) as discussões para a regulação da nanotecnologia estão em andamento, seja através de consultas públicas, ou de recomendações periodicamente revisadas. Considerando que os avanços técnico-científicos em N&N crescem e se expandem rapidamente muitos dos documentos divulgados pelas organizações internacionais são tratados como *living documents*, ou seja, devem ser revistos e

atualizados periodicamente.

Até o momento, o Brasil não tem uma definição oficial sobre nanotecnologia que norteie a discussão sobre regulação, incluindo aspectos de avaliação de segurança. O único documento com base científica é o relatório do Grupo de Trabalho do Fórum de Nanotecnologia do MDIC disponibilizado *on line* desde agosto de 2010. O algoritmo proposto pelo Grupo de Trabalho é aderente ao alinhamento discutido internacionalmente, podendo ser uma ferramenta útil para nortear as discussões em direção à regulação. É premente que o Brasil se posicione para garantir a competitividade no segmento e disponibilização de produtos inovadores no mercado.

ANEXO 1

Publicações disponíveis na página da OECD concernentes à segurança de nanomateriais.

<http://www.oecd.org/env/chemicalsafetyandbiosafety/safetyofmanufacturednanomaterials/publicationsintheseriesonthesafetyofmanufacturednanomaterials.htm> acesso 22-10-2012

No. 1

Report of the OECD Workshop on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Building Co-operation, Co-ordination and Communication (2006)

No. 2

Current Developments/ Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de table at the 1st Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials (2006)

No. 3

Current Developments/ Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de table at the 2nd Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials (2007)

No. 4

Manufactured Nanomaterials: Programme of Work 2006-2008 (2008)

No. 5

Current Developments/ Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de table at the 3rd Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials (2008)

No. 6

List of Manufactured Nanomaterials and List of Endpoints for Phase One of the OECD Testing Programme (2008)

No. 7

Current Developments/ Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de table at the 4th Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials (2008)

No. 8

Preliminary Analysis of Exposure Measurement and Exposure Mitigation in Occupational Settings: Manufactured Nanomaterials (2009)

No. 9

EHS Research Strategies on Manufactured Nanomaterials: Compilation of Outputs (2009)

- No. 10
Identification, Compilation and Analysis of Guidance Information for Exposure Measurement and Exposure Mitigation: Manufactured Nanomaterials (2009)
- No. 11
Emission Assessment for the Identification of Sources and Release of Airborne Manufactured Nanomaterials in the Workplace: Compilation of Existing Guidance (2009)
- No. 12
Comparison of Guidance on Selection of Skin Protective Equipment and Respirators for Use in the Workplace: Manufactured Nanomaterials (2009)
- No. 13
Report of an OECD Workshop on Exposure Assessment and Exposure Mitigation: Manufactured Nanomaterials (2009)
- No. 14
Guidance Manual for the Testing of Manufactured Nanomaterials: OECD Sponsorship Programme (2009)
- No. 15
Preliminary Review of OECD Test Guidelines for their Applicability to Manufactured Nanomaterials (2009)
- No. 16
Manufactured Nanomaterials: Work Programme 2009-2012 (2009)
- No. 17
Current Development/ Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de table at the 5th Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials (2009)
- No. 18
Manufactured Nanomaterials: Roadmap for Activities during 2009 and 2010 (2009)
- No. 19
Analysis of Information Gathering Initiative on Manufactured Nanomaterials (2009)
- No. 20
Current Development/ Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de table at the 6th Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials (2010)
- No. 21
Report of the Workshop on Risk Assessment of Manufactured Nanomaterials in a Regulatory Context (2010)
- No. 22
OECD Programme on the Safety of Manufactured Nanomaterials 2009-2012: Operational Plans of the Projects (2010)
- No. 23
Report of the Questionnaire on Regulatory Regimes for Manufactured Nanomaterials (2010)

- No. 24
Preliminary Guidance Notes on Sample Preparation and Dosimetry for the Safety Testing of Manufactured Nanomaterials (2010)
- No. 25
Guidance Manual for the Testing of Manufactured Nanomaterials: OECD Sponsorship Programme: First Revision (2010)
- No. 26
Current Development/ Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de table at the 7th Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials (2010)
- No. 27
List of Manufactured Nanomaterials and List of Endpoints for Phase One of the Sponsorship Programme for the Testing Manufactured Nanomaterials: Revised (2010)
- No. 28
Compilation and Comparison of Guidelines Related to Exposure to Nanomaterials in Laboratories (2010)
- No. 29
Current Development/ Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de table at the 8th Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials (2011)
- No. 30
Regulated Nanomaterials: 2006-2009(2011)
- No. 31
Information Gathering Schemes on Nanomaterials: Lessons Learned and Reported Information (2011)
- No. 32
National Activities on Life Cycle Assessment of Nanomaterials (2011)
- No. 33
Important Issues on Risk Assessment of Manufactured Nanomaterials (2012)
- No. 34
Current Development/ Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de table at the 9th Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials (2012)
- No. 35
Inhalation Toxicity Testing: Expert Meeting on Potential Revisions to OECD Test Guidelines and Guidance Document (2012)

REFERÊNCIAS

- ⁱ Duran, N.; Mattoso, L.H.C.; de Moraes, P.C. (Org.). Nanotecnologia: Introdução, preparação e caracterização de nanomateriais e exemplos de aplicação. São Paulo: Artliber, 2006.
- ⁱⁱ <http://www.nano.gov/> acessado em 09/10/2012.
- ⁱⁱⁱ <http://www.nih.gov/science/nanotechnology/> acessado em 09/10/2012
- ^{iv} http://www.nsf.gov/crssprgm/nano/reports/omb_nifty50.jsp, acessado em 09/10/2012
- ^v http://www.iso.org/iso/home/standards_development/list_of_iso_technical_committees/iso_technical_committee.htm?commid=381983 acessado em 09/10/2012
- ^{vi} <http://www.oecd.org/science/innovationinsciencetechnologyandindustry/43179651.pdf> acessado em 09/10/2012.
- ^{vii} Official Journal of the European Union, L 275/38, de 20/10/2011.
- ^{viii} http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000345.jsp&mid=WC0b01ac05800baed9, acessado em 22/10/2012.
- ^{ix} COMMUNICATION FROM THE COMMISSION TO THE EUROPEAN PARLIAMENT, THE COUNCIL AND THE EUROPEAN ECONOMIC AND SOCIAL COMMITTEE, Second Regulatory Review on Nanomaterials, Lex 2012
- ^x <http://www.nanotechproject.org/> acessado em 4/11/2012
- ^{xi} Bawa et al. Nanopharmaceuticals. Patenting Issues and FDA Regulatory Challenges-The SciTech Lawyer, Volume 5, Number 2, Fall 2008
- ^{xii} <http://www.bccresearch.com/report/nanotechnology-medical-applications-hlc069a.html> acessado em 22/10/2012
- ^{xiii} Volker Wagner, Anwyn Dullaart, Anne-Katrin Bock & Axel Zweck. The emerging nanomedicine landscape. Nature Biotechnology 24, 1211 - 1217 (2006) doi:10.1038/nbt1006-1211
- ^{xiv} Beck, Ruy; Guterres, Silvia; Pohlmann, Adriana (Eds.). Nanocosmetics and Nanomedicines: New Approaches for Skin Care. Springer, 2011
- ^{xv} Nanoforum, nanometrology 2006.
- ^{xvi} LEACH et al., Co-Nanomet Consultation on a European Strategy for Nanometrology, 2011.
- ^{xvii} <http://www.nano.org.uk/files/home/european-nanometrology.pdf> acessado em 15/10/2012.

- ^{xviii} <http://live.webcasts.unique-media.tv/nst012/>
- ^{xix} http://www.desenvolvimento.gov.br/arquivos/dwnl_1283535420.pdf acessado em 4/11/2012
- ^{xx} FRONZA, T.; GUTERRES, S. S.; POHLMANN, A. R.; TEIXEIRA, H.F. Nanocosméticos: em direção ao estabelecimento de marcos regulatórios -ISBN 9788590748304. 1. ed. Porto Alegre: Editoração e impressão: Gráfica da UFRGS, 2007. v. 1. 61p
- ^{xxi} <http://www.nihs.go.jp/mhlw/chemical/nano/nanopdf/houkokueng.pdf> do Instituto Nacional de Ciências da Saúde (NIHS), acessado em 12/10/2012.
- ^{xxii} <http://www.hc-sc.gc.ca/sr-sr/pubs/nano/pol-eng.php> acessado em 02/09/2012.
- ^{xxiii} <http://www.nano.gov/> acessada em 03/11/2012
- ^{xxiv} <http://www.nano.gov/nehi> acessado em 03/11/2012
- ^{xxv} <http://www.nih.gov/> acessado em 03/11/2012
- ^{xxvi} <http://www.cdc.gov/niosh/topics/nanotech/critical.html> acessado em 22/10/2012
- ^{xxvii} <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2009-125/pdfs/2009-125.pdf> acessado em 22/10/2012
- ^{xxviii} http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm257698.htm#_ftn1 acessado em 09/10/2012.
- ^{xxix} <http://www.fda.gov/Cosmetics/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/GuidanceDocuments/ucm300886.htm> acessado em 09/10/2012.
- ^{xxx} http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/chemicals/reach/nanomaterials/index_en.htm, acessado em 09/10/2012.
- ^{xxxi} http://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach/pdf/classif_nano.pdf, acessado em 12/10/2012.
- ^{xxxii} http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihp/docs/scenihp_o_023.pdf acessado em 12/10/2012.
- ^{xxxiii} REGULATION (EC) No 1223/2009 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL Official Journal of the European Union, L 342/59, de 22/09/2009.
- ^{xxxiv} http://cordis.europa.eu/nanotechnology/src/pe_reports_studies.htm acessado em 03/11/2012
- ^{xxxv} <http://www.nanoforum.org/nf06~struktur~0~modul~loadin~folder~140~.html>? Acessado em 03/11/2012
- ^{xxxvi} <http://www.oecd.org/env/chemicalsafetyandbiosafety/safetyofmanufacturednanomaterials/publicationsintheframeworkofthesafetyofmanufacturednanomaterials.htm> acesso em 22/10/2012
- ^{xxxvii} <http://www.oecd.org/chemicalsafety/safetyofmanufacturednanomaterials/oecd-database-on-research-into-the-safety-of-manufactured-nanomaterials.htm> acessado em 22/10/2012

^{xxxviii} [http://search.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2010\)46&doclanguage=en](http://search.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2010)46&doclanguage=en) acessado em 02/11/2012

^{xxxix} [http://search.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=ENV/JM/MONO\(2009\)10](http://search.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=ENV/JM/MONO(2009)10) acessado em 02/11/2012

^{xl} [http://search.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2012\)14&doclanguage=en](http://search.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2012)14&doclanguage=en), acessado em 02/11/2012

^{xli} [http://search.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2010\)25&doclanguage=en](http://search.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2010)25&doclanguage=en) acessado em 02/11/2012

^{xlii} [http://search.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2012\)8&doclanguage=en](http://search.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2012)8&doclanguage=en) acessada em 22/10/2012

^{xliii} <http://www.nanosphere.gu.se/research-focus/research-spotlights/nanoparticle-synthesis-and-characterization/>

