

(Imagem por Wirestock. Fonte: Freepik. Reprodução)

Dificuldades na caracterização dos perigos e riscos dos nanomateriais levam a incertezas sobre o modo como será feita a regulação no setor da nanotecnologia

Nanossegurança para inovação sustentável

A avaliação da toxicidade e ciclo de vida de um nanoproduto é essencial para garantir que a sua produção e aplicações prosperem; sem provocar impactos negativos aos trabalhadores, consumidores e ao meio ambiente.

* Diego Stéfani Teodoro Martinez

** Francine Côa

*** Marcelo Knobel

Resumo

A nanotecnologia oferece um imenso potencial para inovação em diferentes setores, com perspectivas em aplicações inimagináveis. No entanto, os perigos e riscos dos nanomateriais frente à saúde humana e ambiental estão sendo ainda avaliados e têm sido foco de debates e controvérsias a nível nacional e internacional. Incertezas têm levado a dificuldades na elaboração das regulamentações em nanotecnologia, culminando, muitas vezes, em iniciativas isoladas em diferentes países. Atividades de pesquisa em nanotoxicologia e nanossegurança exercem um papel fundamental neste contexto, pois propiciam a geração de informações e conhecimento científico que são cruciais para a proteção e preservação da vida e do meio ambiente, considerando toda cadeia de valor durante a produção, uso e descarte de nanomateriais. Métodos computacionais preditivos podem ser utilizados para identificar mecanismos comuns de toxicidade e agrupar e/ou classificar nanomateriais visando facilitar sua regulação. O emprego desses métodos, juntamente com ferramentas de informática, bancos de dados e inteligência artificial, é uma estratégia promissora para a estruturação de novas maneiras de abordar aspectos de toxicologia e segurança de materiais avançados (*data-driven*), acelerando a produção de nanomateriais que apresentem performance e funcionalidades diferenciadas com garantia de sua segurança e sustentabilidade.

Palavras-chave: Nanomateriais; Toxicidade; Segurança; Ecotoxicologia; Sustentabilidade.

Introdução

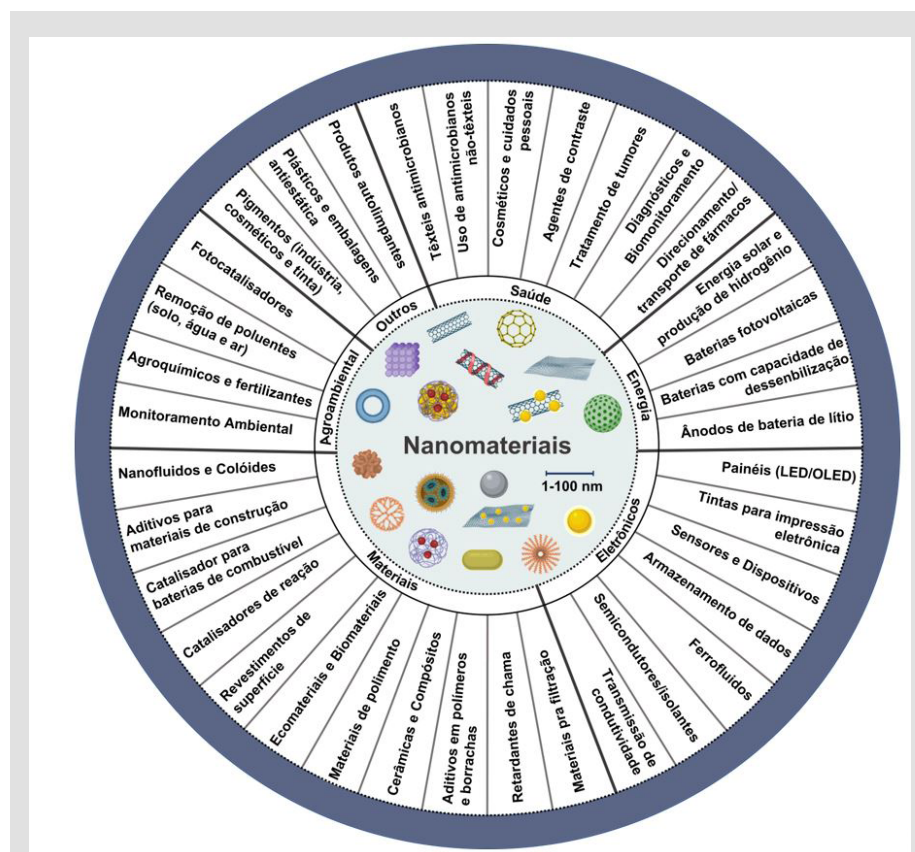
O potencial de inovação e as oportunidades econômicas decorrentes da nanotecnologia têm culminado em robustos financiamentos em programas de pesquisa ao redor do mundo, e no surgimento de várias empresas para desenvolvimento e comercialização de produtos e tecnologias. Os avanços em nanomateriais, essenciais em nanotecnologia, têm permitido produzir materiais com diferentes composições, estruturas, tamanhos, morfologias, porosidades, que podem ser estrategicamente modificados com diversos grupamentos químicos e biomoléculas para aplicações específicas de interesse (conhecido como funcionalização). Considerando essa versatilidade e as propriedades físico-químicas diferenciadas decorrentes do tamanho nanométrico, estes novos materiais têm sido estudados e explorados para aplicações em setores estratégicos como saúde, energia, transporte, materiais avançados, eletrônica, tecnologias de comunicação, defesa, agricultura e meio ambiente, entre outros (Figura 1).

Com a expansão do uso dos materiais nanoestruturados e produção em larga escala, há uma crescente preocupação sobre seus efeitos colaterais não intencionais ao meio ambiente e ao ser humano. O estabelecimento do perfil toxicológico dos nanomateriais e a compreensão das suas interações com organismos vivos é um aspecto prioritário para prever e mitigar seus potenciais impactos negativos e riscos [1].

Inicialmente, os estudos de nanotoxicidade eram baseados em protocolos e metodologias estabelecidas para produtos químicos convencionais (*moléculas*). Contudo, devido às particularidades e à natureza físico-química dos nanomateriais (*partículas*), surgiram novas áreas do conhecimento, nanotoxicologia e nanossegurança, que visam estudar a interação dos nanomateriais com sistemas biológicos e meio ambiente para compreender de maneira integrada os eventos adversos, a toxicidade com os respectivos mecanismos envolvidos, e riscos, visando inovação com segurança em toda cadeia de valor da nanotecnologia [2,3].

Em geral, novas substâncias registradas que chegam ao mercado devem

ser preliminarmente avaliadas do ponto de vista de sua segurança química e passam por um processo de autorização para comercialização. As dificuldades na caracterização dos perigos e riscos dos nanomateriais têm levado a incertezas no que diz respeito ao modo como será feita a regulação no setor da nanotecnologia [2]. Embora o paradigma tradicional para avaliação de risco toxicológico seja válido também para nanomateriais, muitos métodos, bioensaios, testes e diretrizes precisam de modificações quando aplicados à toxicologia regulatória [3]. De fato, essas questões são desafiadoras mesmo para substâncias químicas popularmente utilizadas, visto que são normalmente avaliadas



(Fonte: adaptado de Separata CNPEM – Benefícios e Riscos das Nanotecnologias [1])

Figura 1. Estruturas de nanopartículas e nanomateriais (inorgânicos, poliméricos, carbonáceos, biológicos e híbridos) para aplicações e inovação em diferentes setores e indústria.

em um contexto isolado, mas no ambiente podem passar por transformações complexas que são difíceis de serem previstas em laboratório [4]. Sendo assim, quase todos os órgãos reguladores lidam com os desafios associados à avaliação de risco de produtos químicos e nanomateriais.

Aspectos de ambiente, saúde e segurança em nanotecnologia

A liberação de nanomateriais no ambiente pode ocorrer durante diferentes estágios dos seus ciclos de vida, desde a produção, aplicações e usos, ou mesmo durante a disposição final ou descarte. No ar, solo e água, os materiais nanométricos passarão por interações bióticas e abióticas, que poderão afetar suas propriedades físico-químicas e conseqüente sua toxicidade ou ecotoxicidade [5,6]. Por exemplo, passarão por transformações como agregação, dissolução e degradação. Também interagirão espontaneamente com biomoléculas que compõem esses meios como as proteínas, lipídios, carboidratos e matéria orgânica, levando a formação de um revestimento, conhecido como biocorona, que modulará o comportamento e os efeitos que exercerão sobre células, tecidos e organismos [7,8]. Os humanos podem ser expostos aos nanomateriais de maneira intencional ou acidental por diferentes vias de exposição (e.g., inalação, dérmica, ingestão e injeção) dentro de uma ampla gama de situações (e.g., exposição ocupacional, consumo de nanoprodutos e tratamentos médicos) [9].

A avaliação dos impactos dos nanomateriais desde a produção até disposição final é conhecida como análise de ciclo de vida e todos esses aspectos precisam ser considerados de maneira integrada visando alinhar o desenvolvimento da nanotecnologia com segurança e sustentabilidade [10] (Figura 2). Técnicas avançadas de caracterização desempenham um papel fundamental neste contexto, pois as características físico-químicas dos nanomateriais (i.e., composição, tamanho, forma, carga superficial, grupos funcionais, defeitos, pureza, etc.) governam como estes materiais interagem com organismos vivos e ecossistemas [11].

Um dos componentes básicos para avaliar a segurança de um nanomaterial é a avaliação de risco toxicológico que pode ser mensurado pela seguinte relação: $Risco \propto Toxicidade \times Exposição$. Portanto, a caracterização do perigo (toxicidade) e das condições de exposição são fundamentais para a identificação do risco toxicológico. Desse modo, pode-se prever que, se um

nanomaterial é extremamente perigoso (por exemplo, apresentando um grau elevado de toxicidade pela via inalatória), mas a exposição a este nanomaterial por essa via considerando uma concentração realística (ambientalmente relevante) é improvável, seu risco toxicológico será extremamente baixo. Ou seja, a chance de uma intoxicação ou manifestação de efeitos nocivos ocorrer nesta condição é (quase) impossível - mesmo para um nanomaterial extremamente tóxico [12,13]. A nanotoxicologia está focada em estudar o perigo dos nanomateriais, o qual pode ser mensurado por valores/indicadores precisos e inequívocos de toxicidade (e.g., LC_{50} , ED_{50} , IC_{50} , NOAEL, etc.) para os diferentes tipos de materiais nanométricos, sejam eles inorgânicos, poliméricos, de carbono, biológicos e/ou híbridos. Esses valores/indicadores são comumente obtidos por meio da utilização de modelos biológicos *in vitro* e *in vivo* e são baseados em biomarcadores e bioindicadores da exposição.

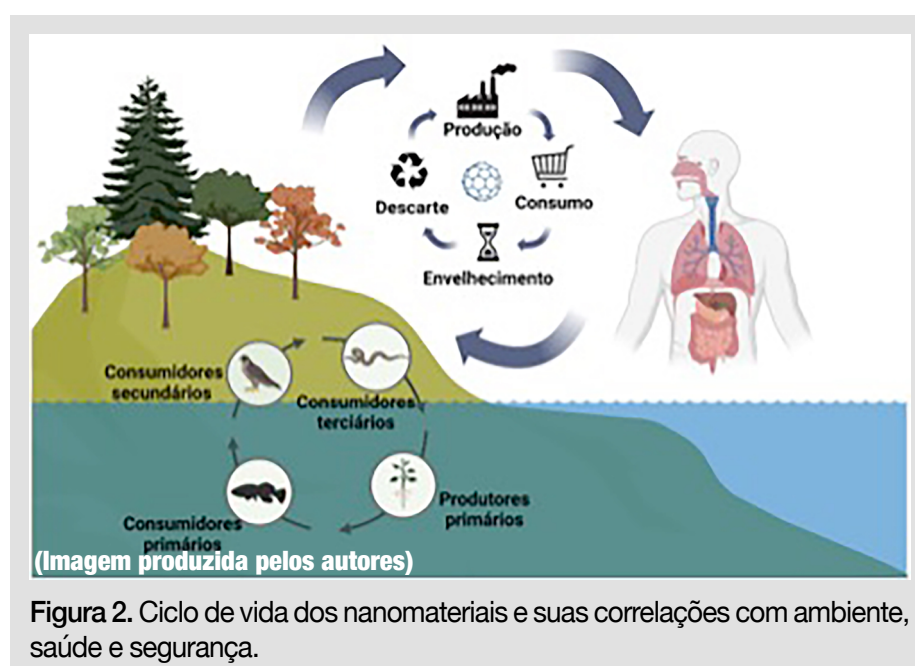


Figura 2. Ciclo de vida dos nanomateriais e suas correlações com ambiente, saúde e segurança.

Utilizando estas informações de toxicidade e exposição, os pesquisadores, gestores e tomadores de decisão envolvidos com nanosseguurança obtém respaldo para desenvolver um conjunto de medidas capazes de garantir a segurança ambiental, ocupacional e sanitária de toda cadeia de valor e ciclo de vida dos nanomateriais por meio de ferramentas que preveem, prescrevem e proscvem o desenvolvimento de produtos e processos nanotecnológicos [14].

“Utilizando estas informações de toxicidade e exposição, os pesquisadores, gestores e tomadores de decisão envolvidos com nanosseguurança obtém respaldo para desenvolver um conjunto de medidas capazes de garantir a segurança ambiental, ocupacional e sanitária de toda cadeia de valor e ciclo de vida dos nanomateriais.”

Considerando a enorme diversidade de nanomateriais disponíveis atualmente, tanto comercialmente como em

fase laboratorial, é muito difícil generalizar sobre toxicidade, riscos e segurança. Um exemplo de destaque são os materiais a base de grafeno que apresentam aplicações bastante diversificadas em eletrônica, sensores, compósitos, catalisadores, membranas, transporte de fármacos e antígenos, fertilizantes, remediação ambiental, entre outros [15]. O óxido de grafeno pode ser sintetizado em larga escala por processos de exfoliação e oxidação química a partir do grafite mineral, considerado pelo Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI) do Brasil um material estratégico, dado que o país possui uma das maiores reservas de grafite do mundo [16]. Uma das características que tornam o óxido de grafeno promissor para diversas aplicações é que ele apresenta excelente capacidade de dispersão em água em decorrência da adição de grupamentos oxigenados em sua superfície e extremidades durante o processo de oxidação. Alguns estudos demonstraram que a exposição ao óxido de grafeno pode ocasionar toxicidade em células vermelhas do sangue (hemácias) [17] e ao organismo modelo *C. elegans* (nematóide) [18,19]. Por outro lado, observou-se que este mesmo material não apresenta toxicidade elevada para células da pele (fibroblastos), bactérias, algas, plantas, microcrustáceos aquáticos (*Daphnia*) e embriões de peixes (*Zebrafish*) [20,21]. Outros trabalhos têm reportado que o óxido de grafeno pode causar efeitos negativos sobre o sistema imunológico [22] e induzir danos no DNA de células e tecidos pulmonares

de camundongos tanto em modelos *in vitro* quanto *in vivo* [23]. Basicamente, a gravidade dos efeitos tóxicos desse nanomaterial varia conforme a via de administração, a dose a ser administrada, o método de síntese e suas propriedades físico-químicas [24].

Todavia, também se discute na literatura que alguns fenômenos importantes que ocorrem na “nanobiointerface” durante a avaliação toxicológica precisam ser considerados, visto que nanomateriais são altamente reativos e sofrem transformações no microambiente biológico com fortes implicações na sua toxicidade [25]. É relevante mencionar, por exemplo, que a modificação da superfície do óxido de grafeno com biomoléculas como a proteína albumina (formação de corona proteica) pode reduzir drasticamente sua toxicidade para hemácias e *C. elegans*. A presença de matéria orgânica natural também pode modular aspectos de estabilidade coloidal e efeitos ecotoxicológicos do óxido de grafeno [20]. Dentro de um contexto de interações ambientais e toxicologia de misturas, o óxido de grafeno pode interagir com metais pesados (como cádmio e chumbo) potencializando os efeitos tóxicos destes poluentes sobre peixes [26]. Por outro lado, a toxicidade do cádmio para o microcrustáceo aquático *Daphnia magna* foi mitigada pelo óxido de grafeno, indicando que precisamos investigar a interação dos nanomateriais com metais pesados na direção de abordar cenários de exposição ambientalmente realísticos [27]. Ao estudar os impactos do descarte e transformações

químicas do óxido de grafeno, notamos que um produto químico comumente utilizado para desinfecções e limpezas em geral (água sanitária) é capaz de degradar esse material, gerando pequenos fragmentos de carbono e eliminando totalmente sua toxicidade frente ao organismo modelo *C. elegans* [18]. Esse exemplo ilustra bem como é ainda necessário avançar no desenvolvimento de metodologias para reciclagem e descarte aquedado de produtos nanotecnológicos.

“Apesar do avanço significativo nos últimos anos, até o presente momento não existe uma legislação global específica ou unificada, e assim os nanoproductos são registrados em cada país de modo diferente, sendo cada situação avaliada individualmente.”

Esperamos que estes exemplos relatados com o óxido de grafeno evidenciem a diversidade de respostas toxicológicas e complexidade das interações nano-bio-eco envolvendo um mesmo tipo de nanomaterial, e reforce a importância dos estudos integrados tendo em vista o ciclo de vida dos materiais [25].

Para isto, é imperativo que os estudos sejam pautados na clássica relação $Risco \propto Toxicidade \times Exposição$, onde concentração/dose do nanomaterial e duração/tempo de exposição associado com as diferentes vias de exposição e tipos de organismos são variáveis determinantes para evitar extrapolações simplistas ou mesmo interpretações equivocadas dos trabalhos publicados. Nessa direção, reforçamos a importância da educação continuada, capacitação e comunicação científica em nanotoxicologia e nanosseguurança para promoção das nanotecnologias, desenvolvimento nacional e prosperidade [28].

Normatização e regulação de nanoproductos

Diversas iniciativas têm sido desenvolvidas visando inserir os materiais em nanoescala nos processos regulatórios existentes para substâncias químicas tradicionais. Contudo, os esforços para harmonizar a regulamentação dos nanomateriais e o impulso para aumentar a transparência em relação às informações sobre eles remontam mais de uma década. Apesar do avanço significativo nos últimos anos, até o momento não existe uma legislação global específica ou unificada, e assim os nanoproductos são registrados em cada país de modo diferente, sendo cada situação avaliada individualmente (caso-a-caso) [29]. Na Europa, a legislação em vigor – *Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals* (REACH) – exige que as empresas que produzam

ou importem substâncias químicas em quantidade igual ou superior a uma tonelada por ano as registrem em uma base de dados central. Desde 2018, um anexo regulamenta que nanomateriais ou misturas destes devem ser adicionalmente identificados e caracterizados como parte do registro; nesse deve-se fornecer informações sobre volume de produção, uso e manuseio seguro, bem como o tamanho, forma e detalhes sobre suas propriedades superficiais. Embora haja melhorias contínuas em direção a uma regulamentação harmonizada em toda a União Europeia e Espaço Econômico Europeu, alguns países iniciaram esquemas nacionais de publicação de relatórios adicionais (França, Bélgica, Dinamarca, Suécia, Noruega) [29]. O Reino Unido tem participado das discussões, especialmente no campo ocupacional. Desta forma, foram elaborados guias com recomendações básicas para proteger a saúde do trabalhador das empresas e universidades [30]. Seguindo a abordagem europeia, a China exige que as empresas devem se registrar no Centro de Produtos Químicos do Ministério da Proteção Ambiental antes da fabricação ou importação de novos produtos químicos. É importante destacar que, no início, as autoridades chinesas não quiseram implementar nenhuma medida para que a avaliação de nanosseguurança não se tornasse uma barreira comercial. Entretanto, o governo chinês revisou os regulamentos incorporando requisitos de avaliação e gerenciamento de risco e submissão semelhantes ao REACH [31].

Nos Estados Unidos, várias instituições estão envolvidas na regulação e supervisão da produção e comercialização dos nanomateriais. A *Environmental Protection Agency* (EPA) tem tomado medidas para controlar e limitar a exposição no ambiente ocupacional e a sua liberação no meio ambiente. Existe uma lista de nanomateriais cuja produção e comercialização são permitidas. Todavia, etapas de avaliação para obtenção de licença e certificados são requeridas aos que não fazem parte dessa lista [4]. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é responsável pela aprovação de nanoprodutos juntamente com outros órgãos reguladores do governo federal como o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), Ministério Público do Trabalho (MPT), Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI), Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (INMETRO) e Instituto Brasileiro de Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA). Antes de entrar no mercado brasileiro, os fabricantes devem apresentar informações sobre tecnologia de fabricação, eficácia e segurança de seus produtos. As resoluções RDC nº 7, 10 [32] e RDC nº 15, 24 de 2015 [33] definem requisitos de segurança para cosméticos, incluindo aqueles que contêm nanotecnologia [34]. Apesar de não existirem leis específicas definidas para nanomateriais, tramita no Senado Federal um projeto de lei (PL nº 880/2019) para estabelecer o marco legal da

“Nanotecnologia e Materiais Avançados”, incluindo, um claro compromisso do Estado com medidas de incentivo à inovação, à pesquisa científica e fortalecimento de ações para a proteção da saúde humana, animal e ambiental [35]. Além disso, apesar da ausência de uma lei em vigor, outras áreas do direito e leis podem suportar a nanotecnologia, como o código civil, o código penal, as legislações ambientais e trabalhistas, conforme Constituição Federal. Embora existam regulações setoriais específicas que abordem explicitamente os nanomateriais, bem como uma definição para o termo “nanomateriais” [36], a abordagem regulatória ainda está longe de ter dados satisfatórios e válidos sobre as quantidades disponíveis no mercado. Muitas vezes o que se observa é um descompasso entre o processo legislativo e o desenvolvimento da nanotecnologia [37-39]. Uma razão para isso é que métodos de caracterização robustos para determinação de tamanho e quantificação de partículas precisam ser desenvolvidos e padronizados, além de uma melhor compreensão dos efeitos e fenômenos que acontecem nas interações nano-bio-eco [40]. Algumas questões ainda precisam ser resolvidas como a confiança em questões fundamentais de integridade científica, reprodutibilidade, conhecimento e compartilhamento de dados, ações governamentais locais e globais e comunicação.

Os resultados conflitantes obtidos em diferentes laboratórios também destacam a necessidade urgente de desenvolvimento de materiais

de referência, procedimentos operacionais padrão, boas práticas laboratoriais e implantação de sistema de gestão da qualidade nos laboratórios e empresas envolvidas com nanomateriais.

“Adotar de maneira proativa estudos integrados de ciclo de vida durante o desenvolvimento inicial de um novo nanomaterial é uma questão-chave para melhor compreender seus benefícios e riscos.”

Está em andamento um projeto tecnológico que visa estimular a integração entre academia, indústria e reguladores para desenvolver e estabelecer procedimentos e normas técnicas para caracterização e certificação de produtos da nanotecnologia. Este projeto é coordenado pelo INMETRO e executado em parceria com os Laboratórios do Sistema Nacional de Laboratórios em Nanotecnologias (SisNANO/MCTI), como o Laboratório Nacional de Nanotecnologia [41]. Vale destacar as atividades em andamento na Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), onde há uma comissão de estudos especiais ativa (CEE-089) composta por equipes multidisciplinares e multi-institucionais voluntárias que estão discutindo e elaborando normas técnicas para área de nanotecnologia

no Brasil [42]. Todas essas informações e documentos serão cruciais para suportar a tomada de decisão por parte das empresas, indústrias e reguladores. Além disso, ajudarão a responder questões levantadas pelo público em geral, reduzir incertezas que limitam os investimentos em novas tecnologias e evitar futuros passivos para empreendimentos comerciais.

Informática aplicada em nanosseguurança

Devido ao crescente número de nanomateriais e enorme diversidade físico-química, é impraticável testar a toxicidade de todos os tipos de nanomateriais em desenvolvimento. Contudo, esse processo exigiria grande volume de recursos humanos especializados e infraestrutura laboratorial, além de tempo e elevados custos. Uma solução para tal fato seria a parceria com grupos de pesquisa e especialistas visando a utilização de ferramentas computacionais e de tecnologia da informação para estudo e modelagem de nano-bio-eco interações [43,44]. Esses artifícios ajudariam a prever a toxicidade ou biocompatibilidade dos materiais (chamada de toxicologia preditiva), reduzindo custos e tempo, e consequentemente acelerando a inovação nanotecnológica [45,46]; além de ajudarem a identificar mecanismos comuns de toxicidade e agrupar/classificar nanomateriais.

De fato, algoritmos são capazes de tratar uma grande quantidade de dados, possibilitando obter correlações

entre a estrutura e composição dos nanomateriais e a predição de seus efeitos toxicológicos (relação estrutura-toxicidade) com base em bioindicadores e biomarcadores de exposição [47-49]. Neste ponto, o emprego de tecnologias ômicas de alto desempenho serão importantes para elucidar alvos bioquímicos-moleculares e alterações de vias metabólicas diretamente envolvidas na resposta aos nanomateriais [49]. Para tanto, é estratégico e prioritário avançarmos na aplicação do conceito de *FAIR data* (*Findability, Accessibility, Interoperability and Reusability*), na criação de banco de dados, no desenvolvimento de métodos de *machine learning* e inteligência artificial em nanotoxicologia e nanosseguurança [50] (Figura 3).

A nomenclatura e ontologia para nanomateriais é um aspecto crítico; para suprir essa lacuna, um projeto vinculado ao *Versailles Project on Advanced Materials and Standards* (VAMAS) está em andamento [51]. Este projeto tem por objetivo estabelecer uma identificação única para cada tipo de nanomaterial seguindo recomendações da

International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), facilitando assim, a anotação em bancos de dados estruturados e o desenvolvimento de modelos computacionais mais robustos que permitirão uma abordagem de sistemas de informação e ciência intensiva de dados capaz de identificar e prever efeitos toxicológicos de nanomateriais e derivados, bem como seus potenciais riscos e impactos ambientais [47,48].

Conclusões e perspectivas

O estudo e engenharia de materiais em nanoescala é uma excelente oportunidade para geração de novos produtos e tecnologias em setores estratégicos como saúde, energia, eletrônica, materiais avançados, agricultura e ambiente, entre outros. Contudo, a avaliação da segurança química de um nanomaterial é essencial para garantir que a sua produção e aplicações prosperem, sem provocar impactos negativos aos trabalhadores, consumidores e ao meio ambiente. Idealmente, cada estágio da vida de



Figura 3. Abordagem integrada envolvendo a associação de dados experimentais com métodos computacionais, estruturação de bancos de dados e inteligência artificial para aplicações e toxicologia preditiva visando o desenvolvimento seguro e sustentável de nanomateriais funcionais.

um nanomaterial deve ser otimizado considerando os três pilares da sustentabilidade – ambiental, social e econômico. Essas iniciativas visam abordar aspectos de segurança e sustentabilidade de um novo produto desde seu estágio inicial até o final (*safe and sustainable by design*), evitando assim, processos de desintoxicação, remediação e descontaminação devido o surgimento de efeitos deletérios e/ou nocivos para saúde humana e ambiental.

Consideramos que adotar de maneira proativa estudos integrados de ciclo de vida durante o desenvolvimento inicial de um novo nanomaterial é uma questão-chave para melhor compreender seus benefícios e riscos. Essa é uma atitude especialmente importante para que pesquisadores, empresas, sociedade civil, agências reguladoras e tomadores de decisão tenham condições para proativamente maximizar benefícios e minimizar riscos das nanotecnologias.

Em vários países, e no Brasil, está em andamento a elaboração de normas técnicas específicas para nanotecnologia, nanotoxicologia e nanosseguurança: essas normas são fundamentais para permitir o desenvolvimento econômico do setor em harmonia com a preservação da vida e do meio ambiente. Acreditamos que o setor deve estimular o uso de equipamentos modernos e metodologias computacionais robustas, incluindo cadernos eletrônicos de laboratório, banco de dados compartilhados e intensivo uso de inteligência artificial. Essas ferramentas, orientadas para a predição da toxicidade e a avaliação de riscos

de nanomateriais, irão certamente acelerar o desenvolvimento de novos produtos, processos e tecnologias para uma inovação sustentável.

Agradecimentos

Os autores agradecem: Sistema Nacional de Laboratórios em Nanotecnologias (SisNANO/MCTI), Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Materiais Complexos Funcionais (INCT-Inomat), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

* **Diego Stéfani Teodoro Martinez é pesquisador do Laboratório Nacional de Nanotecnologia (LNNano), Centro Nacional de Pesquisa em Energia e Materiais (CNPEM). Atualmente é Líder da Divisão de Nanobiotecnologia e coordenador da Instalação de Nanotoxicologia e Nanosseguurança do LNNano/CNPEM, membro afiliado da Academia Brasileira de Ciências e Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq 1D. E-mail: diego.martinez@lnnano.cnpem.br**

** **Francine Côa é graduada em Tecnologia em Controle Ambiental pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) e doutoranda em Ciências (Química na Agricultura e Ambiente) no Centro de Energia Nuclear na Agricultura (CENA), Universidade de São Paulo (USP). Atualmente é analista do Laboratório Nacional de Nanotecnologia (LNNano), Centro Nacional de Pesquisa em Energia e Materiais (CNPEM). E-mail: francine.coa@lnnano.cnpem.br**

*** **Marcelo Knobel é professor do Instituto de Física Gleb Wataghin (IFGW), Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Foi diretor do Laboratório Nacional de Nanotecnologia do CNPEM (2015-2016) e Reitor da Unicamp (2016-2020).**

É membro titular da Academia Brasileira de Ciências e Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq 1A. Dedicase também à divulgação da ciência e da tecnologia e à Educação Superior. E-mail: knobel@ifi.unicamp.br

Referências

1. BUNDSCHUH, M.; FILSER, J.; LÜDERWALD, S.; MCKEE, M. S.; METREVELI, G.; SCHAUMANN, G. E., et al. Nanoparticles in the environment: where do we come from, where do we go to? *Environmental Science Europe*, 30(1), 40-90, 2018, DOI: <https://doi.org/10.1186/s12302-018-0132-6>
2. MARTINEZ, D. S. T.; ALVES, O. L. Interação de nanomateriais com biosistemas e a nanotoxicologia: na direção de uma regulamentação. *Ciência & Cultura*, 65(3), 32-36, 2013, DOI: <http://dx.doi.org/10.21800/S0009-67252013000300012>
3. CENTRO NACIONAL DE PESQUISA EM ENERGIA E MATERIAIS (CNPEM). *Benefícios e riscos das nanotecnologias*. Campinas (SP): Separata CNPEM, 2019. Disponível em: https://cnpem.br/wp-content/uploads/2019/10/SEPARATA-CNPEM-02_Beneficios-e-riscos-das-nanotecnologias.pdf. Acesso em: 11 nov. 2022.
4. SUBHAN, M. A.; SUBHAN, T. Safety and global regulations for application of nanomaterials. *Nanomaterials Recycling*, 83-107, 2022, DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90982-2.00005-6>
5. JAHNEL, J. Conceptual questions and challenges associated with the traditional risk assessment paradigm for nanomaterials. *Nanoethics*, 9(3), 261-76, 2015, DOI: <https://doi.org/10.1007/s11569-015-0235-0>
6. MARTINEZ, D. S. T.; ELLIS, L. J. A.; SILVA, G. H.; PETRY, R.; MEDEIROS, A. M. Z.; DAVOUDI, H. H.; et al. Daphnia magna and mixture toxicity with nanomaterials – Current status and perspectives in data-driven risk prediction. *Nano Today*, 43, 101430, 2022, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2022.101430>

7. LOWRY, G. V.; GREGORY, K. B.; APTE, S. C.; LEAD, J. R. Transformations of nanomaterials in the environment. *Environmental Science & Technology*, 46(13), 6893-9, 2012, DOI: <https://doi.org/10.1021/es300839e>
8. KUMAR, C. M. V.; KARTHICK, V.; KUMAR, V. G.; INBAKANDAN, D.; RENE, E. R.; SUGANYA, K. S. U.; et al. The impact of engineered nanomaterials on the environment: Release mechanism, toxicity, transformation, and remediation. *Environmental Research*, 212(Pt B), 113202, 2022, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.113202>
9. WALCZYK, D.; BOMBELLI, F. B.; MONOPOLI, M. P.; LYNCH, I.; DAWSON, K. A. What the cell "sees" in bionanoscience. *Journal of the American Chemical Society*, 132(16), 5761-8, 2010, DOI: <https://doi.org/10.1021/ja910675v>
10. XU, L.; XU, M.; WANG, R.; YIN, Y.; LYNCH, I.; LIU, S. The crucial role of environmental coronas in determining the biological effects of engineered nanomaterials. *Small*, 16(36), 2003691, 2020, DOI: <https://doi.org/10.1002/smll.202003691>
11. CAI, X.; LIU, X.; JIANG, J.; GAO, M.; WANG, W.; ZHENG, H.; et al. Molecular mechanisms, characterization methods, and utilities of nanoparticle biotransformation in nanosafety assessments. *Small*, 16(36), 1907663, 2020, DOI: <https://doi.org/10.1002/smll.201907663>
12. MITRANO, D. M.; NOWACK, B. The need for a life-cycle based aging paradigm for nanomaterials: importance of real-world test systems to identify realistic particle transformations. *Nanotechnology*, 28(7), 072001, 2017, DOI: <https://doi.org/10.1088/1361-6528/28/7/072001>
13. FADEEL, B.; FORNARA, A.; TOPRAK, M. S.; BHATTACHARYA, K. Keeping it real: The importance of material characterization in nanotoxicology. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 468(3), 498-503, 2015, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.06.178>
14. BERTI, L.; PORTO, L. *Nanosseguurança: guias de boas práticas em nanotecnologia para fabricação e laboratórios*. Boston (MA): Cengage Learning, 2016.
15. RAY, S. C. Application and uses of graphene oxide and reduced graphene oxide. in: applications of graphene and graphene-oxide based nanomaterials. In: RAY, S. C. (ed.). *Applications of graphene and graphene-oxide based nanomaterials - a volume in micro and nano technologies*. Amsterdam: Elsevier, 2015, pp. 39-55, DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-37521-4.00002-9>
16. BRASIL. Ministério de Minas e Energia (MME). *Projeto avaliação do potencial da grafita no Brasil - Fase 1. Série Minerais estratégicos*. Brasília (DF): Ministério de Minas e Energia, 2020. Disponível em: <https://rigeo.cprm.gov.br/handle/doc/21910>. Acesso em: 11 nov. 2022.
17. SOUSA, M.; MARTINS, C. H. Z.; FRANQUI, L. S.; FONSECA, L. C.; DELITE, F. S.; LANZONI, E. M.; et al. Covalent functionalization of graphene oxide with D-mannose: evaluating the hemolytic effect and protein corona formation. *Journal of Materials Chemistry B*, 6(18), 2803-12, 2018, DOI: <https://doi.org/10.1039/C7TB02997G>
18. BORTOLOZZO, L. S.; CÔA, F.; KHAN, L. U.; MEDEIROS, A. M. Z.; SILVA, G. H.; DELITE, F. S.; et al. Mitigation of graphene oxide toxicity in *C. elegans* after chemical degradation with sodium hypochlorite. *Chemosphere*, 130421, 2021, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.130421>
19. CÔA, F.; DELITE, F. S.; STRAUSS, M.; MARTINEZ, D. S. T. Toxicity mitigation and biodistribution of albumin corona coated graphene oxide and carbon nanotubes in *Caenorhabditis elegans*. *NanoImpact*, 27, 100413, 2022, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.impact.2022.100413>
20. CASTRO, V. L.; CLEMENTE, Z.; JONSSON, C.; SILVA, M.; VALLIM, J. H.; MEDEIROS, A. M. Z.; et al. Nanoecotoxicity assessment of graphene oxide and its relationship with humic acid. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 37(7), 1998-2012, 2018, DOI: <http://doi.wiley.com/10.1002/etc.4145>
21. MEDEIROS, A. M. Z.; KHAN, L. U.; SILVA, G. H.; OSPINA, C. A.; ALVES, O. L.; CASTRO, V. L.; et al. Graphene oxide-silver nanoparticle hybrid material: an integrated nanosafety study in zebrafish embryos. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 209, 111776, 2021, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111776>
22. YANG, Z.; PAN, Y.; CHEN, T.; LI, L.; ZOU, W.; LIU, D.; et al. Cytotoxicity and immune dysfunction of dendritic cells caused by graphene oxide. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 2020, DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01206>
23. YADAV, S.; RAMAN, A. P. S.; MEENA, H.; GOSWAMI, A. G.; BHAWNA, K. V.; et al. An update on graphene oxide: applications and toxicity. *ACS Omega*, 7(40), 35387-445, 2022, DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c03171>
24. RHAZOUANI, A.; GAMRANI, H.; EL ACHABY, M.; AZIZ, K.; GEBRATI, L.; UDDIN, M. S.; et al. Synthesis and toxicity of graphene oxide nanoparticles: a literature review of in vitro and in vivo studies. *BioMed Research International*, 2021, 1-19, 2021, DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/5518999>
25. DING, X.; PU, Y.; TANG, M.; ZHANG, T. Environmental and health effects of graphene-family nanomaterials: potential release pathways, transformation, environmental fate and health risks. *Nano Today*, 42, 101379, 2022, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2022.101379>
26. MEDEIROS, A. M. Z.; CÔA, F.; ALVES, O. L.; MARTINEZ, D. S. T.; BARBIERI, E. Metabolic effects in the freshwater fish *Geophagus iporangensis* in response to single and combined exposure to graphene oxide and trace elements. *Chemosphere*, 243, 125316, 2020, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.125316>
27. MARTINEZ, D. S. T.; SILVA, G. H.; MEDEIROS, A. M. Z.; KHAN, L. U.; PAPADIAMANTIS, A. G.; LYNCH, I. Effect of the albumin corona on the toxicity of combined graphene oxide and cadmium to *daphnia magna* and integration of the datasets into the nanocommons knowledge base. *Nanomaterials*, 10(10), 1936, 2020, DOI: <https://doi.org/10.3390/nano10101936>

28. CENTRO NACIONAL DE PESQUISA EM ENERGIA E MATERIAIS (CNPEM). *VI Curso de Introdução - Nanotecnologia & Nanotoxicologia*. Campinas (SP): CNPEM, 2022. Disponível em: <https://pages.cnpem.br/intronanotox/>. Acesso em: 11 nov. 2022.
29. PAVLICEK, A.; PART, F.; ROSE, G.; PRAETORIUS, A.; MIERNICKI, M.; GAZSÓ, A.; et al. A European nano-registry as a reliable database for quantitative risk assessment of nanomaterials? A comparison of national approaches. *NanoImpact*, 21, 100276, 2021, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.impact.2020.100276>
30. UK NANOSAFETY GROUP. *Working safely with nanomaterials in research & development*, 2ª ed. London: The UK Nanosafety Group, 2016. Disponível em: <https://www.safenano.org/media/108929>. Acesso em: 21 nov. 2022.
31. SOLTANI, A. M.; POUYPOUY, H. Standardization and regulations of nanotechnology and recent government policies across the world on nanomaterials. *Advances in Phytonanotechnology*, 2019, p. 419-46, DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815322-2.00020-1>
32. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). *Resolution RDC nº 7,10 on technical requirements for the regulation of toiletries, cosmetics and perfumes and other measures*. Brasília (DF): ANVISA, 2015.
33. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). *Resolution RDC nº 15,24 on technical requirements for the granting of registration toiletries, cosmetics and children's perfumes and other measures*. Brasília (DF): ANVISA, 2015.
34. WACKER, M. G.; PROYKOVA, A.; SANTOS, G. M. L. Dealing with nanosafety around the globe - regulation vs. innovation. *International Journal of Pharmaceutics*, 509(1-2), 95-106, 2016, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.05.015>
35. MELLO, J. *Projeto de Lei nº 880/2019. Relator: Senador Jean Paul Prates*. Brasília (DF): Senado Federal, 2019. Disponível em: <https://www25.senado.leg.br/web/atividade/materias/-/materia/135353>. Acesso em: 11 nov. 2022.
36. EUROPEAN COMMISSION (EC). *Commission recommendation of 16.06.22 on the definition of nanomaterial*. Brussels: EC, 2022, p. 6. Disponível em: https://ec.europa.eu/environment/chemicals/nanotech/pdf/C_2022_3689_1_EN_ACT_part1_v6.pdf. Acesso em: 11 nov. 2022.
37. GOTTARDO, S.; MECH, A.; DRBOHLAVOVÁ, J.; MAŁYSKA, A.; BØWADT, S.; SINTES, J. R.; et al. Towards safe and sustainable innovation in nanotechnology: State-of-play for smart nanomaterials. *NanoImpact*, 21, 100297, 2021, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.impact.2021.100297>
38. FEITSHANS, I. L.; SABATIER, P. Global health impacts of nanotechnology law: Advances in safernano regulation. *Materials Today Proceedings*, 67(Pt 7), 985-94, 2022, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2022.08.377>
39. MARTINS, P.; ENGELMANN, W. *LegalTech, artificial intelligence and the future of legal practice*. Porto: Instituto Iberoamericano de Estudos Jurídicos, 2022.
40. GEITNER, N. K.; HENDREN, C. O.; CORNELIS, G.; KAEGI, R.; LEAD, J. R.; LOWRY, G. V.; et al. Harmonizing across environmental nanomaterial testing media for increased comparability of nanomaterial datasets. *Environmental Science: Nano*, 7(1), 13-36, 2020, DOI: <https://doi.org/10.1039/c9en00448c>
41. BRASIL. Ministério da Ciência Tecnologia e Inovação (MCTI). *Estabelecimento de procedimentos para certificação de produtos baseados em nanotecnologia*. Brasília (DF): MCTI, 2022. Disponível em: https://antigo.mctic.gov.br/mctic/opencms/tecnologia/tecnologias_convergentes/paginas/nanotecnologia/NANOTECONOLOGIA.html. Acesso em: 15 nov. 2022.
42. ABNT. *ABNT/CEE-088. Comissão de estudos em nanotecnologia*. São Paulo (SP): ABNT, 2022. Disponível em: <http://www.abnt.com.br/temas-estrategicos/nanotecnologia>. Acesso em: 11 nov. 2022.
43. LYNCH, I.; AFANTITIS, A.; LEONIS, G.; MELAGRAKI, G.; VALSAMI-JONES, E. Strategy for identification of nanomaterials' critical properties linked to biological impacts: interlinking of experimental and computational approaches. *Advances in QSAR Modeling*, 2017, p. 385-424, DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-56850-8_10
44. DUAN, Y.; COREAS, R.; LIU, Y.; BITOUNIS, D.; ZHANG, Z.; PARVIZ, D.; et al. Prediction of protein corona on nanomaterials by machine learning using novel descriptors. *NanoImpact*, 17, 100207, 2020, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.impact.2020.100207>
45. FOREST, V. Experimental and computational nanotoxicology-complementary approaches for nanomaterial hazard assessment. *Nanomaterials*, 12(8), 1346, 2022, DOI: <https://doi.org/10.390/nano12081346>
46. SILVA, G. H.; FRANQUI, L. S.; PETRY, R.; MAIA, M. T.; FONSECA, L. C.; FAZZIO, A.; et al. Recent advances in immunosafety and nanoinformatics of two-dimensional materials applied to nano-imaging. *Frontiers in Immunology*, 12, 2021, DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.689519>
47. JIA, Y.; HOU, X.; WANG, Z.; HU, X. Machine learning boosts the design and discovery of nanomaterials. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 9(18), 6130-47, 2021, DOI: <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.1c00483>
48. SCOTT-FORDSMAND, J. J.; AMORIM, M. J. B. Using Machine Learning to make nanomaterials sustainable. *Science of The Total Environment*, 859, 160303, 2023, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.160303>

49. CHEN, C.; YAARI, Z.; APFELBAUM, E.; GRODZINSKI, P.; SHAMAY, Y.; HELLER, D. A. Merging data curation and machine learning to improve nanomedicines. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 183, 114172, 2022, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2022.114172>

50. JELIAZKOVA, N.; APOSTOLOVA, M. D.; ANDREOLI, C.; BARONE, F.; BARRICK, A.; BATTISTELLI, C.; et al. Towards FAIR nanosafety data. *Nature Nanotechnology*, 16(6), 644-54, 2021, DOI: <https://doi.org/10.1038/s41565-021-00911-6>

51. VERSAILLES PROJECT ON ADVANCED MATERIALS AND STANDARD (VAMAS). *Nanoparticle populations*. Versailles: VAMAS, 2022. Disponível em: <http://www.vamas.org/twa34/>. Acesso em: 21 nov. 2022.