

# Direito Ambiental aplicado à nanotecnologia

João Paulo Saraiva Morais

Maria Cléa Brito de Figueirêdo

Morsyleide de Freitas Rosa

Odílio Benedito Garrido de Assis

Luiz Henrique Capparelli Mattoso

## Introdução

O progresso da ciência, da tecnologia e da inovação busca, inegavelmente, o desenvolvimento socioeconômico e a criação de condições para a melhoria da qualidade de vida. Apesar dos benefícios que esses avanços almejam, a preocupação com potenciais riscos inerentes à introdução de novas tecnologias e o compromisso com o desenvolvimento sustentável fomentam amplos debates públicos. Diante desse imperativo, o Direito Ambiental representa um mecanismo legal que permite regular a relação do homem, e seus meios de produção, com a natureza.

Entre os avanços tecnológicos experimentados recentemente, destaca-se a introdução da nanotecnologia em uma série de processos produtivos. Como tantas outras, essa nova área do conhecimento apresenta limites e desafios, o que requer estudo e regulamentação – um processo que já está ocorrendo, embora em diferentes intensidades e com objetivos distintos, em cada nação interessada.

Este capítulo apresenta o Direito Ambiental no contexto da nanotecnologia, abordando aspectos relacionados aos potenciais riscos ambientais e à saúde humana diante dos avanços tecnológicos alcançados nessa área específica e perante as lacunas e as incertezas científicas ainda existentes.

## Nanotecnologia: conceito, histórico e aplicações

A nanotecnologia compreende um conjunto de atividades ou mecanismos que operam em uma escala extremamente pequena, nem sempre controláveis ou perceptíveis, mas que têm implicações no mundo real (DREXLER, 1980; DURAN, 2006). É verdadeiramente uma ciência multidisciplinar, que compreende a Física, a Química, a Biologia, a Matemática, a Medicina, a Informática, a Agricultura e as diversas

engenharias. O prefixo grego *nano*, que significa “anão”, faz referência a um padrão de medida (nanômetro – nm) que equivale a um bilionésimo do metro ( $1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$  ou  $0,000000001 \text{ m}$ ). Por convenção, define-se que o campo da nanotecnologia envolve a pesquisa e o desenvolvimento de produtos que possuam pelo menos uma dimensão na faixa de 1 nm a 100 nm.

Recentemente, técnicas de crescimento de materiais, como a epitaxia por feixe molecular, e técnicas de caracterização, como a microscopia eletrônica de alta resolução, a luz síncrotron e as microscopias de varredura por sonda e de tunelamento, estenderam enormemente a capacidade humana de manipular e observar a matéria em escala atômica (HERRMANN et al., 2006). A manipulação ou o controle da matéria na escala atômica e molecular permite a criação de estruturas, aparelhos e sistemas com propriedades específicas e funções inovadoras. Essas propriedades conferem aos nanomateriais a habilidade de melhorar o desempenho de uma ampla variedade de produtos e serviços, como tecidos e roupas, geração e distribuição de energia, medicamentos e aparelhos médicos, e processamento de alimentos (BORM et al., 2006; ETC GROUP, 2004; THOMAS; SAYRE, 2005).

O ano de referência do nascimento da nanociência e da nanotecnologia é o de 1959, quando o físico Richard Feynman proferiu, na reunião anual da American Physical Society, uma palestra na qual anunciava ser possível condensar, na cabeça de um alfinete, as páginas dos 24 volumes da *Enciclopédia Britânica*, para, desse modo, afirmar que muitas descobertas se fariam com a fabricação de materiais em escala atômica e molecular. Contudo, somente nos anos 1980, com apoio econômico e investimento científico e tecnológico, a nanotecnologia começaria a tornar-se uma realidade.

Atualmente, muitos países estão engajados em pesquisas nanotecnológicas em variados campos de atuação, como agricultura, ciência de alimentos, biomedicina, indústria farmacêutica e materiais avançados. Algumas das aplicações atuais abrangem, por exemplo: a criação de tecidos resistentes a manchas e que não amassam; utensílios domésticos com características antimicrobianas; tinta para carros à prova de riscos e salinidade; filtros solares de rápida penetração; cosméticos com grande absorção; vidros que não retêm água; embalagens com liberação controlada de compostos ativos; biossensores, compósitos, microprocessadores e equipamentos eletrônicos com melhor desempenho, entre outras inúmeras possibilidades.

No setor de alimentação, a nanotecnologia já começou a alcançar o setor produtivo e está chegando às prateleiras. São inúmeros os exemplos de aplicações de nanotecnologia na agroindústria e na indústria de alimentos. As pesquisas atuais focam, entre outros tópicos: a) a confecção de dispositivos de liberação controlada, tanto de agrotóxicos quanto dos demais insumos, que promovam o aumento da

produtividade, a redução da toxicidade e dos impactos ambientais, e a consequente segurança final do produto; b) o desenvolvimento de dispositivos de rastreabilidade e o registro de produtos individuais ou de cargas, por meio de sensores para a detecção e o monitoramento de patógenos, da colheita até o transporte (incluindo as etapas de manufatura e processamento); c) o estabelecimento de sistemas e técnicas que promovam a preservação, que reduzam a maturação e que controlem as qualidades nutricionais, por meio de revestimentos *in situ*, ativos e comestíveis, que gerem atmosferas controladas; e d) a produção das embalagens chamadas “inteligentes”, que tenham indicativos de alterações globais, composição, textura, aparência, temperatura e ataque microbiano em alimentos.

É, porém, na área de saúde que as expectativas quanto à utilidade da nanotecnologia são maiores, já que a manipulação de pequenas estruturas ou de substâncias em dimensões reduzidas pode otimizar de forma decisiva a atuação da medicina. As aplicações médicas abrangem, por exemplo, o uso de materiais nanoestruturados, como carreadores de drogas e meios de diagnóstico miniaturizados, os chamados *lab-on-a-chip* – peças únicas que podem ser implantadas para o diagnóstico precoce de doenças. Os revestimentos de base nanotecnológica também podem melhorar a bioatividade e a biocompatibilidade dos implantes. Estruturas de apoio com capacidade de organização autônoma abrem caminho para novas gerações de materiais e de engenharia tecidual, com potencial, em longo prazo, para a síntese de órgãos de substituição. O esforço de pesquisa já permitiu desenvolver sistemas inovadores para a administração orientada de medicamentos e, recentemente, foi possível canalizar nanopartículas para o interior de células tumorais, como forma de tratamento.

A alteração do tamanho e/ou da “arquitetura” de organização das moléculas em nível nanométrico produz características físico-químicas diferentes daquelas das “tradicionais”, ou seja, distintas daquelas conhecidas no tamanho em que tais moléculas aparecem nos variados tipos de materiais que compõem a natureza macroscópica. E, por serem novas estruturas, seus efeitos no ambiente são menos previsíveis do que o são as substâncias estudadas em outras escalas (POWERS et al., 2006; TSUJI et al., 2006), devendo, portanto, ser investigadas.

## Nanotecnologias e questões ambientais

As inovações tecnológicas não atendem somente às demandas socioeconômicas. Elas também acarretam mudanças no ambiente, relacionadas a consumo e a emissão decorrentes dos seus desenvolvimento, uso e descarte final. Como qualquer outra inovação, nanoproductos buscam trazer benefícios, até mesmo para o meio ambiente, mas, em geral, utilizam recursos naturais e podem gerar poluentes ao longo do seu

ciclo de vida. Para que o desenvolvimento tecnológico nessa área esteja alinhado com a busca social pela sustentabilidade ambiental, faz-se, portanto, necessário um melhor conhecimento das interações da nanotecnologia com o meio ambiente, para que as instituições de pesquisa e principalmente os órgãos reguladores possam atuar no propósito de direcionar atividades que visem à redução de impactos negativos e à maximização dos positivos. Um primeiro passo consiste em conhecer as características inerentes a nanoproductos e avaliar como podem interagir e afetar o homem e seu ambiente.

Na escala nano, os materiais desenvolvem novas propriedades estruturais. Nas partículas nanométricas, a maior parte dos átomos está na superfície, o que aumenta sua reatividade e suas atividades catalítica e biológica. Efeitos quânticos passam a dominar nessa escala, mudando, assim, as propriedades ópticas, magnéticas e elétricas dos materiais de origem. Essas propriedades das nanopartículas muitas vezes perdem sua semelhança com as partículas maiores provenientes dos mesmos materiais (GLEICH et al., 2008; USKOKOVIC, 2007). Com efeito, tem sido observado que substâncias insolúveis tornam-se solúveis, ou que materiais não condutores de eletricidade tornam-se condutores na escala nano. Por exemplo, o ouro, que, em escala macro é um material inerte e não reativo, na escala nano é um eficiente catalisador; o grafite, que é considerado um material de pouca resistência, torna-se mais forte que o aço nessa escala; e o alumínio entra em combustão espontânea. Assim, embora o conhecimento científico tenha avançado no desenvolvimento de nanomateriais, não existe um arcabouço teórico capaz de prever como os materiais se comportarão na escala nano. Cumpre, então, que se faça uma análise meticulosa dos efeitos desses quando em contato com os seres vivos e o meio ambiente, para se poder avaliar o risco ambiental de cada tipo de nanomaterial (WILSDON, 2004).

Por outra perspectiva, é importante salientar que as novas propriedades físicas e químicas de nanopartículas têm facultado o desenvolvimento de produtos que estão trazendo importantes benefícios ao ambiente, relacionados principalmente à eficiência no uso de insumos (energia, combustível, água e minerais), à redução no uso de materiais perigosos, à redução nas emissões de gases de efeito estufa, à remediação de áreas degradadas e ao auxílio no monitoramento da poluição. Entre os benefícios, arrolam-se os seguintes (FLEISCHER; GRUNWALD, 2008; HANNAH; THOMPSON, 2008; RICKERBY; MORRISON, 2007):

- Nanotubos de carbono, utilizados em equipamentos de transmissão de energia, reduzem o peso desses materiais, aumentando a eficiência da transmissão e diminuindo as perdas de calor.
- Nanoaditivos para combustíveis permitem o uso mais prolongado e mais eficiente de óleos vegetais e minerais.

- Células fotossensoras que utilizam nanopartículas permitem uma maior conversão da energia solar em elétrica, e a um menor custo.
- Condutores nanoestruturados e nanotubos tornam possível a conversão direta de água em hidrogênio e oxigênio, e o armazenamento seguro de hidrogênio, impulsionando o uso desse recurso não poluente na geração de energia.
- Nanomembranas, polímeros com nanoporos, nanotubos e outros nanomateriais permitem a purificação da água e sua dessalinização, assim como o tratamento de efluentes, podendo, por exemplo, despoluir águas contaminadas com organoclorados, metais pesados, bactérias e vírus.
- Nanossensores permitem a detecção em baixas concentrações de contaminantes químicos (ex.: monóxido de carbono e dióxido de nitrogênio no ar e pesticidas, antibióticos e toxinas na água) e biológicos (ex.: salmonela) a um baixo custo.

Graças a esses incríveis avanços, a nanotecnologia é considerada a terceira revolução industrial. Entretanto, suas novas propriedades podem também, em teoria, promover reações e fenômenos indesejáveis, tanto para o homem quanto para o meio ambiente. Por essa razão, as discussões sobre os impactos da nanotecnologia têm sido aquecidas na mesma proporção que as novas descobertas tornam viáveis a implementação de avanços tecnológicos e científicos.

Embora nanoprodutos estejam disponíveis no mercado há mais de 10 anos, pesquisas sobre possíveis impactos ambientais negativos desses produtos sobre o ambiente e a saúde humana só iniciaram em 2003 (BAUER et al., 2008; FAIRBROTHER; FAIRBROTHER, 2009). Essas pesquisas buscam respostas a três questionamentos principais, quais sejam:

- Existe eficiência no uso dos recursos naturais e redução nas emissões nas etapas do ciclo de vida de nanotecnologias?
- Nanotecnologias podem ser tóxicas aos seres humanos e a outros animais, quando utilizadas ou descartadas?
- Em que quantidade e em quais condições esses materiais são tóxicos? Nesse caso, quais os cuidados necessários para reduzir ou eliminar tais riscos?

Para responder a essas perguntas, estudos baseados na metodologia de análise de ciclo de vida (ACV) e de análise de risco ambiental vêm sendo desenvolvidos (BAUER et al., 2008; GLEICH et al., 2008; LLOYD et al., 2005).

A ACV compila e avalia os impactos ambientais potenciais do ciclo de vida de um produto (extração da matéria-prima, produção, uso e disposição final), considerando as entradas e as saídas de cada etapa de estudo, afim de reduzir o consumo de materiais e as emissões em cada etapa, desde a sua produção até o seu descarte final (JENSSEN; REMMEN, 2006). Alguns estudos anunciaram ganhos de eficiência no consumo de materiais e energia, assim como redução de emissões de materiais que incorporaram a nanotecnologia, considerando as etapas de produção e o uso dos seguintes produtos: lâmpadas LED (GLEICH et al., 2008), catalisadores automotivos que usam nanopartículas de metal do grupo platina (LLOYD et al., 2005) e telas FED (field emission display) que utilizam nanotubos de carbono (BAUER et al., 2008).

Comparando-se os distintos processos nanotecnológicos utilizados para o desenvolvimento de um produto, alguns estudos mostram a maior eficiência de alguns processos nanotecnológicos em detrimento de outros, no uso de recursos naturais e na geração de poluentes com potencial de acarretar impactos. Bauer et al. (2008), analisando vários processos de revestimento de materiais com camadas nanométricas de metal, verificaram grandes variações no uso de materiais, no consumo de energia e nas emissões de gases de efeito estufa. Diferenças consideráveis no consumo de energia e nas emissões de gases de efeito estufa também foram encontradas por Osterwalder (2006), quando analisou comparativamente processos de obtenção de nanopartículas de titânio e zircônia. Esses estudos mostram a importância da intensificação de análises de impacto ambiental na etapa de desenvolvimento de produtos, considerando todas as etapas do seu ciclo de vida, para que processos menos poluentes possam ser apontados, e outros possam ser aprimorados, permitindo que a nanotecnologia contribua, assim, para a sustentabilidade ambiental.

## Riscos decorrentes da nanotecnologia

Outro importante campo de investigação científica está relacionado à análise do risco toxicológico de nanoproductos para os seres vivos. O risco existe tanto em decorrência da exposição quanto da nocividade de um composto ou produto (BALSHAW et al., 2005). Qualquer substância pode ser considerada tóxica, dependendo das condições da dose, do tempo, da frequência de exposição e da via de administração. Entretanto, todas as substâncias também podem ser usadas de forma segura, desde que as condições de exposição sejam mantidas abaixo do limite de tolerância; e se esse limite não existir, deve-se evitar a exposição.

## Exposição a partículas manométricas

As nanopartículas podem ficar expostas aos seres vivos, perfazendo várias rotas, percorridas ao longo da cadeia alimentar, no ar, na água e durante a aplicação de medicamentos (HANNAH; THOMPSON, 2008). A geração de efluentes e resíduos sólidos nos processos de produção, o uso de nanoproductos pela sociedade e as suas disposição final e degradação podem liberar nanopartículas no ambiente de forma pontual ou difusa. É importante ressaltar que, em virtude de suas área alta e energia superficial, as nanopartículas possuem uma grande tendência a se aglomerar, para formar partículas bem maiores, o que, em geral, pode ser diminuído com o uso de dispersantes, nos processos de produção. Ou seja, a meia-vida de uma nanopartícula em suas dimensões originais é extremamente curta.

Se nanopartículas forem liberadas diretamente no ar, no solo ou na água, elas tenderão, depois de um tempo, a se depositar no solo ou na água, que, por seu turno, já possuem centenas de milhares de partículas dispersas, em qualquer ambiente natural, incluindo nanopartículas. O maior ou menor transporte no ambiente dependerá de características das nanopartículas, como tamanho, carga elétrica da superfície, degradabilidade e solubilidade. Partículas pequenas podem ser absorvidas por qualquer superfície, até mesmo por células. A carga relaciona-se com seu poder de reatividade e de aglomeração com outras partículas, enquanto a baixa solubilidade ou degradabilidade ocasiona a acumulação e a persistência de nanopartículas em organismos e em outros meios (SCIENTIFIC COMMITTEE ON EMERGING AND NEWLY IDENTIFIED HEALTH RISKS, 2005). No ambiente, as partículas são afetadas por diversos fatores ambientais, como luminosidade e contato com outras substâncias químicas e microrganismos, que podem acarretar agregação em partículas maiores, adsorção em sedimentos, mudanças químicas e estruturais, degradação biológica e bioacumulação. Quando agregadas ou adsorvidas, as nanopartículas reduzem sua mobilidade no ambiente, mas, mesmo assim, podem ser ingeridas por animais ou vegetais (NOWACK; BUCHELI, 2007).

Apesar de as pesquisas evidenciarem essas diversas rotas de contato, ainda faltam informações sobre o nível de exposição de trabalhadores ou do público em geral às nanopartículas. Há dados disponíveis apenas sobre níveis de exposição de trabalhadores a partículas finas (menores que 250 nm), como nanopartículas liberadas no ar, em ambientes industriais (HANNAH; THOMPSON, 2008). Como a nanotecnologia está trazendo para o dia a dia uma grande variedade de produtos (mais de 1.600 produtos, identificados pelos fabricantes como produtos baseados em nanotecnologia) (CONSUMER PRODUCT INVENTORY, 2013), a exposição do público em geral ou

de trabalhadores, em decorrência da sua função, a nanopartículas poderá crescer se não forem tomados os cuidados necessários para evitá-la.

De acordo com Bystrzejewska-Piotrowska et al. (2009), a análise da exposição do ambiente a nanopartículas deve levantar as seguintes informações: identificação e quantificação das fontes de emissão; determinação do padrão de emissão; cálculo da concentração da partícula no meio ambiente, considerando cada um dos meios (ar, solo, água e biota); e medida do potencial de bioacumulação. No momento, existem algumas iniciativas jurídicas nos EUA segundo as quais, na ausência de uma legislação específica, as intoxicações comprovadas por produtos de origem nanotecnológica por trabalhadores sejam regidas pelas mesmas leis das doenças induzidas por asbestos (MANNINA JUNIOR, 2006). Sugeriu-se também a criação de um seguro específico, o Nanotechnology Insurance Fund (NIF), indicado para os trabalhadores contaminados.

## Toxicidade humana

Existem vários testes toxicológicos para estimar o limite de tolerância humana a substâncias químicas, como testes de toxicidade aguda, crônica e de carcinogenicidade (capacidade de provocar câncer) (BARROS; DAVINO, 1996). Não se pode, contudo, esquecer que estudo nenhum fornece garantia completa contra toxicidade, por dois motivos: em primeiro lugar, esses efeitos só são encontrados quando procurados (por exemplo, pode-se avaliar uma substância para carcinogênese e subestimar o efeito teratogênico), e, em segundo lugar, efeitos tóxicos graves podem ocorrer em apenas uma fração reduzida de pessoas (um efeito que ocorre em 1 entre cada 1 mil ou 10 mil pessoas pode não ser detectado em um estudo que envolva algumas centenas de repetições). Assim, a opinião pública deve entender que o teste final de toxicidade de uma substância é o seu uso geral. (RANG et al., 2001).

É na superfície das nanopartículas que ocorre sua interação com os tecidos vivos. É desejável que essa característica, juntamente com outras informações importantes (como distribuição do tamanho de partículas, formato, estado de dispersão, propriedades físicas e químicas, porosidade e química de superfície), sejam consideradas em estudos toxicológicos (POWERS et al., 2006).

Segundo o *Guia de boas práticas para o gerenciamento de riscos para nanopartículas sintéticas* (QUÉBEC, 2009), nanopartículas podem ser absorvidas pelos pulmões (mais de 50% das nanopartículas de 15 nm a 20 nm são depositadas em nível alveolar), pelo aparelho digestivo (pela deglutição do muco do sistema respiratório ou por nanopartículas presentes em alimentos) e pela pele (favorecida por ferimentos ou

por certas condições ambientais, como alta umidade do ar), e de lá passarem para o sangue e outros órgãos, como o cérebro.

De acordo com Tsuji et al. (2006), podem-se enumerar os seguintes fatores como capazes de causar a toxicidade pulmonar pela inalação de nanopartículas: tamanho da partícula e área superficial; número de partículas e distribuição de tamanhos; dose das partículas para o tecido-alvo; tratamento superficial das partículas; grau de agregação/aglomeração; cargas superficiais das partículas; forma da partícula e/ou potencial de atração eletrostático; e método de síntese. Esses autores afirmam que há necessidade de desenvolvimento de métodos de avaliação simples, de baixo custo, portáteis e reprodutíveis, tanto para a determinação de parâmetros dos materiais nanoestruturados em suspensão no ar quanto para a avaliação dos efeitos dessas partículas no ambiente.

Holsapple et al. (2005), em revisão sobre os efeitos da inalação de nanopartículas, verificaram que essas podem se movimentar por convecção ou difusão, que é a principal forma de deposição no trato respiratório, permitindo que atinjam pontos que seriam inacessíveis para partículas maiores. Os autores verificaram a cinética de translocação de irídio para outros órgãos, a translocação de dióxido de titânio no interstício pulmonar, a fagocitose dessas partículas e o surgimento de respostas pró-inflamatórias relacionadas ao estresse oxidativo.

Tsuji et al. (2006), comparando nanotubos de carbono de paredes simples com negro de fumo, injetados nos pulmões de camundongos e ratos, verificaram que os nanotubos levaram à formação de granulomas e lesões com macrófagos. Assim, os nanotubos foram bem mais tóxicos do que a outra forma de carbono, mais comumente usada em ambientes industriais. Além disso, os nanotubos que estavam contaminados com catalisadores metálicos apresentaram toxicidade mais severa do que aqueles contaminados apenas com carbono.

Segundo Borm et al. (2006), se as nanopartículas forem absorvidas dos pulmões para a corrente sanguínea, pode haver uma resposta inflamatória, decorrente da exacerbação das vias aéreas, eventos cardiovasculares por hipercoagulação ou desestabilização plaquetária, ou efeitos crônicos, com base em modelos de animais que inalaram nanopartículas provenientes da queima de combustíveis. No pulmão, a formação de tumores foi inversamente proporcional à área superficial, pois as partículas de maior área (ou seja, as de menor tamanho) provocaram uma menor indução, provavelmente por serem mais prontamente absorvidas e removidas dos pulmões.

Em revisão sobre toxicidade dérmica de nanopartículas, Holsapple et al. (2005) ressaltaram que a habilidade de os nanomateriais atravessarem a pele é um determinante básico para o potencial dermatotóxico, ou seja, esses podem penetrar no estrato

córneo da pele e exercer efeitos tóxicos nas suas camadas inferiores. E essa penetração pode ocorrer por entre as células, através das células ou por meio dos folículos capilares e das glândulas sudoríparas. Além disso, o fato de existirem nanopartículas de variados tamanhos, formas e composições aumenta a dificuldade de fazer avaliações toxicológicas, sendo, para tanto, necessário avaliar material por material. Os autores também enfatizaram que, nos experimentos com nanomateriais, parâmetros essenciais – como distribuição de tamanhos, estado de aglomeração, estrutura cristalina, composição química, dureza, área superficial, tipos de revestimentos/modificações e forma – devem ser considerados, já que esse tópico ainda é muito recente para se estabelecerem modelos preditivos.

Tsuji et al. (2006), revisando estudos de penetração na pele de nanopartículas metálicas (zinco e titânio), constataram que nanopartículas de dióxido de titânio não penetram na pele íntegra humana, conforme verificado também por Gamer et al. (2006) em estudo *in vitro* com pele íntegra de porco, o modelo de animal mais próximo do humano. Entretanto, na revisão bibliográfica, foi verificada uma maior penetração na pele através dos folículos capilares e dos poros.

Em pesquisas com culturas de linfócitos humanos, verifica-se que o tipo e a estrutura física de nanopartícula influenciam o resultado obtido. Nanopartículas de celulose provenientes de fibras de algodão colorido BRS 200 mostraram-se tóxicas para essas células, enquanto nanopartículas de celulose do algodão colorido Rubi foram inócuas (LIMA et al., 2012). Nanopartículas de quitosana e polimetilmetacrilato (PMMA) só foram tóxicas para essas células com diâmetros de 82 nm e 111 nm, enquanto partículas de 60 nm não demonstraram sinais de toxicidade (LIMA et al., 2010). Por seu turno, nanopartículas de polímeros sintéticos, como policaprolatona (PCL) e poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), podem não apresentar sinais de toxicidade (GRILLO et al., 2012; LIMA et al., 2011).

## Toxicidade ambiental

As pesquisas sobre os efeitos de nanopartículas em animais e plantas devem ser escassas. A maioria dos estudos toxicológicos com animais vem sendo conduzida *in vitro*, utilizando-se células mamárias, o que inviabiliza a generalização dos resultados para seres aquáticos ou animais pertencentes a outras classes (NOWACK; BUCHELI, 2007).

Apesar da pouca pesquisa na área ecotoxicológica, de acordo com Nowack e Bucheli (2007), estudos mostraram que nanopartículas são tóxicas para os organismos aquáticos. Zhu et al. (2006) verificaram que nanotubos de carbonos inibiram o crescimento de protozoários. Smith et al. (2007) constataram problemas respiratórios

em trutas. Nanotubos revestidos com lipídios foram absorvidos pelo microcrustáceo de água doce *Daphnia magna*, causando-lhe toxicidade aguda (ROBERTS et al., 2007). Thomas e Sayre (2005) relataram que os fulerenos provocaram peroxidação lipídica em tecido cerebral juvenil de *largemouth bass* (*Micropterus salmoides*) e acumulação no bulbo olfativo desse peixe, depois da inalação. Clemente et al. (2012, 2013) verificaram que nanopartículas de dióxido de titânio, sob certas condições, podem ou não ser tóxicas para ambientes aquáticos. Esses resultados inconclusivos mostram que não basta apenas considerar nanopartículas diferentes dos macromateriais, mas também que se deve considerar as diversas formas de nanopartículas geradas e descartadas.

Alguns estudos mostram que plantas são afetadas, de formas variadas, por nanomateriais. Nanopartículas de dióxido de titânio contribuíram para um maior crescimento de espinafre, quando aplicadas às sementes ou espalhadas nas folhas (NOWACK; BUCHELI, 2007). Já Yang e Watts (2005) observaram a inibição do crescimento radicular em cultivos hidropônicos em contato com nanopartículas de alumínio sem revestimento. Esse último estudo foi criticado por Murashov (2006), por não considerar que o alumínio solúvel é tóxico e inibe o crescimento de raízes. Uma nanopartícula pode ter distintos efeitos em diferentes espécies vegetais. Por exemplo, nanopartículas de óxido de cério, de 7 nm de diâmetro, promoveram o crescimento radicular em plantas germinadas de pepino e milho a 2.000 mg/L, enquanto essa mesma concentração foi prejudicial a alfafa e tomate (LÓPEZ-MORENO et al., 2010). Rico et al. (2011), em uma extensa revisão, concluíram que vários elementos – como a espécie vegetal, o tipo de nanopartícula, sua concentração, seu tamanho, sua funcionalização superficial e condições ambientais (como temperatura e tempo de exposição) – afetam diferentemente a forma como as nanopartículas podem ser tóxicas para plantas (RICO et al., 2001).

## Regulamentação em nanotecnologia

Como apontado por Silva (2007), apesar de a ação normativa não eliminar os conflitos resultantes das inovações, tal ação exerce uma função moderadora, ao propor modelos de ajustamento para regular conflitos. Entre os princípios que orientam a ação dos indivíduos, das organizações e do próprio Estado na gestão de riscos, o Princípio da Precaução, que foi adotado pela *Conferência das Nações Unidas sobre o Ambiente e o Desenvolvimento*, de 1992, e institucionalizou-se no Direito Ambiental, permite a implementação de um modelo de ajustamento de conflitos socioambientais para a nanotecnologia, assim como, em geral, ocorre para toda nova tecnologia ou material sintetizado com potencial de aplicação comercial. O princípio estabelece que:

Com o fim de proteger o meio ambiente, o princípio da precaução deverá ser amplamente observado pelos Estados, de acordo com suas capacidades. Quando houver ameaça de danos graves ou irreversíveis, a ausência de certeza científica absoluta não será utilizada como razão para o adiamento de medidas economicamente viáveis para prevenir a degradação ambiental. (DECLARAÇÃO DO RIO DE JANEIRO SOBRE MEIO AMBIENTE E DESENVOLVIMENTO, 1992, princípio 15).

Apesar do crescente aumento dos estudos na área toxicológica e ambiental, o conhecimento científico sobre a probabilidade de dano ambiental associado aos vários tipos de nanomateriais ainda é insuficiente. A avaliação do impacto ambiental de nanoproductos que utilizam a metodologia ACV é reconhecida como importante, mas não é legalmente obrigatória, sendo ainda pouco realizada. A maior parte dos trabalhos sobre toxicologia está direcionada a poucos tipos de nanomateriais, em avaliações principalmente de fulerenos, nanotubos de carbono e nanopartículas de metal, como as obtidas da prata, do dióxido de titânio e do alumínio, em experimentos *in vitro*. Embora a análise de risco ambiental requiera conhecimento sobre concentração de cada tipo de nanopartícula produzida, modelos de transporte, deposição e degradação dessas partículas, e limites máximos de exposição para a prevenção do dano ao homem e ao ambiente, essas informações ainda não estão disponíveis, sendo ainda necessário muito investimento em pesquisa para que a ciência possa prever o comportamento de nanomateriais no meio ambiente (FAIRBROTHER; FAIRBROTHER, 2009). Por seu turno, pesquisas já publicadas mostram a possibilidade de uma ação tóxica de nanopartículas sobre a saúde humana e de outros animais, o que vem instigando o debate científico e político sobre a adequação da legislação ambiental quando aplicada à avaliação de nanotecnologias.

Esse fato sugere o uso do Princípio da Precaução no desenvolvimento e na comercialização de nanoproductos. Deve-se avaliar a adequação da legislação existente em cada país, para a regulamentação desses produtos, assim como dos métodos e das técnicas de análise dos possíveis impactos no ambiente.

De um modo geral, o uso de nanopartículas ou similares na medicina não tem sido objeto de regulamentação específica. Entretanto, para o lançamento de produtos para uso como medicamentos, sejam nanofabricados ou não, uma extensa série de testes já é exigida, e as amostragens reguladas antes do seu lançamento comercial são rígidas e de responsabilidade dos fabricantes, o que leva a certo rigor prévio ao seu lançamento, contribuindo, assim, para possíveis reduções de riscos, tanto de efeitos colaterais quanto toxicológicos (EUROPEAN-COMMISSION, 2007).

Até meados de 2009, inexistia regulamentação específica para nanoproductos, que eram considerados substâncias químicas regulamentadas pela legislação existente em cada país. Os protocolos utilizados nos estudos toxicológicos de nanoproductos são

os já adotados em cada país para a análise de substâncias químicas. Entretanto, as agências regulamentadoras já reconhecem a necessidade de reavaliação e de possível adaptação desses protocolos, uma vez que algumas características – como tamanho, forma e área de superfície dos nanomateriais – são potencialmente mais importantes que a sua concentração, na ocorrência de danos à saúde. Recentemente, o Food and Drug Administration (FDA) elaborou um relatório no qual adverte sobre a necessidade de desenvolvimento de modelos para ensaios de efeitos biológicos, de metrologia e de inspeção, além da necessidade de padronização de todos esses testes (UNITED STATES, 2007).

Na União Europeia, entrou em vigor, em 2007, um regulamento relativo a registro, avaliação, autorização e restrição de substâncias químicas (Registration, evaluation, authorisation and restriction of chemicals – Reach), regulamento esse considerado o mais importante na área de novos materiais (ROYAL COMMISSION ON ENVIRONMENTAL POLLUTION, 2008). O Reach impõe às empresas estudos toxicológicos e ambientais para a comercialização de qualquer tipo de novos produtos.

Nos Estados Unidos, a Environmental Protection Agency (EPA), por meio do seu estatuto e das estratégias para alcançar seu escopo (proteger a saúde humana e o ambiente), expressas em vários atos pelos quais a agência é responsável (Ato para água limpa, Ato para ar limpo, Ato para controle de substâncias tóxicas, entre outros), regula a produção, o uso, a distribuição no comércio e o descarte de substâncias, inclusive de nanomateriais, e estabelece níveis máximos de contaminantes. Já a Consumer Product Safety Commission (CPSC) trabalha com produtos domésticos, verificando seus riscos, principalmente para populações vulneráveis, como crianças. Ela pode determinar se um produto apresenta um risco crônico, sendo até passível de banimento; porém, a CPSC não pode atuar antes de o produto ser liberado para a comercialização.

A EPA está desenvolvendo, desde 2010, uma regra sobre “novos usos significantes” e incentivando pesquisa colaborativa com relação à toxicologia de várias nanopartículas, como nanopartículas de carbono e metálicas (ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2013). Já a US Food and Drug Association (FDA) lançou, em 2012, dois esboços de guias sobre o uso de nanopartículas por indústrias, mas, até 2013, os esboços continuaram sendo distribuídos apenas para efeitos de discussão (FOOD AND DRUG ASSOCIATION, 2013).

No Canadá, foi lançado o *Guia de boas práticas para o gerenciamento de risco de nanopartículas*, que aborda principalmente questões relativas à saúde ocupacional dos trabalhadores que lidam diariamente com esses materiais, ilustrado por tabelas que permitem a avaliação de riscos (QUÉBEC, 2009). O Guia sugere algumas

medidas para prevenir a contaminação ambiental e ocupacional, como: desenho das estações de trabalho; eliminação ou substituição de compostos tóxicos; isolamento, confinamento ou circuito fechado da área de produção; ventilação adequada para capturar compostos em aerossóis; medidas administrativas; desenvolvimento de um programa de prevenção industrial; e, em último caso, uso de equipamento de proteção individual (EPIs). Esse mesmo Guia considera que as nanopartículas devem ser enquadradas conforme os diversos atos de regulação existentes, tanto em Quebec quanto no restante do Canadá. Também aconselha que seja usado o *banding control* para o estabelecimento qualitativo do risco toxicológico, segundo Paik et al. (2008), o qual engloba o binômio toxicidade x tempo de exposição para os trabalhadores diretamente envolvidos com nanopartículas. Esse Guia também sugere que as perguntas fundamentais sobre nanopartículas sejam respondidas e que, até serem estabelecidos os limites de exposição a elas, o contato de trabalhadores e do público geral com elas seja mantido o mais baixo possível.

Cientes da necessidade de avanço na compreensão sobre o comportamento e o efeito de nanomateriais sobre o meio ambiente, instituições públicas e privadas em todo o mundo investem em pesquisas em nanotecnologia, visando contribuir com a regulamentação dessa área. Esse esforço resultou, por exemplo, no lançamento, em abril de 2007, da revista *Nanotoxicology*, a primeira publicação especializada na área, cujo objetivo é publicar textos científicos sobre análises de toxicidade e impactos de partículas e agentes nanoestruturados sobre tecidos e órgãos animais e vegetais. A revista tem contribuído para dar uma fundamentação científica e rigorosa aos benefícios e/ou aos possíveis riscos aos seres vivos, relacionados ao uso de nanotecnologia.

Thomas e Sayre (2005), a esse propósito, relatam que os fundos federais norte-americanos, por meio da National Nanotechnology Initiative (NNI), incentivam a pesquisa sobre os seguintes temas: interações dos materiais nanoestruturados na escala molecular e celular em modelos *in vitro*; interação com o ambiente; no transporte; na transformação e na acumulação ambiental; na identificação da exposição ambiental, em uma possível toxicidade; e nas necessidades de equipamentos de proteção ocupacional durante a manipulação de materiais nanoestruturados. A NNI, criada em 2001, tem hoje dotação orçamentária anual de US\$ 1,5 bilhão. Os autores também relatam a formação do subcomitê Nanoscale Science and Engineering and Technology (NSET), participante do grupo de trabalho do Nanotechnology Environment and Health Implications (NEHI), o qual abrange as agências Environmental Protection Agency (EPA), Food and Drug Administration (FDA) e National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). A National Science Foundation (NSF) financia a pesquisa básica sobre os efeitos ambientais de materiais nanoestruturados, com foco na produção e na dispersão de nanopartículas no ar, na água, no solo e em sistemas

biológicos. Um documento importante, fruto das discussões sobre o tema, é o relatório *Nanotecnologia: implicações sociais – maximizando os benefícios para a humanidade*, produzido pela NSF e NSET. O National Toxicology Program (NTP) também financia pesquisas visando ao desenvolvimento de uma nanociência responsável, para avaliar materiais nanoestruturados potencialmente tóxicos, como dióxido de titânio, pontos quânticos e fulerenos.

Na Europa, muitas instituições realizam pesquisas sobre a avaliação de riscos de materiais nanoestruturados, com fundos destinados ao incentivo dessas pesquisas. Entretanto, ainda há mais perguntas do que respostas. Em 2004, foi lançado o comunicado *Em direção a uma estratégia europeia para nanotecnologia*, para manter a posição de bloco líder em nanotecnologia, mas expressando preocupação com saúde, ambiente, sociedade e trabalho. Em 2005, foi lançado outro comunicado – *Nanociências e nanotecnologias: Um plano de ação para a Europa 2005–2009*, para aumentar a interação nessas áreas, mas concluindo que se precisa investir mais na pesquisa, fato esse que levou à destinação de quase 25 milhões de euros em investimento para a pesquisa em avaliação de riscos de nanopartículas, além de outros investimentos para projetos, os quais, no seu corpo, têm atividades de avaliação, sem contar os financiamentos que cada país destinou a essa pesquisa.

Especificamente na Alemanha, a Associação da Indústria Química Alemã (VCI) lançou um documento sobre a produção e o uso responsável de nanomateriais. Esse documento trata do cuidado responsável, uma iniciativa da indústria química mundial direcionada à melhoria contínua de desempenho nas áreas de saúde, segurança e ambiente. A Alemanha segue as diretrizes do programa Reach, tendo criado, em um dossiê, registros de dados físico-químicos, toxicológicos e ecotoxicológicos. Nesse país, é estimulada a pesquisa em nanotoxicologia e são mantidas discussões em todas as esferas da sociedade, visando tanto à promoção da saúde dos trabalhadores quanto à dos consumidores em geral, incluindo os pesquisadores que desenvolvem atividades em laboratórios e pesquisa. O documento também sugere, como métodos de medição de nanopartículas, o uso de um contador de partículas por condensação, a análise de fluorescência por energia dispersa de raios X e o amostrador de nanoaerosol, com posterior avaliação em microscopia eletrônica de transmissão (VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, 2008).

O Japão vem realizando pesquisas sobre toxicidade de nanopartículas desde os anos de 1990, com recursos públicos que continuam a ser utilizados até hoje, visando padronizar produtos e testes e, assim, determinar a real toxicidade e os cuidados necessários no uso de nanomateriais, com fundos públicos, para o estudo de nanotubos de carbono e nanopartículas metálicas. Em 2005, o Ministério da Economia, Comércio Internacional e Indústria (Meti) estabeleceu quatro prioridades para a nanotecnologia,

estando entre elas as avaliações sobre o impacto na sociedade, em que está incluída a avaliação de segurança dos nanomateriais. Foi definido que a nação deveria avaliar os riscos da nanotecnologia para assegurar que essa continuasse avançando. Com recursos públicos, foram lançados grupos de pesquisa sobre a avaliação da opinião pública e da segurança de nanomateriais, e avaliações *in vitro* sobre nanotoxicologia. Em 2006, foi lançado um programa de 5 anos, no valor de aproximadamente 2 bilhões de ienes, para o estabelecimento de metodologias para a avaliação de riscos, para a própria avaliação de riscos de nanomateriais típicos, e a proposta de gerenciamento de riscos com base nos resultados dessas avaliações. O Japão assume uma posição declaradamente crítica sobre os riscos dos novos materiais, por ter sido bastante afetado pelos efeitos dos asbestos.

A Organização de Alimentos e Agricultura (FAO) da Organização das Nações Unidas (ONU), juntamente com a Organização Mundial de Saúde (WHO), organizaram uma série de reuniões com especialistas do mundo todo, para elaborar um documento com diretrizes para que as aplicações da nanotecnologia na agricultura e na produção de alimentos sejam desenvolvidas de forma responsável (ETC GROUP, 2004).

No Brasil, em 2002, foi lançada a primeira iniciativa brasileira em nanotecnologia, com a formação de dez redes de pesquisa no tema; e em 2005, foi lançado o Programa Nacional de Nanotecnologia, cujo objetivo é aumentar a competitividade da indústria nacional nessa área, com ações voltadas ao fomento a projetos de pesquisa e desenvolvimento em nanotecnologia, à formação técnico-científica, além de implantação de laboratórios e redes de nanotecnologia. Recentemente, o Ministério da Educação/Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (MEC/Capes) e o Ministério da Ciência e Tecnologia/Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (MCT/CNPq) investiram maciçamente na formação de redes de pesquisas em todo o País, para assegurar que os grupos de pesquisa que atuam em nanotecnologia possam ter recursos para incluir, nos seus programas de pesquisa, a análise de ACV e de riscos ambientais e toxicológicos na prevenção de danos ambientais. Para tanto, atraíram e integraram várias instituições que se dedicam a questões relacionadas à ciência, à tecnologia, à vigilância sanitária e à conservação ambiental (site capes). Em particular, em 2009, como fruto do edital Capes 04/CII/2008, foi criada a Rede Nanobiotec-Brasil, rede essa que tem como princípio agregar e formar recursos humanos para gerar competências necessárias a uma caracterização consistente e cientificamente embasada de eventos associados ao contato de nanopartículas e nanoestruturas com organismos vivos, avaliando reais efeitos e possíveis toxicidades, principalmente no meio agropecuário. Iniciativas como essa, associadas a uma ampla divulgação e a uma política de esclarecimento à sociedade, contribuem para desmistificar a nanotecnologia como uma ciência unicamente de riscos, e mostrá-la tal como

é – uma atividade científica que, se adequadamente aplicada, traz indubitavelmente progressos para a humanidade.

Esse é um marco fundamental para que o País possa usufruir dos avanços e dos benefícios que essa nova tecnologia tem demonstrado, assegurando, assim, desde o início dos projetos, o desenvolvimento de uma nanotecnologia responsável, que deve ser a base de todo desenvolvimento técnico-científico.

Em suma, observando-se o panorama da legislação de vários países e regiões, percebe-se que há um direcionamento para maiores investimentos naquelas pesquisas que verificam o máximo de interação entre nanomaterial e sistema biológico. Com base nessas pesquisas, os criadores de políticas públicas poderão melhor definir uma legislação específica aos produtos que englobam nanomateriais.

## Referências

- BALSHAW, D. M.; PHILBERT, M.; SUK, W. A. Research strategies for safety evaluation of nanomaterials, part III: Nanoscale technologies for assessing risk and improving public health. **Toxicological Sciences**, Orlando, v. 88, n. 2, p. 298-306, 2005.
- BARROS, S. B. M.; DAVINO, S. C. Avaliação da toxicidade. In: OGA, S.; CAMARGO, M. M. A.; BATISTUZZO, J. A. O. (Org.). **Fundamentos de toxicologia**. São Paulo: Atheneu, 1996. p. 59-70.
- BAUER, C.; BUCHGEISTER, J.; HISCHIER, W. R.; POGANIETZ, W. R.; SCHEBEK, L.; WARSEN, J. Towards a framework for life cycle thinking in the assessment of nanotechnology. **Journal of Cleaner Production**, Oxford, v. 16, n. 8-9, p. 910-926, 2008.
- BORM, P. J. A.; ROBBINS, D.; HAUBOLD, S.; KUHLBUSH, T.; FISSAN, H.; DONALDSON, K.; SHCINS, R.; STONE, V.; KREYLING, W.; LADEMANN, J.; KRUTMANN, J.; WARHEIT, D.; OBERDORSTER, E. The potential risks of nanomaterials: a review carried out for ECETOC. **Particle and Fibre Toxicology**, London, v. 3, n. 11, p. 1-35, 2006.
- BYSTRZEJEWSKA-PIOTROWSKA, G.; GOLIMOWSKI, J.; URBAN, P. L. Nanoparticles: their potential toxicity, waste and environmental management. **Waste Management**, Amsterdam, v. 29, n. 9, p. 2587-2595, 2009.
- CLEMENTE, Z.; CASTRO, V. L.; FEITOSA, L.O.; LIMA, R.; JONSSON, C. M.; MAIA, A. H. N.; FRACETO, L. F. Fish exposure to nano-TiO<sub>2</sub> under different experimental conditions: methodological aspects for nanoecotoxicology investigations. **Science of the Total Environment**, Amsterdam, v. 436-464, p. 647-656, 2013.
- CLEMENTE, Z.; CASTRO, V. L.; JONSSON, C. M.; FRACETO, L. F. Ecotoxicology of nano-TiO<sub>2</sub> - An evaluation of its toxicity to organisms of aquatic ecosystems. **International Journal of Environmental Research**, Tehran, v. 6, n. 1, p. 33-50, 2012.
- CONSUMER PRODUCTS INVENTORY. Disponível em <<http://www.nanotechproject.org/cpi/>>. Acesso em: 3 dez. 2013.
- DECLARAÇÃO DO RIO DE JANEIRO SOBRE MEIO AMBIENTE E DESENVOLVIMENTO. 1992. Disponível em: <[http://www.dhnet.org.br/direitos/sip/textos/a\\_pdf/declaracao\\_do\\_rj\\_sobre\\_meio\\_ambiente\\_e\\_desenvolvimento.pdf](http://www.dhnet.org.br/direitos/sip/textos/a_pdf/declaracao_do_rj_sobre_meio_ambiente_e_desenvolvimento.pdf)>. Acesso em: 24 maio 2009.

- DREXLER, E. **Engines of creation**: the coming era of nanotechnology. New York: Anchor Books, 1980. 381 p.
- DURÁN, N.; MATTOSO, L. H. C.; MORAIS, P. C. de **Nanotecnologia introdução, preparação e caracterização de nanomateriais e exemplos de aplicação**. São Paulo: Artlier, 2006.
- ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Control of Nanoscale Materials under the Toxic Substances Control Act**. 2013. Disponível em <<http://www.epa.gov/oppt/nano/>>. Acesso em: 3 Dec. 2013.
- ETC GROUP. **Down on the farm**: the impact of nano-scale technologies on food and agriculture. Ottawa, 2004. 68 p.
- EUROPEAN-COMMISSION. The European Group on Ethics in Science and New Technologies. **Opinion on the ethical aspects of nanomedicine**: opinion n° 21. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2007. 123 p.
- FAIRBROTHER, A.; FAIRBROTHER, J. R. Are environmental regulations keeping up with innovation? A case study of the nanotechnology industry. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, New York, v. 72, n. 5, p. 1327-1330, 2009.
- FLEISCHER, T.; GRUNWALD, A. Making nanotechnology developments sustainable: a role for technology assessment? **Journal of Cleaner Production**, Oxford, v. 16, p. 889-898, 2008.
- FOOD AND DRUG ASSOCIATION. **FDA's Approach to Regulation of Nanotechnology Products**. 2013. Disponível em: <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/Nanotechnology/ucm301114.htm>>. Acesso em: 3 Dez. 2013.
- GAMER, A. O.; LEIBOLD, E.; RAVENZWAAY, B. The in vitro absorption of microfine zinc oxide and titanium dioxide through porcine skin. **Toxicology in Vitro**, New York, v. 20, n. 3, p. 301-307, 2006.
- GLEICH, A. von; STEINFELDT, M.; PETSCHOW, U. A suggested three-tiered approach to assessing the implications of nanotechnology and influencing its development. **Journal of Cleaner Production**, Oxford, v. 16, n. 8-9, p. 899-909, 2008.
- GRILLO, R.; SANTOS, N. Z. P.; MARUYAMA, C. R.; ROSA, A. H.; LIMA, R.; FRACETO, L. F. Poly (ε-caprolactone)nanocapsules as carrier systems for herbicides: physico-chemical characterization and genotoxicity evaluation. **Journal of Hazardous Materials**, Amsterdam, v. 231-232, p. 1-9, 2012.
- HANNAH, W.; THOMPSON, P. B. Nanotechnology, risk and the environment: a review. **Journal of Environmental Monitoring**, Cambridge, v. 10, n. 3, p. 291-300, 2008.
- HERRMANN, P. S. P.; MATTOSO, L. H. C.; BERNARDES FILHO, R.; FROMMER, J.; CIDADE, G. A. C.; BISCH, P. M.; WEISSMULLER, G. Microscopias de varreduras por sonda e microscopia de força atômica: aspectos práticos e suas aplicações na nanociência e nanotecnologia. In: DURÁN, N.; MATTOSO, L. H. C.; MORAIS, P. C. (Org.). **Nanotecnologia**: introdução preparação e caracterização de nanomateriais e exemplos de aplicação. São Paulo: Artlier, 2006. p. 111-139.
- HOLSAPPLE, M. P.; FARLAND, W. H.; LANDRY, T. D.; MONTEIRO-RIVIERE, N. A.; CARTER, J. M.; WALKER, N. J.; THOMAS, K. V. Research strategies for safety evaluation of nanomaterials, part II: Toxicological and safety evaluation of nanomaterials, current challenges and data needs. **Toxicological Sciences**, Orlando, v. 88, n. 1, p. 12-17, 2005.
- JENSSEN, A. A.; REMMEN, A. **Background report**: Unep guide to life cycle management, a bridge to sustainable product. Paris: Unep, 2006. 108 p.
- LIMA, R.; FEITOSA, L. O.; MARUYAMA, C. R.; BARGA, M. A.; YAMAWAKI, P. C.; VIEIRA, I. J.; TEIXEIRA, E. M.; CORRÊA, A. C.; MATTOSO, L. H. C.; FRACETO, L. F. Evaluation of the genotoxicity of cellulose nanofibers. **International Journal of Nanomedicine**, Auckland, v. 7, p. 3555-3565, 2012.

LIMA, R.; FEITOSA, L.; PEREIRA, A. E. S.; MOURA, M. R.; AOUADA, F. A.; MATTOSO, L. H. C.; FRACETO, L. F. Evaluation of the genotoxicity of chitosan nanoparticles for use in food packaging films. **Journal of Food Science**, Chicago, v. 75, n. 6, p. N89-N96, 2010.

LIMA, R.; PEREIRA, A. E. S.; PORTO, R. M.; FRACETO, L. F. Evaluation of cyto- and genotoxicity of poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles. **Journal of Polymers and the Environment**, Berlin, v. 19, n. 1, p. 196-202, 2011.

LLOYD, S. M.; LAVE, L. B.; MATTHEWS, H. S. Life cycle benefits of using nanotechnology to stabilize platinum-group metal particles in automotive catalysts. **Environmental Science and Technology**, Easton, v. 39, n. 5, p. 1384-1392, 2005.

LÓPEZ-MORENO, M. L.; ROSA, G.; HERNÁNDEZ-VIEZCAS, J. A.; PERALGA-VIDEA, J. R.; GARDEA-TORRESDEY, J. L. X-ray absorption spectroscopy (XAS) corroboration of the uptake and storage of CeO<sub>2</sub> nanoparticles and assessment of their differential toxicity in four edible plant species. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, Washington, DC, v. 58, n. 6, p. 3689-3693, 2010.

MANNINA JUNIOR, G. J. Nanotechnology: Don't delay liability risk assessments and solutions. **Legal Background**, Washington, DC, v. 21, n. 37, p. 1-4, 2006.

MURASHOV, V. Comments on Particle surface characteristics may play an important role in phytotoxicity of alumina nanoparticles. **Toxicology Letters**, Amsterdam, v. 164, n. 2, p. 185-187, 2006.

NOWACK, B.; BUCHELI, T. D. Occurrence, behavior and effects of nanoparticles in the environment. **Environmental Pollution**, Essex, v. 150, n. 1, p. 5-22, 2007.

OSTERWALDER, N.; CAPELLO, C.; HUNGERBUHLER, K.; STARK, W. J. Energy consumption during nanoparticle production: How economic is dry synthesis? **Journal of Nanoparticle Research**, Dordrecht, v. 8, n. 1, p. 1-9, 2006.

PAIK, S. Y.; ZALK, D. M.; SWUSTE, P. Application of a pilot control banding tool for risk assessment and control of nanoparticle exposures. **The Annals of Occupational Hygiene**, Oxford, v. 52, n. 6, p. 419-428, 2008.

POWERS, K. W.; BROWN, S. C.; KRISHNA, V. B.; WASDO, S. C.; MOUDGIL, B. M.; ROBERTS, S. M. Research strategies for safety evaluation of nanomaterials, part VI: Characterization of nanoscale particles for toxicological evaluation. **Toxicological Sciences**, Orlando, v. 90, n. 2, p. 296-303, 2006.

QUÉBEC. **Best practices guide to synthetic nanoparticle risk management**. Montréal: Institut de recherche Robert-Sauvé, 2009. 59 p.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. 703 p.

RICKERBY, D. G.; MORRISON, M. Nanotechnology and the environment: a European perspective. **Science and Technology of Advanced Materials**, [S.l.], v. 8, n. 1-2, p. 19-24, 2007.

RICO, C. M.; MAJUMDAR, S.; DUARTE-GARDEA, M.; PERALTA-VIDEA, J. R.; GARDEA-TORRESDEY, J. L. Interaction of nanoparticles with edible plants and their possible implications in the food chain. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, Washington, DC, v. 59, n. 8, p. 3485-3498, 2011.

ROBERTS, A. P.; MOUNT, A. S.; SEDA, B.; SOUTHER, J.; QIAO, R.; LIN, S.; KE, P. C.; RAO, A. M.; KLAINÉ, S. J. In vivo biomodification of lipid-coated carbon nanotubes by *Daphnia magna*. **Environmental Science and Technology**, Easton, v. 41, n. 8, p. 3025-3029, 2007.

ROYAL COMMISSION ON ENVIRONMENTAL POLLUTION. **Novel materials in the environment: the case of nanotechnology**. London, GB: Stationery Office, 2008. 156 p. (Twenty-Seventh Report).

- SCIENTIFIC COMMITTEE ON EMERGING AND NEWLY IDENTIFIED HEALTH RISKS. **The appropriateness of existing methodologies to assess the potential risks associated with engineered and adventitious products of nanotechnologies**. Brussels: European Commission Health & Consumer Protection Directorate-General, 2005. 78 p.
- SILVA, S. T. Efetividade do direito ambiental diante das inovações tecnológicas do século XXI. **Revista de Gestão Integrada em Saúde do Trabalho e Meio Ambiente**, São Paulo, v. 1, n. 3, 2007.
- SMITH, C. J.; SHAW, B. J.; HANDY, R. D. Toxicity of single walled carbon nanotubes to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*): Respiratory toxicity, organ pathologies and other physiological effects. **Aquatic Toxicology**, Amsterdam, v. 82, n. 2, p. 94-109, 2007.
- THOMAS, K.; SAYRE, P. Research strategies for safety evaluation of nanomaterials, part I: Evaluating the human health implications of exposure to nanoscale materials. **Toxicological Sciences**, Orlando, v. 87, n. 2, p. 316-321, 2005.
- TSUJI, J. S.; MAYNARD, A. D.; HOWARD, P. C.; JAMES, J. T.; LAM, C.; WARHEIT, D. B.; SANTAMARIA, A. B. Research strategies for safety evaluation of nanomaterials, part IV: risk assessment of nanoparticles. **Toxicological Sciences**, Orlando, v. 89, n. 1, p. 42-50, 2006.
- UNITED STATES. **Nanotechnology**: a report of the U.S. Food and Drug Administration Nanotechnology Task Force. Rockville, 2007. 36 p.
- USKOKOVIC, V. Nanotechnologies: what we do not know. **Technology in Society**, New York, v. 29, n. 1, p. 43-61, 2007.
- VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE. **Responsible production and use of nanomaterials**. Frankfurt am Main, 2008. 54 p.
- WILSDON, J. The politics of small things: nanotechnology, risk, and uncertainty. **IEEE Technology and Society Magazine**, New York, v. 23, n. 4, p. 16-21, 2004.
- YANG, L.; WATTS, D. J. Particle surfaces characteristics may play an important role in phytotoxicity of alumina nanoparticles. **Toxicology Letters**, Amsterdam, v. 158, n. 2, p. 122-132, 2005.
- ZHU, Y.; ZHAO, Q.; LI, Y.; CAI, X.; LI, W. The interaction and toxicity of multi-walled carbon nanotubes with *Stylonychia mytilus*. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, Stevenson Ranch, v. 6, n. 5, p. 1357-1364, 2006.