

Pesquisa e desenvolvimento de nanomedicamentos: olhar bioético

Pedro Borges de Souza¹, Daniela Fernandes Ramos², Paulo Gilberto Gubert³, Enir Cigognini³, Fabian Teixeira Primo³

1. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis/SC, Brasil. 2. Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande/RS, Brasil. 3. Universidade Católica de Pelotas, Pelotas/RS, Brasil.

Resumo

Nanotecnologia é a utilização de materiais na escala nanométrica, em que estes adquirem características próprias. A área de pesquisa e desenvolvimento de novos nanomedicamentos é uma das mais promissoras atualmente, todavia essas partículas necessitam de avaliação particular e ainda não há consenso referente às testagens específicas a serem seguidas, o que dificulta a formação de uma legislação que garanta a segurança e eficácia destes medicamentos, além de um processo de registro mais eficaz. Assim, é necessária uma abordagem bioética da nanotecnologia e sua utilização em medicamentos, visando garantir que o progresso científico não acarrete impactos irreversíveis. Diante dessa problemática, busca-se promover uma discussão nanoética referente ao processo de pesquisa e desenvolvimento de nanomedicamentos, por meio de estudo qualitativo, exploratório-descritivo e de caráter analítico, utilizando revisão bibliográfica, análise documental e dados quantitativos disponíveis como técnicas de pesquisa.

Palavras-chave: Bioética. Nanotecnologia. Toxicologia. Marcos regulatórios em saúde.

Resumen

Investigación y desarrollo de nanomedicinas: desde la mirada bioética

La nanotecnología utiliza materiales nanométricos, en que estos adquieren características propias. El área de investigación y desarrollo de nuevas nanomedicinas es una de las más prometedoras en la actualidad, sin embargo, estas partículas requieren de una evaluación particular y aún no existe consenso en cuanto a las pruebas específicas que seguir, lo que dificulta establecer una legislación que garantice la seguridad y eficacia de estos medicamentos, además de un proceso de registro más efectivo. Por lo tanto, se necesita un enfoque bioético de la nanotecnología y su uso en medicamentos para garantizar que el avance científico no tenga impactos irreversibles. Ante esta problemática, se pretende promover el debate sobre la nanoética en el proceso de investigación y desarrollo de nanomedicinas a partir de un estudio cualitativo, exploratorio-descritivo y analítico, que utiliza como técnicas de investigación la revisión bibliográfica, el análisis de documentos y los datos cuantitativos disponibles.

Palabras clave: Bioética. Nanotecnología. Toxicología. Marcos reguladores en salud.

Abstract

Nanodrug research and development: a bioethical approach

Nanotechnology consist of using materials at the nanoscale, in which they acquire specific characteristics. Nanodrug research and development is one of the most promising fields today; however, these particles require particular evaluation. Moreover, studies lack consensus on which specific tests to follow, thus hindering the elaboration of legislation that ensure their safety and efficacy, as well as a more effective registration process. Thus, a bioethical approach to nanotechnology and its use in drug development is necessary to ensure scientific progress without irreversible impacts. Given this scenario, this article proposes a nanoethics discussion regarding nanodrug research and development by means of a qualitative, exploratory and descriptive analysis, based on literature review, documental analysis and quantitative data available.

Keywords: Bioethics. Nanotechnology. Toxicology. Regulatory frameworks for health.

Declararam não haver conflito de interesse.

As nanopartículas (NP) são materiais localizados na escala nanométrica que apresentam propriedades químicas, físicas e biológicas e/ou comportamentais distintas daquelas encontradas nos mesmos materiais em macroescalas. Um dos principais campos de aplicação dos nanomateriais é a área farmacêutica, em que essa tecnologia possibilita novas formulações de liberações controladas utilizando nanocarreadores, gerando uma nova classe de medicamentos, denominada nanomedicamentos¹⁻³.

Pereira e Binsfeld⁴ definem nanomedicamentos como qualquer substância ou combinação de substâncias com propriedades físico-químicas distintas utilizada para fins profiláticos, curativos, paliativos ou diagnósticos. Trata-se da *forma farmacêutica terminada que contém um fármaco em nanoescala ou associado a um nanoadjuvante com ação farmacológica específica visando modular funções metabólicas ou fisiológicas*⁴.

O processo de pesquisa e desenvolvimento (P&D) de um novo medicamento deve estar pautado na garantia de eficácia e segurança. Para tanto, os esforços científicos e recursos empregados devem atender ao rigor metodológico e aos princípios envolvidos nesses estudos clínicos⁵.

Tendo como base a legislação sanitária, os ensaios clínicos são divididos em quatro etapas: na primeira, conhecida como etapa de pesquisa, seleciona-se o alvo molecular de determinada patologia e, então, faz-se o desenho molecular racional com base na química medicinal, em que seus ligantes têm maior afinidade com o alvo eleito, passando por testes farmacológicos *in vitro* e *in vivo*, culminando na descoberta de um novo composto protótipo e, posteriormente, em sua otimização⁶.

Na sequência, prossegue-se para a etapa de desenvolvimento, dividida em fase inicial – de ensaios pré-clínicos com o composto protótipo, abrangendo os testes toxicológicos – e fase tardia, que compreende os estudos clínicos em humanos, divididos em fase I, fase II, fase III e fase IV⁶.

A etapa pré-clínica tem como objetivo avaliar o composto candidato a fármaco, trazendo os métodos utilizados na pesquisa, os animais utilizados, os testes laboratoriais empregados e os dados obtidos referentes a sua farmacodinâmica, farmacocinética, margem terapêutica e toxicologia. Por fim, há uma discussão

referente à relevância desses resultados diante dos efeitos terapêuticos desejados e possíveis efeitos adversos, para que, assim, seja possível avançar para a fase clínica⁷.

Para avaliar a toxicidade na fase pré-clínica, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), em seu *Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessário ao desenvolvimento de medicamentos*, lista os ensaios a que devem ser submetidos os novos compostos, para que, em caso de aprovação, possam prosseguir para as demais etapas de P&D. Todavia, não indica nenhum teste específico para medicamentos de base nanotecnológica. A Anvisa recomenda ainda que, havendo possibilidade, os testes *in vivo* sejam substituídos por testes *in vitro*, desde que validados e aceitos internacionalmente^{8,9}.

Por fim, há a etapa regulatória, em que ocorre o registro do novo composto pelo órgão de regulação de cada país – como a Anvisa, Food and Drug Administration (FDA) ou European Medicines Agency (EMA). Após o registro, o protótipo, agora já como medicamento, entra em sua etapa de comercialização, com concomitante avaliação da farmacovigilância (vigilância pós-comercialização) do novo fármaco, em que se devem relatar os efeitos adversos (EA) decorrentes do uso desse medicamento⁶.

Os nanomedicamentos têm como objetivo gerar grandes benefícios, como diminuição de EA e da dose empregada, o que possibilita melhor adesão ao tratamento^{10,11}, além da liberação modificada do fármaco^{4,9}. Contudo, há características que tornam os nanomateriais muito atrativos para a área de P&D, ao mesmo tempo que podem gerar preocupação e desconfiança, já que suas características intrínsecas desconhecidas podem causar danos irreversíveis à saúde e ao meio^{12,13}.

Diversos estudos apontam que as NP podem apresentar riscos à saúde, devido à potencial atividade citotóxica, genotóxica e teratogênica. Isso ocorre em razão de sua metabolização no organismo e da permeação nas células, além de sua capacidade de interagir com as biomoléculas do organismo, causando diversos tipos de reações, conforme o local em que ocorre essa ação. Ademais, essas partículas podem acarretar a produção de espécies reativas de

oxigênio e de neurotoxicidade, por atravessarem a barreira hematoencefálica, além de modular o metabolismo e modificar as funções e estruturas das células¹³⁻¹⁶.

Apesar da grande preocupação com o controle da utilização de NP e das diversas indagações a respeito de sua toxicidade e de suas peculiaridades, a produção e padronização de testes toxicológicos são insuficientes para que se avaliem as possíveis consequências que as NP possam causar tanto ao ser humano como ao meio ambiente¹⁷.

Diante disso, a nanotoxicologia veio para preencher essa lacuna, visando implementar estudos específicos sobre interação entre as nanoestruturas e os sistemas biológicos e almejando obter uma melhor avaliação da toxicidade nos estudos pré-clínicos no desenvolvimento de novos nanomedicamentos, para que, assim, possa se garantir maior segurança ao paciente^{9,18}.

Nanotoxicologia

O impacto das NP no ser humano depende de vários fatores e das propriedades que estas apresentam, como tamanho, massa, composição química e superfície, além da maneira como ocorre a agregação dessas NP. O modo como elas penetram o corpo (através da pele, por inalação ou por via oral) também gera diversos impactos¹⁸⁻²⁰.

Uma das maiores problemáticas da nanotecnologia é a falta de padronização de ensaios para avaliar a segurança dos nanomedicamentos, visto que há inúmeras diferenças apresentadas por tais compostos no que tange às macromoléculas, para as quais já há uma série de testes padronizados^{8,21}.

Essa falta de respostas sobre as nanotecnologias deve-se, também, ao fato de ser uma ciência ainda em desenvolvimento, caracterizada, até o cenário atual, por apresentar mais incertezas do que respostas concretas^{22,23}.

Além da ausência de respostas sobre a toxicologia de nanomateriais e do fato de estes terem aplicações em diversas áreas, é necessário desenvolver métodos de pesquisa e testes alternativos que possibilitem avaliar melhor os possíveis impactos dessa tecnologia. Esses testes, dadas as inúmeras aplicações da nanotecnologia, devem ser capazes de avaliar as diversas propriedades de cada NP, a toxicidade das vias de

exposição a estas e suas formas de eliminação. A avaliação individual e específica de cada material é necessária para determinar o risco decorrente de seu uso¹⁷.

No que diz respeito a sua aplicação na área farmacêutica, os riscos apresentados pela nanotecnologia devem ser analisados com prudência e antecedência, de modo a evitar possíveis problemas que futuramente possam tornar-se irreversíveis para as gerações futuras^{9,24}.

Novos nanomedicamentos

Nanotoxicologia aplicada ao processo de pesquisa e desenvolvimento

Na P&D de novos nanomedicamentos avaliam-se as interações entre as nanoestruturas e os sistemas biológicos, em busca de respostas sobre a toxicidade desses novos nanocompostos na fase pré-clínica de desenvolvimento, o que garante maior segurança na utilização dos nanomedicamentos nas diferentes fases clínicas^{18,25}.

Após adentrar um sistema biológico, a toxicidade de NP deve-se, em grande parte, às alterações em suas propriedades físico-químicas, adquiridas após contato com fluidos biológicos, podendo haver alterações de tamanho, carga, superfície química, dado que a via de administração também é um fator importante nessas mudanças de características, e isso representa uma das principais problemáticas relacionadas às NP^{26,27}. Além dessas dificuldades, a comparação entre NP que têm propriedades físico-químicas semelhantes acaba por apresentar discrepâncias significativas^{1,2}.

Conforme suas características intrínsecas, as NP têm uma “identidade sintética”, que descreve suas características-padrão ao serem fabricadas; porém, adquirem uma “identidade biológica” ao adentrarem um organismo vivo. Além disso, a falta de métodos adequados e a complexidade dessa avaliação tornam difícil prever se o nanomedicamento conseguirá superar as barreiras físicas e fisiológicas do organismo, alcançando seu alvo terapêutico²⁶.

Os estudos realizados na fase pré-clínica do processo de P&D de medicamentos são necessários para avançar o desenvolvimento do novo composto e justificar a pesquisa em humanos;

porém, em razão das peculiaridades apresentadas pelas NP, o comportamento exato de um nanomedicamento em um sistema vivo ainda não pode ser compreendido com clareza^{26,27}.

Além do contexto toxicológico, é necessária uma abordagem bioética, considerando a política de testagem animal de Russell e Burch²⁸, conhecida como política dos 3Rs – *replacement*, *reduction* e *refinement* (substituir, reduzir e refinar) –, em que se busca uma melhor utilização de modelos alternativos para os ensaios dos efeitos necessários no processo de P&D. No caso das NP, ao elaborar ferramentas para ensaios *in vitro*, *in silico* e *ex vivo*, propicia-se uma redução na utilização de modelos animais, além de refinamento dos resultados obtidos^{8,27}.

Nesse sentido, são necessárias simulações *in silico*, a fim de prever a captação de NP *in vitro*, deduzindo-se sua distribuição intracelular, bem como o comportamento e a eficiência *in vivo* dessa NP ao ser utilizada como nanocarreador. Esses testes são importantes porque permitem projetar um nanocarreador ideal, contemplando sua farmacocinética, toxicidade e biodistribuição dentro das células e dos tecidos².

Têm-se desenvolvido diversos métodos para avaliar as propriedades farmacocinéticas de NP. Porém, existem graus de complexidade elevados para a aplicação destes²⁶.

A farmacocinética é caracterizada pelos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (Adme) no organismo. Essas cinéticas podem ser influenciadas pelas propriedades físico-químicas das NP, incluindo tamanho de partícula, composição, morfologia, carga, superfície e estabilidade. O tamanho do agente terapêutico influencia principalmente a farmacocinética, pois determina a quantidade de moléculas e a absorção do fármaco na superfície da nanoentidade. Do mesmo modo, a composição química e físico-química da partícula controla a atividade da substância química, que, por sua vez, influencia a farmacocinética da droga¹.

Diversos estudos buscam avaliar e comparar a cinética e a toxicidade de NP, utilizando sistemas de avaliação que consistem em células cultivadas *in vitro*, culturas “organoides” em três dimensões (3D) que imitam estruturas de tecido ou órgãos de diversos sistemas animais *in vivo*. Contudo, apesar de apresentarem diversas vantagens, importantes

resultados, e demonstrarem uma boa correlação entre modelos 3D *in vitro* e *in vivo* – além de reduzir notavelmente o uso de cobaias animais, considerando questões éticas de testagens em animais –, cada sistema tem suas limitações^{2,26}.

A falta de padrões na área da nanotecnologia acaba por agregar problemas nos testes de toxicidade, pois estes incluem tentativas de comparação entre tipos distintos de NP, protocolos de administração diferentes – tanto *in vivo* como *in vitro* –, má escolha ou diferenças na célula escolhida, o que resulta em diferenças na cinética de crescimento ou endocitose e frequente falta de testes de estabilidade nanomaterial ou má escolha de métodos de esterilização, ambos aspectos fundamentais para qualquer produto farmacêutico^{1,2}.

Diante dessa problemática, a União Europeia tornou a investigação das nanotecnologias um ponto essencial à segurança e à saúde no trabalho e do meio ambiente. Utilizando-se dos poucos dados toxicológicos existentes até o momento, a entidade adotou uma abordagem preventiva às nanotecnologias, diante de possíveis ocorrências de exposição a estas. Em contrapartida, o Instituto Nacional para Segurança e Saúde Ocupacional dos Estados Unidos²⁹ recomendou reduzir a exposição de trabalhadores a NP até a obtenção de resultados conclusivos¹⁷.

O cenário brasileiro referente a testes toxicológicos de NP não difere muito do de outros países: o documento que indica as avaliações toxicológicas a serem feitas na fase pré-clínica, disponibilizado pela Anvisa, não ressalta nenhum teste específico para NP. Essa falta global de ensaios e normativas específicas para avaliar as consequências da atuação das NP tanto para o ser humano como para o meio ambiente é problemática, pois se soma à questão de bioacumulação no descarte desses produtos, alertando para a necessidade de se desenvolverem pesquisas que avaliem esse impacto no longo prazo¹⁷.

Apesar de tamanhas incertezas sobre a nanotoxicologia, há no mercado brasileiro diversos medicamentos disponíveis para consumo que já fazem uso da nanotecnologia. Todavia, tais fármacos foram registrados pelo órgão regulatório nacional como medicamentos similares, o que, segundo a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 60/2014³⁰, da Anvisa, estaria

equivocado, pois estes deveriam ser registrados como novos medicamentos, uma vez que a biodisponibilidade de nanomedicamentos pode ser alterada em relação ao medicamento referência.

Outro fator que prejudica a farmacovigilância é a falta da informação, tanto em bulas como em embalagens, sobre presença e/ou tipo de nanotecnologia empregado na composição de cada medicamento, o que pode dificultar o controle de possíveis EA^{11,30}.

Nanoética

Quando novas tecnologias surgem, devem ser analisadas cautelosamente, ponderando os impactos que podem causar na qualidade de vida humana, animal ou vegetal. Essa avaliação deve ser feita observando e estudando sua pertinência, sua prioridade, o quesito eficácia/eficiência/efetividade e seu alcance, visando sempre garantir a justiça social e respeitando a dignidade do ser humano³¹.

Em termos de ética, sempre é conveniente recordar a didática distinção proposta por Vázquez³², para quem a moral é um conjunto de normas, enquanto a ética é a ciência que tem como objeto a própria moral. A partir dessa perspectiva, a ética não tem caráter normativo; apenas num segundo momento ela pode assumir esse papel, e, mesmo assim, fica circunscrita às grandes linhas de orientação, e não à casuística.

Assim, uma nanoética precisa estar alicerçada nos princípios próprios da bioética e, dado o *status quaestionis*, ela terá, aqui, um papel muito mais problematizador do que propriamente normativo. Ainda que a bioética avalie e oriente no tocante aos nanomedicamentos, ela ainda precisa se aprofundar, demonstrando a aplicabilidade de seus princípios aos procedimentos específicos que envolvem as NP.

É sempre oportuno recordar que, neste caso em particular, o princípio da não maleficência pode e deve ser aplicado, sem que com isso sejam paralisadas as pesquisas em andamento e, ao mesmo tempo, sem colocar em risco a vida em geral e, em especial, a vida humana.

A nanotecnologia, por sua vez, por apresentar grande potencial de aplicabilidade e lucro para a indústria, vê suas pesquisas e aplicações

crescendo em ritmo demasiadamente alto em relação ao conhecimento científico que dela trata. Esse rumo leva a um estado de incerteza sobre o impacto que será gerado futuramente e a um debate sobre a responsabilidade para regulamentar essa tecnologia, o gerenciamento e o destino de seus resíduos³³.

Ao analisar a literatura, é possível perceber que há um grande déficit de informações tanto sobre a classificação das NP quanto a respeito de suas questões toxicológicas e experimentações a serem seguidas. É imprescindível, portanto, elaborar um plano de gerenciamento de experimentação para garantir maior eficácia nas testagens de toxicidade de nanoproductos³³.

Para buscar sanar esse déficit de informações acerca das nanotecnologias, o investimento em P&D e a discussão sobre o assunto em âmbito público são imprescindíveis para que se criem métodos de gerenciamento de risco para o emprego de agentes terapêuticos em escala nanométrica³³. Deve-se traçar um limiar, concebendo diferentes análises de risco-benefício do agente terapêutico, seguindo quatro etapas essenciais à avaliação do risco tradicional de materiais perigosos: 1) identificação do perigo; 2) avaliação de exposição; 3) avaliação de toxicidade; e 4) caracterização de risco.

Deve-se, também, avaliar o risco de desenvolvimento do produto, o risco de desempenho e a regulamentação¹.

Ao utilizar a avaliação de risco tradicional, referente a agentes terapêuticos nanométricos, é preciso estimar toxicidades abrangentes de aquisição de dados, exposições não intencionais, produção de resíduos perigosos e contaminação do suprimento de água¹.

Esse contexto abre margem para uma análise bioética da utilização da nanotecnologia pelas pessoas, pois isso impacta todo o planeta, deixando de ser somente de interesse humano. O aumento quantitativo de experimentações resulta no uso de uma grande quantidade de cobaias animais, visando, além da saúde humana, atender ao aporte consumista dos mercados nanotecnológicos³³.

Todavia, os interesses de mercado jamais deveriam sobrepor-se à vida. Neste ponto, entra em discussão, em primeiro lugar, a questão da dignidade universal da vida humana. Trata-se de

princípio inalienável e inviolável, que deve estar acima de qualquer outro objetivo, conforme preconiza a *Declaração Universal dos Direitos Humanos*, em seu art. 1º: *Todos os seres humanos nascem livres e iguais em dignidade e direitos. Dotados de razão e consciência, devem agir uns para com os outros em espírito de fraternidade*³⁴.

O reconhecimento da igualdade universal de direitos é aparentemente simples. Porém, qual é o princípio que deve guiar as ações humanas para que, no dia a dia, não se deixe de lado a dignidade de todos? Immanuel Kant, um dos maiores filósofos que a humanidade conheceu, formalizou esse princípio, que pode servir como guia: *age de modo que trates a humanidade, tanto na tua pessoa, quanto na pessoa de qualquer outro, sempre e simultaneamente como fim e nunca simplesmente como meio*³⁵. Em outras palavras: pessoas têm valor, e as coisas, preço. E essa relação nunca deveria ser invertida.

Com isso em mente, é preciso agir com cautela a fim de impedir que essa incerteza científica acarrete danos irreversíveis à humanidade no futuro, como já alertou Hans Jonas³⁶. Assim, torna-se inevitável a adoção do princípio da precaução, uma vez que este tem como objetivo garantir e/ou preservar os direitos básicos voltados à preservação da vida sem que o desenvolvimento tecnológico seja interrompido⁹.

Com a adoção do princípio da precaução, uma avaliação mais detalhada e rigorosa acerca dos riscos contidos na exposição a NP é conduzida, colocando em pauta todo o cenário em que se está inserido. É necessária uma legislação que regule as atividades que utilizam nanotecnologia, com o intuito de minimizar os riscos atrelados ao ser humano e ao meio ambiente, devendo, em determinados momentos, retardar ou até mesmo proibir práticas relacionadas à nanotecnologia que possam causar danos irreversíveis futuramente³⁷.

Contudo, órgãos regulatórios de todo o mundo, responsáveis pelo registro e monitoramento dos medicamentos, encontram dificuldades relacionadas à insuficiência ou à incerteza de informações científicas. Ao inserir a política do princípio da precaução na tomada de decisões regulatórias no campo da saúde, seria prudente controlar o uso de nanomedicamentos até que se obtenham resultados específicos que comprovem sua segurança, avaliando o possível custo-benefício de sua utilização, visando proteger o paciente e o meio ambiente. É preciso

reduzir os níveis de risco a padrões aceitáveis, mesmo não sendo possível reduzi-los a zero¹¹.

Considerações finais

A nanotecnologia está em processo de desenvolvimento e, por isso, há muitas incertezas acerca dos impactos de longo prazo sobre o ser humano e o meio ambiente. No que tange ao uso da nanotecnologia no processo de P&D de novos nanomedicamentos, até o presente momento não há informações científicas suficientes que garantam sua utilização segura, bem como sua efetividade; essa escassez de provas é um empecilho que acaba por dificultar a criação de legislações que regulamentem a produção, definam o registro e indiquem os processos de avaliação pré-clínicos e clínicos a serem realizados nas etapas de desenvolvimento de um nanomedicamento.

Essas dificuldades referentes à utilização e à segurança das NP estão distribuídas ao redor do globo, o que acarreta grande incerteza quanto à nanotecnologia. A ciência ainda não foi capaz de fornecer respostas suficientes que garantam a integridade humana e do meio ambiente, corroborando a necessidade de uma abordagem bioética sobre a inserção dessa tecnologia no processo de P&D de nanomedicamentos, visando prevenir a ocorrência de possíveis efeitos deletérios irreversíveis para a sociedade.

Nesse contexto, é possível observar que, no presente momento, vive-se em uma sociedade de risco, que requer a adoção do princípio da precaução a fim de se obter uma análise mais rigorosa e detalhada do emprego da nanotecnologia e, assim, minimizar os riscos atrelados à sua utilização, visando garantir e/ou manter os direitos básicos voltados à preservação da vida sem interromper o desenvolvimento tecnológico.

Apesar de a nanotecnologia ser uma área promissora, principalmente quando voltada à área da saúde e ao desenvolvimento de novos fármacos, deve-se ter cautela em sua utilização até que a ciência possa desvendar as lacunas atreladas a suas peculiaridades, as quais, em certos momentos, causam euforia, na medida em que apresentam ampla gama de utilização e/ou inovação, dadas as suas características únicas, e, em contrapartida, provocam sentimento de preocupação, pelo fato de os nanomateriais gerarem mais dúvidas do que respostas.

Referências

1. Sayes CM, Aquino GV, Hickey AJ. Nanomaterial drug products: manufacturing and analytical perspectives. *AAPS J* [Internet]. 2016 [acesso 4 jan 2023];19(1):18-25. DOI: 10.1208/s12248-016-0008-x
2. Henriksen-Lacey M, Carregal-Romero S, Liz-Marzán LM. Current challenges toward in vitro cellular validation of inorganic nanoparticles. *Bioconjug Chem* [Internet]. 2017 [acesso 4 jan 2023];28(1):212-21. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.6b00514
3. Allarakhia M, Walsh S. Analyzing and organizing nanotechnology development: application of the institutional analysis development framework to nanotechnology consortia. *Technovation* [Internet]. 2012 [acesso 4 jan 2023];32:216-26. DOI: 10.1016/j.technovation.2011.11.001
4. Pereira IO, Binsfeld PC. Nanomedicamentos: o cenário de regulamentação no Brasil [Internet]. Goiânia: UCG; 2013 [acesso 4 jan 2023]. Disponível: <https://bit.ly/3Xlp06n>
5. Ferreira LLG, Andricopulo AD. Medicamentos e tratamentos para a covid-19. *Estud Av* [Internet]. 2020 [acesso 4 jan 2023];34(100):7-27. DOI: 10.1590/s0103-4014.2020.34100.002
6. Rocco PRM, Xisto DG, Silva JD, Diniz MFFM, Almeida RN, Luciano MN *et al.* LASSBio-596: da descoberta aos ensaios pré-clínicos. *Rev Virtual Química* [Internet]. 2010 [acesso 4 jan 2023];2(1):10-27. DOI: 10.5935/1984-6835.20100003
7. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução nº 251, de 7 de agosto de 1997. Aprova normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. *Diário Oficial da União* [Internet]. Brasília, 1997 [acesso 4 jan 2023]. Disponível: <https://bit.ly/3dRmump>
8. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessário ao desenvolvimento de medicamentos [Internet]. Brasília: Anvisa; 2013 [acesso 6 fev 2023]. p. 1-48. Disponível: <https://bit.ly/3Kbuayc>
9. Dora CL, Primo FT, Araújo GMS. Reflexões bioéticas acerca da inovação em nanomedicamentos. *Rev Bioética y Derecho* [Internet]. 2019 [acesso 4 jan 2023];(45):197-212. Disponível: <https://bit.ly/3GJ9pq8>
10. Rossi-Bergmann B. A nanotecnologia: da saúde para além do determinismo tecnológico. *Ciênc Cult* [Internet]. 2008 [acesso 4 jan 2023];60(2):54-7. Disponível: <https://bit.ly/3J3FBaF>
11. Batista AJS, Pepe VLE. Os desafios da nanotecnologia para a vigilância sanitária de medicamentos. *Ciênc Saúde Colet* [Internet]. 2014 [acesso 4 jan 2023];19(7):2105-14. DOI: 10.1590/1413-81232014197.02462013
12. Paschoalino MP, Marcone GPS, Jardim WF. Os nanomateriais e a questão ambiental. *Quím Nova* [Internet]. 2010 [acesso 4 jan 2023];33(2):421-30. DOI: 10.1590/S0100-40422010000200033
13. Oberdörster G, Sharp Z, Atudorei V, Elder A, Gelein R, Kreyling W *et al.* Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhal Toxicol* [Internet]. 2004 [acesso 4 jan 2023];16(6-7):437-45. DOI: 10.1080/08958370490439597
14. Perreault F, Melegari SP, Costa CH, Rossetto ALOF, Popovic R, Matias WG. Genotoxic effects of copper oxide nanoparticles in Neuro 2A cell cultures. *Sci Total Environ*. 2012 [acesso 4 jan 2023];441:117-24. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2012.09.065
15. Xia XR, Monteiro-Riviere NA, Riviere JE. An index for characterization of nanomaterials in biological systems. *Nat Nanotechnol* [Internet]. 2010 [acesso 4 jan 2023];5(9):671-5. DOI: 10.1038/nnano.2010.164
16. Guan R, Kang T, Lu F, Zhang Z, Shen H, Liu M. Cytotoxicity, oxidative stress, and genotoxicity in human hepatocyte and embryonic kidney cells exposed to ZnO nanoparticles. *Nanoscale Res Lett* [Internet]. 2012 [acesso 4 jan 2023];7(1):602. DOI: 10.1186/1556-276X-7-602
17. Hohendorff R, Coimbra R, Engelmann W. As nanotecnologias, os riscos e as interfaces com o direito à saúde do trabalhador. *RIL* [Internet]. 2016 [acesso 4 jan 2023];53(209):151-72. Disponível: <https://bit.ly/3ktcp2x>
18. Silva LH, Viana AR, Baldissera MD, Nascimento K, Sagrillo MR, Luchese C. Revisão bibliográfica sobre relações entre nanomateriais, toxicidade e avaliação de riscos: a emergência da nanotoxicologia. *Discip Sci* [Internet]. 2014 [acesso 4 jan 2023];15(1):19-30. Disponível: <https://bit.ly/3QMdZsp>

19. Stone V, Donaldson K. Nanotoxicology: signs of stress. *Nat Nanotechnol* [Internet]. 2006 [acesso 4 jan 2023];1(1):23-4. DOI: 10.1038/nnano.2006.69
20. Oberdörster G, Maynard A, Donaldson K, Castranova V, Fitzpatrick J, Ausman K *et al.* Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy. *Part Fibre Toxicol* [Internet]. 2005 [acesso 4 jan 2023];2:8. DOI: 10.1186/1743-8977-2-8
21. Allon I, Ben-Yehudah A, Dekel R, Solbakk J-H, Weltring K-M, Siegal G. Ethical issues in nanomedicine: Tempest in a teapot? *Med Health Care and Philos* [Internet]. 2017 [acesso 6 fev 2023];20(1):3-11. DOI: 10.1007/s11019-016-9720-7
22. Occupational Safety and Health Administration. Risk perception and risk communication with regard to nanomaterials in the workplace [Internet]. Bilbao: European Agency for Safety and Health at Work; 2012 [acesso 4 jan 2023]. Disponível: <https://bit.ly/3Wut7vO>
23. Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial. Cartilha sobre nanotecnologia [Internet]. Brasília: ABDI; 2010 [acesso 4 jan 2023]. p. 1-52. Disponível: <https://bit.ly/3WkQNTg>
24. Lêdo JCS, Hossne WS, Pedroso MZ. Introdução às questões bioéticas suscitadas pela nanotecnologia. *Bioethikos* [Internet]. 2007 [acesso 4 jan 2023];1(1):61-7. Disponível: <https://bit.ly/3iOMaD6>
25. Elsaesser A, Howard CV. Toxicology of nanoparticles. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2012 [acesso 4 jan 2023];64(2):129-37. DOI: 10.1016/j.addr.2011.09.001
26. Sahlgren C, Meinander A, Zhang H, Cheng F, Preis M, Xu C *et al.* Tailored approaches in drug development and diagnostics: from molecular design to biological model systems. *Adv Healthc Mater* [Internet]. 2017 [acesso 4 jan 2023];6(21):1-34. DOI: 10.1002/adhm.201700258
27. Goldim JR. A avaliação ética da investigação científica de novas drogas: a importância da caracterização adequada das fases da pesquisa. *Rev HCPA*. [Internet]. 2007 [acesso 4 jan 2023];27(1):66-73. Disponível: <https://bit.ly/3DIO9WL>
28. Russel WMS, Burch RL. The principles of humane experimental technique. London: Universities Federation for Animal Welfare; 1992 [acesso 6 fev 2023]. Disponível: <https://bit.ly/3lyMXZU>
29. National Institute for Occupational Safety and Health. Safe nanotechnology in the workplace. *Saf Heal* [Internet]. 2008 [acesso 4 jan 2023]. Disponível: <https://bit.ly/3ZJzSMV>
30. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 60, de 10 de outubro de 2014. Dispõe sobre os critérios para a concessão renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. *Diário Oficial da União* [Internet]. Brasília, 2014 [acesso 4 jan 2023]. Disponível: <https://bit.ly/3wdANHX>
31. Tavares ET. Uma abordagem bioética sobre a moralidade das nanotecnologias do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação e sua governança [tese] [Internet]. Brasília: Universidade de Brasília; 2015 [acesso 4 jan 2023]. Disponível: <https://bit.ly/3WmPhzX>
32. Vázquez AS. Ética. Rio de Janeiro: Civilização Brasileira; 2001.
33. Engelmann W, Pulz RL. As nanotecnologias no panorama regulatório: entre a ausência de regulação estatal específica e a necessidade de harmonização regulatória não estatal. *Araucária* [Internet]. 2015 [acesso 4 jan 2023];17(33):151-81. Disponível: <https://bit.ly/3XjZmz1>
34. Organização das Nações Unidas. Declaração Universal dos Direitos Humanos [Internet]. Paris: ONU; 1948 [acesso 4 jan 2023]. Disponível: <https://bit.ly/3XreTfW>
35. Kant I. Fundamentação da metafísica dos costumes. Lisboa: Edições 70; 2007.
36. Jonas H. O princípio da responsabilidade. Rio de Janeiro: PUC-Rio; 2006.
37. Ferreira AP, Sant'Anna LS. A Nanotecnologia e a questão da sua regulação no Brasil: impactos à saúde e ao ambiente. *Rev Uniandrade*. 2015 [acesso 4 jan 2023];16(3):119-28. Disponível: <https://bit.ly/3SFVNkU>

Pedro Borges de Souza – Mestre – pebsoza@gmail.com

 0000-0003-4227-5865

Daniela Fernandes Ramos – Doutora – daniferamos@gmail.com

 0000-0001-6888-9553

Paulo Gilberto Gubert – Doutor – gilbertogubert@gmail.com

 0000-0002-6443-4479

Enir Cigognini – Doutor – filoenir@gmail.com

 0000-0002-0836-0778

Fabian Teixeira Primo – Doutor – fabian.primo@ucpel.edu.br

 0000-0002-2946-4920

Correspondência

Pedro Borges de Souza – Universidade Federal de Santa Catarina. Centro de Ciências Biológicas. Rua João Pio Duarte Silva, 241, sala 201, bloco F, Córrego Grande CEP 88037-000. Florianópolis/SC, Brasil.

Participação dos autores

Pedro Borges de Souza realizou a pesquisa bibliográfica e foi o principal responsável pela escrita e revisão do artigo. Daniela Fernandes Ramos, Paulo Gilberto Gubert e Enir Cigognini realizaram a revisão crítica do artigo conforme suas expertises. Fabian Teixeira Primo delimitou o tema, auxiliou na análise do material e realizou uma revisão crítica da pesquisa. Todos os autores contribuíram com a redação do artigo.

Recebido: 9.7.2021

Revisado: 19.8.2022

Aprovado: 4.1.2023