

Novas Tecnologias na Genética Humana:

Avanços e Impactos para a Saúde

Maria Celeste Emerick
Karla Bernardo Mattoso Montenegro
Wim Degrave

2007

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial desta obra desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
Tiragem 1ª edição: 2.100 exemplares

Distribuição e informações:

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ

Projeto Ghente/GESTEC-NIT/Vice-Presidência de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico

Av. Brasil, 4365 – Castelo Mourisco – Salas. 01,03 e 06 – Manguinhos

Rio de Janeiro – RJ – CEP: 21040-360 – Tel: (21) 38851721/1731/163-3

Email: ghente@ghente.org - Home page: <http://www.ghente.org>

Administrador e Webmaster Projeto Ghente – Leonardo Silva Leite

Novas Tecnologias na Genética Humana: Avanços e Impactos para a Saúde

Organização: Maria Celeste Emerick, Karla Bernardo Mattoso Montenegro e Wim Degraeve

Edição: Karla Bernardo Mattoso Montenegro

Colaboração: Leonardo Silva Leite e Marcos Lins Langenbach

Projeto Gráfico: Capa: Adriana Montenegro. Desenho e pintura, com apropriação de “O homem vitruviano”, Leonardo da Vinci.

Diagramação: Antonielle Nunes e Impressão: Edil Artes Gráficas

Seminário: Células-Tronco: Possibilidades, riscos e limites no campo das terapias no Brasil (Maio de 2006)

Realização: Projeto Ghente/GESTEC-NIT/FIOCRUZ

Apoio: DECIT e CESUPA

Comissão Organizadora: Eliane Moreira (CESUPA), Karla Bernardo M. Montenegro (FIOCRUZ), Leonardo Leite (FIOCRUZ), Marlene Braz (IFF), Maria Celeste Emerick (FIOCRUZ), Maria Helena Lino (FIOCRUZ), Wim Degraeve (FIOCRUZ)

Seminário: Novas Tecnologias da Genética Humana: Avanços e Impactos para Saúde (Março de 2007)

Realização: Projeto Ghente/GESTEC-NIT/FIOCRUZ

Apoio: DECIT e OPAS

Comissão Organizadora: Karla Bernardo M. Montenegro (FIOCRUZ), Leonardo Leite (FIOCRUZ), Maria Celeste Emerick (FIOCRUZ), Silvio Valle (FIOCRUZ), Wim Degraeve (FIOCRUZ)

**Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Ciências Biomédicas / ICICT / FIOCRUZ - RJ**

N936 Novas tecnologias na genética humana : avanços e impactos para a saúde / organizadores Maria Celeste Emerick, Karla Bernardo Mattoso Montenegro [e] Wim Degraeve. – Rio de Janeiro : [GESTEC-Nit], 2007. 252 p.

Projeto Ghente/GESTEC-Nit.

1. Genoma humano. 2. Células-Tronco. 3. Farmacogenética. 4. Bioética. 5. Nanobiotecnologia. 6. Terapia gênica. 7. Biotecnologia – Patentes. I. Emerick, Maria Celeste. II. Montenegro, Karla Bernardo Mattoso. III. Degraeve, Wim.

CDD: 611.0181663

Sumário

Apresentação	7
<i>José da Rocha Carvalho</i>	

Apresentação	8
<i>Os Organizadores</i>	

Introdução.....	9
<i>Maria Celeste Emerick, Karla Bernardo Mattoso Montenegro, Wim Degrave</i>	

Sobre os Autores	15
-------------------------------	-----------

PARTE I – POLÍTICAS PÚBLICAS BRASILEIRAS

Políticas Públicas em Saúde.....	21
<i>Reinaldo Nery Guimarães</i>	

Construção e Implementação da Política de Biotecnologia Brasileira.....	27
<i>Ismar Ferreira da Costa</i>	

A contribuição da Comissão de Ciência e Tecnologia do Senado para o desenvolvimento da ciência.....	33
<i>Wellington Salgado de Oliveira</i>	

Comissão sobre Acesso e Uso do Genoma Humano.....	37
<i>Angélica Pontes</i>	

Grupo de trabalho sobre a utilização de células-tronco com fins de pesquisa e terapia.....	39
<i>Renata Miranda Parca</i>	

Debate	41
---------------------	-----------

PARTE II – GENÉTICA E AS NOVAS TECNOLOGIAS EM DEBATE

I – CÉLULAS-TRONCO: TERAPIAS CELULARES	49
---	-----------

Células-tronco: memória, pesquisa e tecnologia.....	51
<i>Antônio Carlos Campos de Carvalho e Cristiane del Corso</i>	

Perspectivas de aplicações da Terapia Celular na Bahia	61
<i>Ricardo dos Santos Ribeiro e Milena Botelho Pereira Soares</i>	
Aplicação de células-tronco em cardiopatias	65
<i>Hans Dohmann</i>	
Debate	73
2 – TERAPIA GÊNICA EM DOENÇAS GENÉTICAS E DEGENERATIVAS	79
Doenças Genéticas: Desafio para o SUS	81
<i>Juan Llerena Jr.</i>	
Terapia Gênica: Onde estamos e para onde iremos: Esperança ou Ilusão? ...	87
<i>Melissa Gava</i>	
Terapia Gênica para Isquemia de Membros	91
<i>Sang Won Han</i>	
Debate	97
3 – FARMACOGENÉTICA: AVANÇOS E DESAFIOS	101
Farmacogenômica: Novas Tecnologias	103
<i>Wim Degraeve</i>	
Exemplos de relevância clínica na Farmacogenética	105
<i>Rita Estrela</i>	
Terapia de Reposição Enzimática: Passado, Presente e Futuro	109
<i>Rogério Vivaldi</i>	
Debate	117
4 – NANOBIOTECNOLOGIA	119
Nanotecnologia, uma introdução	121
<i>Paulo Martins</i>	
Desenvolvimento recente da Nanotecnologia no Brasil: Reflexões sobre a política de riscos e impactos ambientais, sociais, e econômicos em Nanobiotecnologia	125
<i>Paulo Martins</i>	
Balanco da Participação Brasileira nas pesquisas em Nano(bio)tecnologia	131
<i>Nelson Eduardo Duran Caballero</i>	
Recall de Genes e Nanogenes?	147
<i>Silvio Valle</i>	

Debate	149
--------------	-----

PARTE III – BIOÉTICA: GENÉTICA E OS NOVOS DESAFIOS EM DEBATE

Pesquisas com células-tronco embrionárias: o diálogo necessário em busca de um entendimento entre cidadãos.....	161
<i>Sergio Rego</i>	

Células-Tronco: A Tecnologia do Sangue do Cordão Umbilical: Algum Conflito Bioético?	169
<i>Marlene Braz</i>	

Bioética e Ciência: Os Limites da Manipulação da Vida Humana.....	177
<i>Volnei Garrafa</i>	

Conhecimento das Informações Genéticas: Benefícios e Riscos Individuais	183
<i>Marlene Braz</i>	

Debate	189
--------------	-----

PARTE IV – REGULAMENTAÇÃO DAS NOVAS TECNOLOGIAS

Regulamentação das Pesquisas com células-tronco no Brasil.....	195
<i>Maria Cláudia Crespo Brauner</i>	

Controlar a ciência no Estado Democrático de Direito.....	203
<i>Sueli Dallari</i>	

A cobertura midiática sobre a aprovação das pesquisas com células-tronco embrionárias	209
<i>Karla Bernardo Mattoso Montenegro</i>	

Atribuições da Vigilância Sanitária no controle das pesquisas e terapias com células-tronco	213
<i>Renata Miranda Parca</i>	

PARTE V – PROTEÇÃO LEGAL DAS NOVAS TECNOLOGIAS

Tecnologia, inovação e proteção legal do conhecimento científico e tecnológico	217
<i>Maria Celeste Emerick</i>	

Patenteamento das novas tecnologias	225
<i>Ana Cristina Muller</i>	
O uso da informação tecnológica no desenvolvimento e patenteamento de biotecnologia	235
<i>Alex Todorov</i>	
Patente de genes humanos e a tutela dos interesses difusos	245
<i>Adriana Diaféria</i>	

Apresentação

Sem ter participado diretamente desse esforço, torna-se quase impossível julgar as dificuldades enfrentadas pela equipe do Projeto Ghente na programação dos seminários e, especialmente, na edição dos debates travados após as exposições dos especialistas convidados. Convidado a perpetrar esta Apresentação das “Novas tecnologias na genética humana: perspectivas e impactos na saúde”, trilhei o caminho mais cômodo e avancei pela porta larga do elogio do produto final: o texto é muito bom.

A obra é o resultado de dois eventos realizados em maio 2006 e em abril 2007. Diante da ameaça de ter que enveredar pela porta estreita da análise em profundidade de uma temática, tão diversa e tão atual quanto essa, entendi que o melhor seria dar a palavra aos próprios Organizadores. Desafiei-os a uma auto Apresentação que eles imediatamente repudiaram alegando que não queriam ser acusados de vitupério pelo elogio em boca própria.

Finalmente, consegui convencê-los de que num terreno em que são feitas tantas afirmações fundadas apenas em meras suposições, a palavra que vale é a de quem teve participação ativa na consolidação dos debates que se seguiram às apresentações dos especialistas. Só quem já participou de esforço semelhante é capaz de julgar o que isso representa. São horas de leitura flutuante de registros das intervenções, seguida de um trabalho nobre de identificar os pontos focais e, então, reproduzir as conclusões provisórias. Até a redação final.

Esse trabalho está brilhantemente apresentado a seguir. Só posso me congratular com os Organizadores e sentir a satisfação de ter obtido deles o texto que segue, escrito com sobriedade e competência.

Parabéns,

José da Rocha Carvalheiro
Vice-presidente de pesquisa e desenvolvimento tecnológico da Fiocruz
Presidente da Associação Brasileira de Pós-graduação em Saúde
Coletiva (ABRASCO)

Apresentação

O Projeto Ghente - Estudos Sociais, Éticos e Jurídicos sobre Genomas na área da Saúde - desde a sua criação, em 2001, é coordenado pela FIOCRUZ e surgiu para responder a demandas relacionadas às respostas éticas e jurídicas sobre as conseqüências das novas tecnologias relacionadas ao Acesso e Uso do Genoma Humano.

Os pedidos de Notas Técnicas, Pareceres e estudos ligados a Reprodução Humana Assistida, Clonagem, Células-tronco, entre outros assuntos, fizeram com que o Projeto Ghente fosse desenvolvido, com a força de uma equipe multidisciplinar, com especialistas de diferentes instituições de pesquisa, ensino, organizações governamentais e representantes da sociedade organizada.

Seis anos se passaram e muito foi produzido. A organização de Oficinas de Trabalho resultou em documentos que subsidiaram o executivo e o legislativo na formulação de Políticas Públicas em Saúde; O site do Projeto Ghente (www.ghente.org) e da Lista de discussão Ghente-l levou ao grande público as inovações e as discussões sobre os temas que envolvem o acesso e uso do genoma humano através de textos de fácil leitura e espaço privilegiado para a troca de informações (interatividade). As publicações editadas contribuem permanentemente para que o conhecimento se multiplique pelas bibliotecas brasileiras.

Vivemos um salto tecnológico nesta área. O governo Federal anunciou linhas de financiamento para pesquisas na área da biotecnologia e após a aprovação da Lei nº11.105/2005, a chamada “Lei de Biossegurança” passou a concentrar investimento nas pesquisas envolvendo células-tronco adultas e embrionárias. Apesar do grande potencial para a cura de doenças, ainda não se pode falar de um produto pronto, acabado. O que temos são pesquisas promissoras, que devem continuar recebendo o incentivo de todos os setores da sociedade mas que também precisam ser acompanhadas de perto, para assegurar que o avanço da ciência não perderá de vista o controle e o rigor necessário para garantir a dignidade humana durante as pesquisas e experimentos.

O Projeto Ghente através deste livro, se insere como uma das vozes brasileiras na disseminação de informações relevantes acerca dos temas que cada vez mais influenciarão a área da biotecnologia. Todos os 29 pesquisadores que integram esta publicação compartilham o entusiasmo e a esperança de que em um futuro próximo, o resultado das pesquisas nesta área cheguem ao Sistema Único de Saúde e estejam ao alcance de todos.

Os Organizadores

Introdução

Muitos autores classificam o século XXI como o século das ciências biológicas. Outros são mais específicos, e denominam como o século da **convergência tecnológica, o agrupamento da ciência e da tecnologia**, tendência que vai fazer diferença na **qualidade de vida** da sociedade no futuro próximo.

A partir da intercessão de ciências como biologia, química, física, tecnologia da informação, nanotecnologia, biotecnologia e genética, abre-se a possibilidade de não só destrinchar a herança genética de um indivíduo, como também de usá-la **a favor da saúde humana**.

Aliada à esperança de cura de doenças e disfunções até então causadoras de grandes males à humanidade, o avanço científico que traz a possibilidade de **inovações tecnológicas** na área da saúde traz também **preocupações** sobre a sua utilização no ser humano.

A aplicação das novas tecnologias não pode representar prejuízos físicos nem sociais para o homem. É dever da sociedade, das instituições de pesquisa e dos órgãos governamentais e não governamentais analisarem as **conseqüências e os limites do uso das novas tecnologias**, já que a história comprova que os avanços científicos sempre estão à frente do estudo e da análise dos seus riscos para saúde humana.

O objetivo deste livro, organizado no âmbito do Projeto Ghente, é apresentar um **panorama sobre as pesquisas na área da genética humana, em particular às relacionadas a células-tronco, terapia gênica, farmacogenética e nanobiotecnologia** e propor **reflexões sobre as conseqüências deste avanço através da análise dos aspectos éticos, sociais e jurídicos**. Os textos são seguidos de debate entre gestores, pesquisadores e a sociedade. Tanto as palestras quanto os debates estão focados na apresentação e discussão dos **benefícios e riscos da aplicação destas tecnologias e sua capacidade inovadora na geração de produtos e serviços acessíveis para a população**.

Reunimos textos que traduzem o conhecimento adquirido por pesquisadores que se dedicam à área das novas tecnologias da genética humana, seja no campo da pesquisa básica, aplicada ou na avaliação ética e jurídica deste campo e a experiência de alguns gestores de órgãos do executivo.

Os textos contidos neste livro são reproduções de palestras e debates ocorridos nos seminários: **“Células-tronco: possibilidades, riscos e limites no campo das terapias no Brasil”** de maio de 2006 e **“Novas Tecnologias da genética Humana: Avanços e Impactos para Saúde”**, de março de 2007, realizados pelo Projeto Ghente, além de textos complementares, feitos por colaboradores que muito vem contribuindo para o avanço das discussões no âmbito do Projeto Ghente.

Na **Parte I**, “**Políticas Públicas Brasileiras: Contexto atual e perspectivas**” reunimos testemunhos de algumas iniciativas do governo na tarefa de implantar políticas públicas que melhorem as condições de saúde da população. O médico e Vice-Presidente de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico da Fiocruz até abril de 2007, **Reinaldo Nery Guimarães**, atual Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, fala sobre a “**iniciativa generosa do SUS**”, destacando que os três pilares do Sistema Único de Saúde: universalidade, equidade e integralidade são a prova de que este sistema tem na sua concepção uma proposta contra-hegemônica ao pensamento das políticas públicas existentes no mundo nas décadas de 80 e 90. Guimarães explica a importância da harmonização entre a política social e a política econômica contida no SUS como forma de sustentação deste sistema. **Ismar Ferreira da Costa**, atual Coordenador do Fórum de Biotecnologia do MDIC explica como foi construída a **política de biotecnologia brasileira**, cujo objetivo principal é transformar conhecimento em produtos e processos biotecnológicos inovadores e competitivos, com responsabilidade ambiental e para o benefício de todos. O senador **Wellington Salgado de Oliveira**, presidente da Comissão de Ciência, Tecnologia, Inovação, Comunicação e Informática (CCT) do Senado Federal, sublinhou em seu texto os principais obstáculos a serem superados para que o Brasil alcance **maturidade técnico-científica** e explicou como a recém criada **Comissão no Senado Federal** pode ser uma das interlocutoras das organizações do setor da biotecnologia, com a finalidade de debater, prospectar caminhos, e atuar em conjunto na construção das soluções.

Convidamos **Angélica Pontes** e **Renata Parca** para escreverem sobre duas Comissões nas quais o Projeto Ghente tem participação e que muito vem contribuindo para o debate na área das novas tecnologias da genética humana. Pontes coordenou nos últimos anos a **Comissão de Acesso e Uso do Genoma Humano do Ministério da Saúde**, que durante o ano de 2006 dentre outros assuntos, fez reuniões com especialistas na área da farmacogenética, nanobiotecnologia, reprodução humana assistida que geraram documentos e notas técnicas que subsidiaram o Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde. **Parca** é coordenadora do Grupo de trabalho, liderado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que atua na discussão sobre a **regulamentação** envolvendo a utilização de **células-tronco embrionárias** em pesquisa no Brasil. Em seu texto, fez um balanço do processo de trabalho durante as reuniões deste Grupo que resultará em proposta para regulamentação do artigo 5º da Lei 11.105/2005, que deve ser apresentado em forma de Consulta Pública no segundo semestre de 2007.

Na **Parte II**, o livro apresenta experiências concretas do uso das novas tecnologias em modelos animais e em humanos. O **capítulo 1, Células-Tronco**, foi organizado a partir das palestras da manhã de 18 de maio de 2006, no Seminário “**Células-Tronco: possibilidades, riscos e limites no campo das terapias no Brasil**”. **Antônio Carlos Campos de Carvalho**, pesquisador da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), e **Cristiane del Corso**, também pesquisadora da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), introduzem o leitor no conceito de **células-tronco**, suas classificações, técnicas, e falam sobre o surgimento da primeira experiência envolvendo células-tronco como ponto de partida para traçar um **panorama completo sobre os mais importantes trabalhos publicados na literatura**, até chegar nos modelos utilizados atualmente no Brasil. **Ricardo Ribeiro dos Santos**, pesquisador do Centro

de Pesquisas Gonçalo Muniz, FIOCRUZ/Bahia e **Milena Botelho Pereira Soares**, da mesma instituição, falam sobre a **experiência brasileira** no uso de **células-tronco adultas para transplante de medula**. Santos e Botelho falam também sobre o uso de células-tronco adultas no **tratamento de fígado e doença de Chagas**. **Hans Dohmann**, do Hospital Pró Cardíaco, descreve a experiência brasileira pioneira na terapia com **células-tronco retiradas da medula óssea em pacientes com insuficiência cardíaca**. Dohmann fala sobre o trabalho clínico de terapia com **células-tronco adultas em pacientes com infarto agudo do miocárdio**.

O **capítulo 2, Terapia Gênica em doenças genéticas e degenerativas**, organizado a partir das palestras da tarde do dia 22 de março de 2007, no Seminário: "Novas Tecnologias da Genética Humana: Avanços e impactos para Saúde" reúne relatos de experiências reais em pacientes que hoje já desfrutam de uma melhor qualidade de vida após tratamento com terapia gênica. **Juan Llerena**, pesquisador do Instituto Fernandes Figueira (IFF), apresenta dados sobre o **tratamento de crianças com doenças genéticas** no IFF e como a Terapia de Reposição Enzimática está fazendo efeito na melhora da qualidade de vida dos pacientes. Llerena destaca também a importância da **sociedade civil organizada**, na forma de associações e grupos temáticos, para garantia dos **direitos à saúde**. **Melissa Gava Armelini**, pesquisadora da Universidade de São Paulo (USP), introduz o leitor nos conceitos, protocolos e estratégias de Terapia Gênica. Gava apresentou também a pesquisa desenvolvida na USP com terapia gênica com **Adenovírus associado para tratamento da síndrome Xeroderma Pigmentosum**. **Sang Won Han**, pesquisador da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), apresenta pesquisa, já em fase clínica, de terapia gênica aplicada à **isquemia crônica crítica de membros**, realizada no Centro Interdisciplinar de Terapia Gênica da UNIFESP.

O **Capítulo 3, Farmacogenética**, organizado a partir das palestras da manhã do dia 22 de março de 2007, no Seminário: "Novas Tecnologias da Genética Humana: Avanços e impactos para Saúde" apresenta o trabalho da iniciativa pública e da iniciativa privada nesta área. **Wim Degrave**, co-coordenador do Projeto Ghente e coordenador de Fomento e Infra-estrutura na Vice-Presidência de Pesquisa e de Desenvolvimento Tecnológico da Fiocruz faz uma **introdução** ao assunto, situando o leitor na **importância do estudo das variações genéticas de cada indivíduo para entender os mecanismos de resposta individual aos medicamentos**. **Rita Estrela**, pesquisadora do Instituto Nacional do Câncer (INCa) e da Rede Nacional de Farmacogenética (Refargen), destaca que a **variabilidade interindividual na resposta aos fármacos** é atualmente o maior problema na prática clínica e no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos, mas apesar desta forte demanda, são poucos os pacientes que são submetidos a **testes genéticos** antes da prescrição e administração de fármacos. **Rogério Vivaldi**, da empresa Genzyme, fala sobre sua experiência com a **Doença de Gaucher e com a Terapia de Reposição Enzimática**. Vivaldi aponta perspectivas para o futuro das pesquisas nestas áreas.

O **capítulo 4, Nanobiotecnologia**, organizado a partir das palestras da manhã do dia 23 de março de 2007, no Seminário: "Novas Tecnologias da Genética Humana: Avanços e impactos para Saúde" apresenta o **atual estágio das pesquisas nesta área e o desenvolvimento de produtos inovadores no Brasil e no exterior**. Esta nova tecnologia envolve aspectos da combinação de pesquisas na área da nanotecnologia e biomedicina, que quando aplicadas às ciências da vida é chamada de

nanobiotecnologia. O primeiro texto é uma **introdução** de **Paulo Martins**, da Rede de pesquisa Renanosoma, sobre o tema, onde o pesquisador apresenta conceitos, técnicas e a história da nanotecnologia no exterior e no Brasil. Em seguida, **Nelson Durán Cavallero**, da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), faz um **balanço das pesquisas da Rede de Nanobiotecnologia** do CNPq, que está dividida em três áreas: **liberação controlada de fármacos; nanosensores e nanobiomagnéticos**. Com foco nas inovações, Durán cita **projetos brasileiros** e faz um **panorama internacional do desenvolvimento da nanobiotecnologia no mundo**. **Paulo Martins** retorna com uma análise da nanotecnologia sob a ótica das ciências humanas. **Prevenção de riscos à saúde e ao meio ambiente, toxicologia dos materiais e biossegurança** são pontos-chave da sua segunda reflexão. **Silvio Valle**, pesquisador da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) convida o leitor a refletir sobre a **ausência de política de análise de riscos na área da nanotecnologia no Brasil**. Para destacar a importância deste tema, pergunta no título de seu texto: “Recall de genes?”.

A **Parte III** é dedicada à **reflexão Bioética do emprego das Novas Tecnologias no ser humano**. Os textos são originários de palestras ocorridas no Seminário “Células-tronco: possibilidades, riscos e limites no campo das terapias no Brasil” e “Novas Tecnologias da Genética Humana: Avanços e impactos para Saúde” de 2006 e 2007 respectivamente. **Sérgio Rego**, Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da ENSP/Fiocruz **introduz o leitor nos conceitos relacionados ao campo da Bioética** e desfaz falsos entendimentos na área científica. Rego aponta que o fato de uma pesquisa ser **científica e metodologicamente correta não implica que ela seja eticamente aceitável**. Sérgio fala ainda sobre a **história da Bioética** e sua relação com a **ética em pesquisa** assim como apresenta dados de sua regulamentação no Brasil. **Marlene Braz**, pesquisadora do Instituto Fernandes Figueira (IFF) e da Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP) analisa dois temas: **Os Bancos de Células-Tronco de Cordão Umbilical brasileiros e os Testes Preditivos**. No primeiro, Braz traz o **questionamento ético** da existência de bancos privados de congelamento de sangue de cordão umbilical em função da **propaganda enganosa** que estes praticam. No segundo, Marlene defende que os testes, pesquisas e terapias que envolvem **informação genética** devem vir acompanhados permanentemente da análise ética, de tal modo que toda investigação, aplicação e estratégia no campo da genética estejam assessoradas por uma instância capaz de **assegurar a autonomia e o esclarecimento do sujeito da pesquisa**. **Volnei Garrafa**, Coordenador da Cátedra UNESCO de Bioética da Universidade de Brasília (Unb) apresenta reflexão acerca do **“limite” ou “controle”** necessário sobre os atos dos que lidam com a **manipulação da vida**. Garrafa defende o **avanço responsável da ciência**, na busca da **equidade no tratamento dos sujeitos sociais**.

Na **parte IV**, organizada a partir das palestras da tarde do dia 18 de maio de 2006 no Seminário “Células-tronco: possibilidades, riscos e limites no campo das terapias no Brasil” trata dos **aspectos jurídicos que envolvem as Novas Tecnologias**. As reflexões apontam para **insuficiência de leis e regulamentos no Brasil** no que se refere ao Acesso e Uso do Material Genético Humano. **Maria Cláudia Crespo Brauner**, pesquisadora da Universidade de Caxias do Sul, (UCS) comenta e analisa a **forma como se deu a regulação das pesquisas com células-tronco** (Lei 11.105/2005), assim como analisa o **decreto 5591**, que foi elaborado para regulamentar a Lei de Biossegurança, mas prioritariamente teve a finalidade de reunir

condições para viabilizar e operacionalizar o trabalho dos cientistas brasileiros com as células-tronco embrionárias. **Brauner** alerta ainda para a **ausência de Leis** que regulamentem a prática da **Reprodução Humana Assistida**, embora não faltem projetos de lei sobre o tema. Esta ausência faz com que todo **material biológico**: óvulos, espermatozoides e embriões que estão nas clínicas de reprodução assistida não sejam controlados, **não havendo fiscalização e estatística**.

A pesquisadora **Sueli Dallari**, da Universidade de São Paulo (USP) propõe reflexão sobre o **papel do direito no controle da ciência**. **Dallari** coloca que apenas a **participação popular** pode legitimar as decisões da justiça, já que esta deve representar o ideal de justiça da sociedade. Para **Dallari**, no que se refere às pesquisas com células-tronco embrionárias, a **participação social** ainda não ocorreu e este é um requisito do Estado Democrático de Direito. **Dallari** defende que a regulamentação das pesquisas com **células-tronco embrionárias** deve ser discutida em todos os **espaços públicos**, não se limitando à página da ANVISA na internet: deve ser colocada na televisão, no rádio, e em todos os **veículos de comunicação de massa**, caso contrário estaríamos “fazendo de conta” que vivemos em um estado de Direito. Em seguida, **Karla Bernardo M. Montenegro**, jornalista e integrante do Projeto Ghente faz comentário sobre a **cobertura da grande imprensa no episódio da aprovação das pesquisas com células-tronco embrionárias** no âmbito da negociação da Lei de Biossegurança. **Montenegro** alerta para necessidade da cobrança de **posturas éticas no jornalismo**, em particular no jornalismo científico que muitas vezes deixa escapar a **informação fundamentada em diferentes pontos de vista (contrapontos) em favor da informação parcial, denunciante, sensacionalista e alarmista sobre a ciência**.

Renata Parca, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, (ANVISA) fala sobre a função da vigilância sanitária na **diminuição e eliminação dos riscos intrínsecos** a todo processo que envolve a utilização das células-tronco embrionárias, bem como a monitoração dos possíveis eventos adversos advindos do seu uso. **Parca** destaca a criação do **cadastro dos embriões** que foram produzidos pelas **clínicas de fertilização *in vitro*** e que estão congelados nas clínicas de Reprodução Assistida e explica como ocorreu a elaboração da Regulação da Diretoria Colegiada (RDC) do único procedimento terapêutico reconhecido no Brasil até o momento que utiliza células-tronco adultas, o **transplante de células-tronco hematopoéticas**.

Na **Parte V, Proteção legal das Novas Tecnologias**, organizada a partir das palestras da tarde do dia 23 de março de 2007, no Seminário: “Novas Tecnologias da Genética Humana: Avanços e impactos para Saúde” especialistas em Propriedade Industrial avaliam os desafios da proteção das novas tecnologias na área da Saúde. **Maria Celeste Emerick**, Coordenadora de Gestão Tecnológica da Fiocruz e Coordenadora Geral do Projeto Ghente introduz o tema da **proteção ao conhecimento gerado pelas novas tecnologias** contextualizando questões associadas à apropriação do conhecimento técnico para fins utilitários. **Emerick** destaca que o impacto da **onda de inovações** associadas às técnicas digitais alterou as formas de interação entre cientistas, empresários, políticos, fornecedores e revelou **novos desafios** para as organizações técnico-produtivas. Segundo **Emerick**, a competência para a incorporação dos mecanismos de **propriedade intelectual, de transferência de tecnologia e de interação com a indústria** está na ordem do dia.

Ana Cristina Muller, diretora do escritório de Propriedade Industrial Carmi-natti analisa a política de propriedade intelectual e transferência de tecnologia com

relação à **proteção com patentes para área biotecnológica**. Muller explica o conceito de **plataforma tecnológica** e a sua importância para o incremento da **inovação**; discorre sobre o papel das **empresas de capital de risco** e sobre os **prós e contra do Sistema de Patentes**. Muller fala também do aumento significativo do depósito de **patentes na área da Nanotecnologia** e os obstáculos para o exame de um patente nesta área. Em seguida, **Alex Todorov**, Pesquisador do Centro de Divulgação, Documentação e Informação Tecnológica do INPI fala sobre o **uso da informação tecnológica no patenteamento e desenvolvimento da biotecnologia**. **Todorov** destaca que as **informações geradas pelo Sistema de Patentes** constituem um bem e uma ferramenta valiosa para o **desenvolvimento tecnológico**. **Todorov** explica como o pesquisador pode (e deve) se **apropriar** deste conhecimento que está disponível no Centro de documentação e Informação Tecnológica do INPI (CEDIN). **Adriana Diaféria**, diretora do departamento de Economia da Saúde na Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos no Ministério da Saúde destaca em seu texto a necessidade de **estruturação de políticas** no Brasil que mudem o modelo de desenvolvimento atual, incorporando a **inovação** como eixo central, com foco de estímulo para formação de um ambiente competitivo para a **bioindústria brasileira**, mas **alerta**, porém, para a questão da **apropriação do material genético humano** e sua relação com o princípio da dignidade da pessoa humana, que é o princípio máximo de proteção dos direitos individuais e que deve ser prioritário.

Neste livro, cada capítulo é seguido de **Debate**. Trata-se do registro da **participação** (feita através de perguntas e explanações) do **público** presente aos Seminários: “Células-Tronco: possibilidades, riscos e limites no campo das terapias no Brasil”, e “Novas Tecnologias da Genética Humana: Avanços e Impactos para Saúde” ou via **internet** (os dois Seminários foram transmitidos ao vivo pela internet, através da Rede Fiocruz). Os assuntos elencados durante os debates foram separados em tópicos e vem acompanhados do **comentário do especialista**. É uma excelente oportunidade do leitor diversificar os conhecimentos sobre os temas aqui apresentados.

Gostaríamos de **agradecer** à **FIOCRUZ** pelo apoio institucional, à **Vice-presidência de pesquisa e desenvolvimento tecnológico**, pelo incentivo e o apoio permanente, e a toda **equipe da Coordenação de Gestão Tecnológica e Inovação da Fundação Oswaldo Cruz (GESTEC-NIT)**, que sempre participou das ações do Projeto Ghente e contribuiu, cada um na sua especialidade, do **crescimento** da qualidade do trabalho desta rede de pensadores. Agradecemos também aos **conselheiros** do Projeto Ghente, sempre atuantes nas diferentes demandas que recebemos, e agradecemos o **interesse do Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde**, que desde a criação deste Projeto **acreditou no potencial** de articulação da equipe multidisciplinar do Ghente e finalmente à **Organização Panamericana de Saúde**, pelo apoio ao evento e a publicação deste livro.

Com esta publicação esperamos contribuir para a urgente reflexão na área do **Acesso e Uso do Material Genético Humano no Brasil**.

Maria Celeste Emerick,
Karla Bernardo Mattoso Montenegro
e Wim Degraeve
Organizadores

Sobre os autores

Adriana Diaféria

Doutora e Mestre em Direito, Especialista em Direito Ambiental, Especialista em Biossegurança, Professora de Direito no Curso de Pós-Graduação Latu Sensu da PUC-SP. Ex-Coordenadora da Área de Biotecnologia, Fármacos e Medicamentos na Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial. Diretora do Departamento de Economia da Saúde na Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos no Ministério da Saúde. - Brasília -

Alex Garcia Todorov

Biólogo, Doutor em Biologia, Pesquisador do Centro de Divulgação, Documentação e Informação Tecnológica (CEDIN) do Instituto Nacional da Propriedade Intelectual. - Rio de Janeiro -

Angélica Rogério de Miranda Pontes

Bióloga, Mestre em Ciências da Saúde, Assessora técnica do Departamento de Ciência e Tecnologia, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, no Ministério da Saúde. - Brasília -

Ana Cristina Muller

Engenheira química, Doutora em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos, Agente de Propriedade Industrial da empresa Carminatti e Schulz Propriedade Industrial. - Rio de Janeiro -

Antônio Carlos Campos de Carvalho

Médico, Doutor em Fisiologia e Biofísica, Professor Titular do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro e Professor Titular (tempo parcial) do Albert Einstein College of Medicine em Nova York, EUA. Atualmente é Coordenador de Ensino e Pesquisa do Instituto Nacional de Cardiologia e Coordenador Nacional do Estudo de Terapias Celulares em Cardiopatias. Membro da Academia Brasileira de Ciências, da Academia de Ciências dos Países em Desenvolvimento (TWAS) e do Conselho Diretor da International Union of Physiological Sciences. - Rio de Janeiro -

Hans Dohmann

Médico, Doutor em medicina, especialista em Cardiologia, Diretor Técnico do Centro de Ensino e Pesquisa do Hospital Pró Cardíaco. - Rio de Janeiro -

Cristiane Del Corso

Doutora em Ciências, Professora Adjunta do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro. - Rio de Janeiro -

Ismar Ferreira da Costa

Doutor em Engenharia, Professor da Fundação Getúlio Vargas/Núcleo Brasília, no MBA Administração Estratégica de Sistemas de Informação, Assessor do Secretário do Desenvolvimento da Produção / MDIC e Coordenador do Fórum de Competitividade de Biotecnologia. - Brasília -

Juan C. Llerena Jr.

PhD Médico - geneticista do Instituto Fernandes Figueira – FIOCRUZ, Coordenador do Departamento de Genética Médica do Instituto Fernandes Figueira, Conselheiro do Projeto Ghente. - Rio de Janeiro -

Karla Bernardo Mattoso Montenegro

Jornalista, especialista em Comunicação e Saúde - ICICT, Assessora de Comunicação e Marketing GESTEC-NIT/ FIOCRUZ, Jornalista do Projeto Ghente. - Rio de Janeiro -

Maria Celeste Emerick

Socióloga, Mestre em Saúde Pública, Coordenadora de Gestão Tecnológica e Inovação da Fundação Oswaldo Cruz, Coordenadora Geral do Projeto Ghente. - Rio de Janeiro -

Maria Cláudia Crespo Brauner

Doutora em Direito, Professora de Biodireito na Universidade de Caxias do sul - UCS, Presidente da Associação de Direito, Bioética e Solidariedade - ADiBiS, Pesquisadora do CNPq. Conselheira do Projeto Ghente. - Rio Grande do Sul -

Marlene Braz

Doutora em Ciências, Presidente da Sociedade de Bioética do Estado do Rio de Janeiro, Pesquisadora em Bioética do Instituto Fernandes Figueira e da Escola Nacional de Saúde Pública/FIOCRUZ. Conselheira do Projeto Ghente. Coordenadora do CEP/FIOCRUZ. - Rio de Janeiro -

Melissa Gava Armellini

Doutora em Ciências Biológicas (Microbiologia), Universidade de São Paulo, Pesquisadora do Departamento de Microbiologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo. - São Paulo -

Milena Botelho Pereira Soares

Bióloga e Imunologista, Doutora em ciências biológicas, Pesquisadora Associada do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, FIOCRUZ/BA e do Instituto de Terapia Celular da Bahia e 1º Secretário da Associação Brasileira de Terapia Celular. - Bahia -

Nelson Eduardo Durán Caballero

Ph.D. University of Porto Rico-USA, Professor Titular: Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas-SP, Gestor do Núcleo de Ciências Ambientais, Universidade de Mogi das Cruzes. - São Paulo -

Paulo Roberto Martins

Sociólogo, Doutor em Ciências Sociais, Pesquisador do Instituto de Pesquisas Tecnológicas Coordenador da Rede Brasileira de Pesquisa em Nanotecnologia, Sociedade e Meio Ambiente, Presidente do Sindicato dos Sociólogos do Estado de São Paulo – SINSESP Representante no Brasil de Sociólogos Sem Fronteiras. - São Paulo -

Ricardo Ribeiro dos Santos

Médico, Doutor em Clínica Médica, pesquisador titular da Fundação Oswaldo Cruz/Bahia e coordenador científico do Hospital São Rafael - Monte Tabor Centro Ítalo Brasileiro de Promoção. Sanitária. - Bahia -

Renata Parca

Bióloga, Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). - Brasília -

Reinaldo Felipe Nery Guimarães

Médico, Mestre em Medicina Social, Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde. Foi Diretor do Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde e Vice-Presidente de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico da Fiocruz - Distrito Federal. - Brasília -

Rita Estrela

Farmacêutica, Mestre em química biológica, Assistente de Pesquisa da CPQ-INCA e Professora Substituta de Toxicologia da Faculdade de Medicina - UFF. Membro da Refargen. - Rio de Janeiro -

Rogério Vivaldi

Médico, MD, MBA Vice-presidente sênior e Gerente geral da Genzyme – grupo América Latina, Ex-Diretor da Associação Brasileira de Biotecnologia (ABRABI) Ex-Diretor da Interfarma. Atual Membro do Conselho da Febrifar. - Rio de Janeiro -

Sang Won Han

Doutor em Ciências Biológicas (Bioquímica) Professor Associado do Departamento de Biofísica, Diretor do Centro Interdisciplinar de Terapia Gênica da Universidade Federal de São Paulo. - São Paulo -

Sérgio Rego

Médico, Doutor em Ciências, pesquisador associado da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca/Fiocruz, Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da ENSP/Fiocruz, Conselheiro do Projeto Ghente. - Rio de Janeiro -

Silvio Valle

Médico veterinário -Especializado em Biossegurança e Análise de risco de alimentos geneticamente modificados.,Pesquisador titular e coordenador dos cursos de Biossegurança da FIOCRUZ. Conselheiro do Projeto Ghente. - Rio de Janeiro -

Sueli Gandolfi Dallari

Livre-Docente em Direito Sanitário, Professora Titular da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; Coordenadora Científica do Núcleo de Pesquisas em Direito Sanitário da Universidade de São Paulo. - São Paulo -

Volnei Garrafa

Doutor em Ciências, Professor Titular e Coordenador da Cátedra UNESCO de Bioética da Universidade de Brasília. Editor Chefe da Revista Brasileira de Bioética - RBB. Presidente do Conselho Diretor da Rede Latino-Americana e do Caribe de Bioética da UNESCO - RE-DBIOÉTICA. Vice-Presidente da Sociedad Internacional de Bioética (SIBI), capítulo da América Latina. - Brasília -

Wellington Salgado de Oliveira

Senador pelo Estado de Minas Gerais; Vice-Líder do PMDB, especializado em Administração de Sistemas Educacionais e Doutorando em Educação a Distância pela Universidade Nacional de Educação a Distância – UNED, Madri/Espanha, Presidente da Comissão de Ciência, Tecnologia, Inovação, Comunicação e Informática do Senado. - Brasília -

Wim Degrave

Químico, Doutor em Biologia Molecular, Chefe do Laboratório de Genômica Funcional e Bioinformática do Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular (DBBM), do Instituto Oswaldo Cruz (IOC), Co-Coordenador do Projeto Ghente e Coordenador do Fomento e Infra-estrutura, na Vice-Presidência de Pesquisa e de Desenvolvimento Tecnológico da Fiocruz. -Rio de Janeiro -

PARTE I

POLÍTICAS
PÚBLICAS BRASILEIRAS

Políticas Públicas em Saúde

Reinaldo Guimarães

Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde

Na campanha eleitoral, o presidente Luiz Inácio Lula da Silva disse que o Brasil tinha o melhor sistema de saúde do mundo. Isso causou uma celeuma. Se a frase do presidente fosse confrontada com o dia-a-dia dos pacientes que utilizam o Sistema Único de Saúde (SUS), ela claramente não corresponderia e não corresponde à verdade. Mas, se pensarmos o SUS de outra maneira, isto é, do ponto de vista conceitual ou do ponto de vista como ele foi pensado durante os anos 80 do século passado, eu diria que a frase do presidente decididamente não foi infeliz. Realmente, do ponto de vista de conceito e do ponto de vista de arquitetura, o nosso Sistema Único de Saúde é um dos grandes sistemas públicos de saúde existentes no mundo.

O SUS é de uma complexidade monumental, mas em um exercício de síntese, eu apontaria duas características do Sistema Único de Saúde que lhe conferem esses elementos de qualidade que o presidente se referiu: A primeira delas é a característica da generosidade da proposta do Sistema Único de Saúde. Quando falamos 'equidade, universalidade e integralidade', os três pilares sobre os quais se assenta o nosso sistema de saúde, poderíamos juntar essas três coisas e sintetizá-las em algo que poderia chamar-se de uma imensa generosidade. É uma proposta generosa, é uma proposta civilizatória. Esta é uma grande característica do SUS e que adquire ainda uma importância maior quando analisamos historicamente a trajetória do SUS, o momento em que ele se desenvolveu, que foi, como eu já disse, os anos 80 do século passado, quando todo o pensamento hegemônico sobre políticas sociais e públicas em todo o mundo apontava para outra direção, menos generosa, menos abrangente. Não se pensava em integralidade, em universalidade e equidade.

Portanto, eu diria, de um ponto de vista um pouco mais técnico, que essa generosidade do SUS é uma maneira mais livre de falar do seu caráter contra-hegemônico. O SUS é uma proposta contra-hegemônica ao pensamento das políticas públicas existentes no mundo nas décadas de 80 e 90 do século passado, que muitos analistas dão o nome de políticas neoliberais com centro no Banco Mundial, em organismos multilaterais, etc.

A segunda característica que eu queria mencionar é a de que as políticas públicas normalmente estão referenciadas a dois grandes aspectos da vida do país: Por um lado, temos aquelas políticas públicas que têm referência basicamente econômica. Quando eu falo em política industrial ou mesmo na política agropecuária ou

na política de serviços que o país tem, são políticas públicas em que a referência básica é a econômica, é uma referência de mercado; mercado público e privado, mas é uma referência fundamentalmente econômica.

Tenho outras políticas públicas que têm referência distinta desta. São referências de ordem social. Quando falo numa política de inclusão social ou de educação, estou falando em políticas com referência social básica em que o seu componente econômico é muito pequeno frente à sua perspectiva no campo do social.

A política de saúde, para ser bem entendida – e particularmente o SUS, para ser bem entendido – deve ser analisada de maneira bastante singular como uma política pública que tem dupla referência. A política de saúde é uma política social, quando falo em equidade, integralidade, universalidade, em diminuição do sofrimento humano, em prevenção de doença, aumento da expectativa de vida; esses são componentes sociais da política de saúde. Da mesma forma, posso e devo referenciar a política de saúde a um fortíssimo componente econômico de mercado. É o que os especialistas, em particular um especialista desta Casa, da Escola Nacional de Saúde Pública, o Prof. Carlos Gadelha, há alguns anos atrás nomeou como ‘complexo industrial da saúde’. Esta característica me parece extremamente importante. Esta política pública – e esta política social – deve ser entendida numa dupla referência.

Em seguida, tentarei desenvolver por que é importante olharmos esses dois planos: Quando digo que o SUS tem, na sua referência social, uma proposta generosa, contra-hegemônica, universalista, equitativa, ele precisa, para que se mantenha essa perspectiva, para que se mantenham essas características básicas que vêm desde o seu nascimento, construir ferramentas que garantam a sustentabilidade dessa proposta. A minha hipótese é que a sustentabilidade do SUS não deve ser pensada e construída apenas na sua referência social; tem que ser pensada, também, no capítulo do complexo industrial da saúde. Em outras palavras, quero dizer que, se um equacionamento do complexo industrial da saúde não for realizado adequadamente, isto poderá vir a inviabilizar a generosidade da referência social que o Sistema Único de Saúde possui.

O que é esse complexo industrial da saúde? Compõe-se de fármacos, medicamentos, dispositivo-diagnósticos, vacinas, hemoderivados. O setor econômico que produz isto é o que se chama de complexo industrial da saúde. O que quero dizer-lhes é que, se não houver um olhar adequado dentro do sistema de saúde – não é fora do sistema de saúde, a partir do sistema de saúde – para este complexo, com o tempo, o próprio sistema como um todo poderá tornar-se inviável. Por quê? Hoje em dia, o setor de saúde no Brasil corresponde a cerca de 7% a 8% do Produto Interno Bruto Brasileiro – é parcela significativa do nosso PIB. Estou colocando o setor público de saúde, o setor privado de saúde, público federal, público estadual, público municipal, os gastos com remédios etc. 8% do PIB é muito dinheiro.

O Ministério da Saúde, apenas um componente federal – ficam de fora os componentes estadual, municipal e privado do setor saúde – sozinho gasta cerca de R\$

8 bilhões a R\$ 9 bilhões por ano comprando itens do complexo industrial da saúde. É, por exemplo, quase um bolsa-família. O bolsa-família deve estar, hoje, em R\$ 11 bilhões por ano. O que o Ministério da Saúde compra a cada ano em vacina, remédio, *kit* diagnóstico ou hemoderivados está mais ou menos em R\$ 9 bilhões. Isto sem contar estados, municípios etc.

Mais importante do que esse número coagulado no tempo é que isto vem aumentando de maneira extremamente expressiva. Quer dizer, a cada ano – e isso decorre, em parte, da própria generosidade da proposta do Sistema Único de Saúde, universal, integral, equânime – os gastos com insumos para a saúde vêm aumentando de maneira muito importante. Se não forem construídos mecanismos para fazer com que esse aumento de custo dos insumos essenciais para a saúde contidos no complexo, muito provavelmente em alguns anos os gastos com esse componente econômico da política pública poderão inviabilizar as metas ou os objetivos da proposta do lado social da política.

Portanto, essa questão que estou aqui colocando – que até certo ponto poderia ser chamada de paradoxal, porque um componente essencial da política pode estar inviabilizando outro componente essencial da política – é para ser enfrentada.

Volto ao bolsa-família. Ele é um programa que, apesar de ter dificuldades, como todos os programas governamentais ou da indústria privada – todos têm problema, nada funciona 100% bem – é um programa de inclusão social extremamente importante no país, no meu ponto de vista. Ele se tornou um programa com grau de eficiência bastante bom porque foi uma política construída, com metas, ferramentas, instrumentos, todo um conjunto de propostas que, por vontade política, acabou sendo implementado. Mas digo que a maior parte das compras que o Ministério da Saúde faz para os insumos em saúde, a maior parte da relação entre o Ministério da Saúde e o complexo industrial da saúde não é regulada por políticas que tenham metas, ferramentas, instrumentos etc. É uma relação entre o SUS e o complexo industrial da saúde que se dá, hoje, em sua maior parte, de maneira não devidamente regulamentada, não devidamente regulada por uma política. Então, quando lhes proponho esse suposto paradoxo de um componente da política poder inviabilizar o outro, quero dizer que, para que possamos compatibilizar esses dois pedaços da política da saúde, um passo essencial é que possamos regulamentar essas relações entre o complexo industrial da saúde, que na sua grande maioria está situado no setor privado da economia brasileira – as empresas são privadas, embora em alguns componentes do complexo o setor público tenha uma importância grande, como é o caso de vacinas, por exemplo – e o Sistema Único de Saúde, o gestor federal de saúde, o Ministério da Saúde.

Darei um exemplo concreto dessa falta de estruturação de uma política na relação desses dois componentes: O SUS tem uma tabela que contém o que ele paga ou não. Quando uma pessoa se interna num hospital para fazer uma cirurgia – é um hospital conveniado do SUS ou um hospital próprio do SUS – essa cirurgia é

paga pelo Sistema Único de Saúde. Quando uma pessoa, nessa internação para essa cirurgia, toma remédio etc, os remédios são pagos pelo SUS. Há remédios que não estão na tabela do SUS, não são pagos pelo SUS porque são remédios muito novos ou eventualmente estão entrando no mercado, sob os quais não há uma opinião formada sobre a sua eficácia. Há determinados procedimentos que também não são pagos pelo Sistema Único de Saúde. Exemplo: nos últimos 20 ou 30 anos, talvez a maior explosão tecnológica dentro do campo da saúde tenha sido as tecnologias de imagem, desde o antigo Raio X do Século XIX, começo do Século XX, até o Pet Scan, passando pela ressonância magnética nuclear, pela tomografia computadorizada; são tecnologias que foram se aperfeiçoando. O SUS ainda não paga regularmente o Pet Scan, que é a última palavra. Então, evidentemente que o mercado privado, as indústrias, fazem pressão para incorporar os seus produtos para dentro da tabela do SUS. Este tipo de relacionamento deveria ser regulado por uma política adequada de avaliação tecnológica de saúde. O que se faz no mundo inteiro. Há países em que o setor público também não paga certas tecnologias, certos exames ou medicamentos, porque não há evidência que eles sejam efetivos, tenham custo-efetividade razoável. Pois bem, na maior parte das incorporações de medicamentos, equipamentos e procedimentos, a tabela do SUS é feita sem uma adequada avaliação tecnológica dessa tecnologia, disso que se quer incorporar. É um exemplo claro da necessidade de uma regulação nessas relações entre complexo industrial da saúde e o componente de serviços do Sistema Único de Saúde.

Desde o final da década passada, desde os anos 1999/2000, há, no Brasil, um ambiente bastante propício para que a construção de uma política consistente para o complexo industrial da saúde seja realizada. O ator mais importante na construção dessa política talvez tenha sido o Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior e, também, o Ministério da Ciência e Tecnologia. Essa política, de maneira geral, vem produzindo uma reforma na política tecnológica e de inovação no Brasil. O país tem uma tradição grande de política científica desde os anos 50 do século passado, mas efetivamente o componente tecnológico e principalmente o componente de inovação são recentes. E isso vem desde o final da década passada. E o MDIC e o MCT têm tido um papel relevante nisso.

Na construção dessa política, podemos contar a própria Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior, que é o acrônimo da política industrial tecnológica de comércio exterior; a Lei da Inovação. No âmbito do BNDES – que, durante os últimos quase 20 anos, virou um banco financeiro como outro qualquer – está voltando, no bojo dessa reforma da nossa política tecnológica de inovação, a ser um banco de fomento; e fomento tecnológico, e fomento da inovação. No campo da saúde, dois programas têm sido muito importantes; um deles, o Profarma, de empréstimos, e o outro, o Funtec, de apoio a fundo perdido a iniciativas tecnológicas e de inovação, no qual a saúde é um componente importante. Existem outros dispositivos desenvolvidos que são mais limitados, como, por exemplo, o subsídio econômico a empresas realizado pela Finep, bem recente; a Lei do Bem e os fundos

setoriais coordenados pelo Ministério da Ciência e Tecnologia. Portanto, há um ambiente favorável para que Ministério da Saúde protagonize uma movida mais forte. Tem havido desde 2003, no Ministério da Saúde, esforços nesse sentido, mas ainda esperamos que o Ministério possa avançar nisso.

Outra questão importante, nesse ponto que estou querendo enfatizar: coloquei, até agora, que esses gastos com insumos para saúde podem tornar-se uma debilidade para o sistema como um todo, a medida em que podem tornar insustentável a política pública de saúde e o SUS como um todo. No entanto, essa mesma capacidade de gastos, que também pode ser chamada de capacidade de compra, pode conferir, por outro lado, uma força ao Ministério da Saúde no sentido de construir essa relação mais estruturada entre complexo industrial da saúde e o Ministério. Um ente público que compra R\$ 8 bilhões por mês tem capacidade de induzir políticas tecnológicas e de inovação, o que não é desprezível. Quem tem a força é quem tem dinheiro, quem compra. O que é necessário é ter uma política capaz de orientar esse processo de compra para a construção dessa política. E isto tem sido difícil de fazer, mas, como eu lhes disse, nos últimos anos tem se criado um ambiente onde isso tem se tornado possível.

Políticas gerais nem sempre são as mais adequadas. Quando digo 'complexo industrial da saúde' e quando anuncio fármacos, medicamentos, vacinas, *kits* diagnósticos, equipamentos e hemoderivados, cada componente desse do complexo industrial exige uma política própria. Embora eles façam parte de um mesmo complexo industrial, são muito diferentes em seu detalhe e exigem ações diferentes para que se regule a sua relação com o Sistema Único de Saúde. Um exemplo: o componente de vacinas do complexo industrial da saúde, no Brasil, é inteiramente público; não há empresas privadas que produzam vacinas aqui. Já o campo de fármacos e equipamentos é o oposto: alguns laboratórios públicos produzem medicamentos, porém, mais de 95% da produção de medicamentos no Brasil é feita pelo setor privado. A área de *kits* diagnósticos é uma mistura, um campo ainda a ser desenvolvido entre essas duas coisas. Quero dizer que essa política tem que privilegiar cada um desses componentes de maneira adequada.

Naturalmente, é essencial que estabeleçamos foco, prioridades. Se atacarmos o problema em toda a sua complexidade, em toda o leque de possibilidades que tem, daremos com 'os burros n'água'. É preciso saber onde está-se gastando mais e onde está-se gastando menos, para, a partir daí, estabelecermos focos, prioridades.

Quero dizer que começos de governo normalmente são momentos propícios para arrancadas, decolagens. Às vezes decola-se e, depois, vôo de galinha. Mas sempre temos a esperança de que não seja assim. Agora temos um ministro da Saúde que é professor desta Escola Nacional de Saúde Pública, desta Fundação Oswaldo Cruz.

Construção e Implementação da Política de Biotecnologia Brasileira

Ismar Ferreira da Costa

Assessor do Secretário do Desenvolvimento da Produção / MDIC e Coordenador do Fórum de Competitividade de Biotecnologia.

A minha proposta é apresentar-lhes a política de biotecnologia brasileira, a maneira como foi construída, como está estruturada e como se dará a sua implementação.

Vamos retroceder no tempo, chegando a 31 de março de 2004, quando é lançada a política industrial tecnológica de comércio exterior – PITCE, com seus três grandes eixos:

As linhas de ação horizontais: modernização industrial, inovação e criação de um ambiente institucional adequado; Os eixos estratégicos: fármacos, bens de capital, software e semi-condutores; e os dos Portadores de futuro: nanotecnologia, energias renováveis e biotecnologia.

Na mesma oportunidade em que era lançada a política, foram anunciadas várias medidas para a sua implementação. Dentre essas, uma referia-se à biotecnologia, um instrumento que já vem sendo utilizado desde 2002 no âmbito do MDIC.

Os fóruns de competitividade são espaços de articulação entre governo, sociedade e setor produtivo – esse último representado não só pelo setor empresarial, mas também pelos trabalhadores. Nesse ambiente se dão discussões que orientam políticas públicas, decisões governamentais, bem como deliberações acordadas entre os integrantes da cadeia produtiva considerada.

Entretanto, havia alguns aspectos a considerar em relação à biotecnologia: Os fóruns de competitividade trabalham com a lógica de cadeia produtiva, o que biotecnologia certamente não é; Os fóruns são espaços de diálogo permanente; o fórum de competitividade de biotecnologia foi instalado com o propósito específico de formular uma proposta para a política de biotecnologia, portanto com objetivo e duração definidos; A biotecnologia está presente em diversos setores; portanto, quem seriam os protagonistas desse processo?

Vejam que não foi uma tarefa tão fácil como a de uma cadeia produtiva, que tem início, meio e fim, matéria-prima, produto final. Aqui a situação era um pouco diferente. E muito tempo perdeu-se até que o fórum fosse estruturado de fato.

Para que se tenha a dimensão dessas dificuldades, a PITCE foi lançada em 31 de março de 2004 e somente em setembro de 2004, seis meses após, o fórum foi instalado de fato, com a coordenação conjunta dos quatro ministérios: MDIC, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, Ministério da Saúde e Ministério da Ciência e Tecnologia.

A partir de então, ocorreram quatro reuniões plenárias, com a presença dos ministros, 54 reuniões setoriais, participação de 63 instituições representativas do governo, do setor empresarial e da comunidade científica.

A última reunião plenária se deu em 04 de julho de 2006 quando foi apresentada à sociedade a Estratégia Nacional para a Bioindústria. Como o fórum de competitividade nasceu no âmbito da PITCE é natural que aquela proposta tenha nascido com uma conotação fortemente industrial.

Quando a proposta foi levada à Casa Civil para a sua publicação, foi questionada a falta do Ministério do Meio Ambiente. Assim iniciamos uma nova etapa na elaboração da proposta, buscando a incorporação do MMA. Importante destacar a postura muito positiva e construtiva dos representantes do MMA para incorporar-se ao processo.

Com a incorporação do Ministério do Meio Ambiente, aquela estratégia, totalmente voltada para a bioindústria, tomou mais feição de uma política de desenvolvimento da biotecnologia.

Essa política ficou pronta no final de novembro, início de dezembro de 2006 e finalmente foi lançada com o decreto 6.041, de 08 de fevereiro de 2007.

Estrutura da política

A política está estruturada em três grandes blocos:

Os eixos prioritários, correspondentes aos quatro setores: saúde humana, agropecuária, industrial e ambiental; O segundo bloco, de ações estruturantes – ações horizontais, destinadas a criar um ambiente favorável do desenvolvimento da bioindústria: investimentos, recursos humanos, infra-estrutura e marcos regulatórios; e o terceiro bloco, com as ações complementares: acesso à biotecnologia, cooperação tecnológica e econômica e a participação da sociedade nesse processo.

Eixos prioritários

Cada um dos eixos setoriais tem exatamente a mesma estrutura: alvos estratégicos, áreas prioritizadas e áreas de fronteira. Os alvos estratégicos são aqueles

para os quais se tem mercado, aqueles para os quais temos competência para produzir. A seleção da maior parte desses alvos estratégicos foi feita pelo setor empresarial.

As áreas prioritizadas foram definidas no âmbito do Fórum de Competitividade. Ou seja, são prioridades de governo. As áreas de fronteira do conhecimento, inovações tecnológicas de alto valor agregado com potencial de geração de novos mercados para a bioindústria foram definidos com grande contribuição da comunidade científica. Como exemplo, foram pinçadas algumas áreas prioritizadas em relação à saúde humana: Alvos estratégicos: proteínas recombinantes, novas biomoléculas e fármacos para doenças virais e negligenciadas, antifúngicos, antibióticos e antitumorais.

Áreas prioritizadas: vacinas, hemoderivados, kits diagnósticos e biomateriais – o complexo industrial- Áreas de fronteira: genômica, pós-genômica, proteômica, nanobiotecnologia, células-tronco e neurociência.

Ações Estruturantes

As ações de política dar-se-ão, de fato, nas ações estruturantes. Serão elas que irão proporcionar o ambiente adequado para que a bioindústria se desenvolva. Estas ações abrangem quatro grandes áreas: investimento, recursos humanos, infra-estrutura e marcos regulatórios. Serão apresentados, a seguir, alguns pontos principais relativos a cada uma dessas áreas.

Investimentos

Linhas de crédito adequadas ao desenvolvimento da bioindústria; fundos para capitalização de empresas de biotecnologia e instrumentos de desoneração tributária.

Existem recursos disponíveis para financiamento de projetos na área de biotecnologia. O que falta é foco e divulgação dos instrumentos existentes, e a maneira como acessá-los.

Da mesma forma, já existem instrumentos de desoneração disponíveis, como a redução de alíquotas para importação de equipamentos sem similar nacional, bem como outros instrumentos previstos na Lei do Bem. É preciso que sejam melhor divulgados e que o público tenha mais clareza de como acessá-los.

Os principais atores nesta área são: BNDES, Finep, FAP, instituições financeiras, empresas, fundações, agências externas; instrumentos de desoneração tributária e MDIC, por intermédio do Fórum de Competitividade.

Recursos humanos

O grande desafio refere-se à integração da academia com o setor produtivo, na formação e capacitação de recursos humanos com foco na bioindústria em complemento às disciplinas específicas das ciências da vida, por meio da inclusão de disciplinas relacionadas à gestão, empreendedorismo, inovação, patentes e a interação laboratórios/institutos e grupos de pesquisa / Universidades / setor empresarial.

Os principais atores nesta área são: MEC, CAPES, CNPq, Universidades e Empresas.

Infra-estrutura

Consolidação e expansão da infra-estrutura física, das instituições públicas e privadas de PDI com foco na indústria; busca da complementaridade entre laboratórios e centros de pesquisa, na mesma linha de integração universidades – empresas; Estímulo ao surgimento de novos conglomerados e empresas de biotecnologia, os APL's, os parques tecnológicos e incubadoras. Buscar, enfim, o desenvolvimento regional. Criar uma base para que, dentro do processo de filtragem normal existente, surjam empresas que consigam consolidar-se e vencer.

Os principais atores nesta área são: MCT, Ministério da Saúde, MAPA, MDIC, universidades, institutos de pesquisa, laboratórios públicos e privados, SEBRAE e empresas.

Marcos regulatórios

Temos que, de qualquer forma, criar um marco legal que proporcione as condições adequadas de segurança para que as empresas se sintam impelidas a investir em biotecnologia. Caso contrário, não o farão. Este talvez seja o nosso grande desafio: Acesso ao Patrimônio Genético; Inovação; Propriedade Intelectual; Biossegurança; Bioética e outras regulações.

Os principais atores nesta área são: MCT, MAPA, MDIC, MS, MMA, ANVISA, INMETRO, INPI, IBAMA e CONEP.

Ações complementares

Destacamos como ações complementares: Acesso à Biotecnologia, Cooperação Tecnológica e Econômica; Promoção e disseminação de novas aplicações biotecnológicas.

lógicas; Cooperação tecnológica regional e internacional; promoção de empresas, Produtos e processos biotecnológicos nacionais no exterior; Comunicação e participação Social, através de informação de qualidade e transparência e relações de confiança entre todos os atores, de modo a promover a biotecnologia com segurança, confiança e aceitabilidade.

Implementação da política

Aqueles que já tiveram oportunidade de ler a política puderam observar que o leque de objetivos traçados é enorme. O nosso papel agora é, com base nesses objetivos, priorizá-los, traçar planos de trabalho para sua implementação.

Tendo presente a realidade de implementação de políticas setoriais, entendemos que os eixos priorizados deverão ser conduzidos pelos Ministérios correspondentes. Dessa forma, haveria uma adequação dos objetivos previstos na Política de Biotecnologia com as prioridades estabelecidas nas políticas setoriais de saúde, agropecuária, industrial e ambiental.

Para a implementação das ações estruturantes, cujas responsabilidades não ficam tão definidas como ocorre com os eixos setoriais, foi criado o Comitê Nacional de Biotecnologia. Esse Comitê é composto pelos cinco Ministérios que participaram diretamente da formulação da política – MDIC, MCT, MAPA, MS e MMA, e mais quatro novos Ministérios: Casa Civil, MJ, MDA e MEC. Além desses Ministérios, o Comitê conta com representantes do BNDES, INPI, FINEP, CNPq, Embrapa, Anvisa, CAPES e ABDI, estes intimamente relacionados às ações estruturantes.

Ao Comitê caberá acompanhar os planos de trabalho conduzidos nos eixos setoriais, e implementar as ações estruturantes identificadas como necessárias à implementação daqueles planos.

Adicionalmente, caberá ao Comitê buscar a consecução dos objetivos específicos relacionados à formação de recursos humanos, a investimentos, infra-estrutura e marcos regulatórios.

Em íntima coordenação com o Comitê, o Fórum de Competitividade de Biotecnologia continuará como o espaço de articulação entre o Governo, o setor empresarial, a comunidade científica e a sociedade em geral. É no Fórum de Competitividade que se dará a legitimidade das ações de implementação da política.

Considerações finais

A biotecnologia tem um potencial fantástico para que possamos promover o desenvolvimento nacional baseado no conhecimento e na inovação, com reflexos

na capacidade de geração de empregos, incremento de exportações, produtos de maior valor agregado, redução de importações e produção limpa e com menor impacto ambiental.

O que queremos com a biotecnologia é aproveitar essa nossa grande vantagem comparativa, a nossa riquíssima biodiversidade, e o nosso potencial científico, para transformar conhecimento em produtos e processos biotecnológicos inovadores e competitivos, com responsabilidade ambiental.

O maior beneficiário dessa política é o povo brasileiro, que terá acesso a novos materiais, produtos, medicamentos, capacidade energética renovável e mais qualidade de vida.

A Contribuição da Comissão de Ciência e Tecnologia do Senado para o desenvolvimento da ciência

Wellington Salgado de Oliveira

Senador pelo Estado de Minas Gerais; Vice-Líder do PMDB

A discussão do tema das novas tecnologias na área da genética humana em função de seus evidentes impactos na área de saúde assim como suas fortes conexões com o desenvolvimento nacional, em seus aspectos econômicos, sociais, científicos e tecnológicos, não poderia ser mais oportuna.

A Comissão de Ciência, Tecnologia, Inovação, Comunicação e Informática (CCT) do Senado Federal, criada em fevereiro de 2007, tem por competência opinar sobre proposições que abordem, entre outros tópicos, as políticas nacionais e a organização institucional nos setores de Ciência, Tecnologia, Inovação, Comunicação e Informática, aí incluídos os acordos de cooperação com países e organismos internacionais e a propriedade industrial.

Ressalto em especial as competências da Comissão relativas ao apoio e ao estímulo à pesquisa e à criação de novas tecnologias, bem como as que se referem à regulamentação, controle e tratamento de conteúdos de caráter ético na pesquisa e no desenvolvimento.

Como se pôde verificar, o conjunto extenso e significativo de competências alinha-se a algumas das questões mais relevantes para o desenvolvimento nacional e a superação das carências e deficiências que se interpõem entre o Brasil e seu futuro.

Tenho certeza que a criação da Comissão, em caráter permanente, revela a importância crescente dos temas por ela tratados. Demonstra, também, a sensibilidade do Senado para com eles, assim como nossa disposição em trabalhar para dotar o país dos recursos necessários e do marco legal apropriado para o desenvolvimento de Ciência, Tecnologia, Inovação, Comunicação e Informática a serviço do povo brasileiro.

Somos uma nação em desenvolvimento que lida com grandes problemas sociais e com má distribuição de recurso financeiro em todos os setores, mas capazes de produzir um setor de ciência e tecnologia de primeira linha, apesar de todas as dificuldades.

Na área da genética agrícola, a liderança brasileira não pode ser contestada em muitos dos campos aos quais nos dedicamos. Na área da genética e saúde, colhemos sucessos significativos em setores tão diversificados quanto a produção de insulina para uso humano a partir de organismos geneticamente modificados por um lado e do outro o estabelecimento de modelo de colaboração em rede para seqüência de organismo que se tornou referência mundial.

A lista de realizações, de todo modo, é demasiado longa para ser esgotada neste espaço. A participação de trabalhos brasileiros nas principais publicações especializadas em nível mundial cresce a cada ano. Multiplicam-se os produtos nas áreas de vacina, aplicações terapêuticas, diagnóstico, testes, softwares dedicados etc. Mas é extremamente preocupante o que ainda nos falta para alcançar um ponto de não retorno, uma massa crítica a partir da qual as atividades de pesquisa e desenvolvimento científico-tecnológico ganham consciência e maturidade necessárias.

É notório que avançamos nos indicadores de publicação, mas o desempenho relativo ao registro de patentes ainda apresenta níveis incompatíveis ou aparentemente incompatíveis com o volume de produtos e processos aqui desenvolvidos, em que pese o incentivo que apresentou a aprovação da Lei de Inovação em dezembro de 2004. Essa é uma questão que merece atenção.

Universidades e instituições de pesquisas públicas dedicavam pouca atenção ou encontravam grandes obstáculos para garantir a propriedade sobre suas descobertas e para colocá-las efetivamente a serviço da produção e da qualidade de vida da população.

Também era muito difícil retornar às próprias instituições, de forma confiável, os frutos econômicos dos seus inventos como meio de incentivar e financiar parte da própria atividade de pesquisa e desenvolvimento. Esperamos que a Lei de Inovação tenha aberto significativas possibilidades para a superação destes problemas.

A academia, com representação altamente qualificada no setor, ainda guarda muita distância do mundo empresarial. Embora algo da nossa cultura universitária possa influenciar nesse sentido, tenho a convicção pessoal de que as normas e dificuldades burocráticas impostas pelas normas legais colaboram decisivamente para este distanciamento.

A interação da empresa com universidade e instituições de pesquisa, um dos pontos fortes da economia das nações ricas, entre nós ainda encontra obstáculos e sofre preconceitos injustificados.

Embora saibamos que os recursos públicos para a área sejam tradicionalmente insuficientes, merecendo, portanto, urgente revisão, são ainda mais escassos na aplicação os de origem privada. É improvável, entretanto, que o Brasil alcance maturidade técnico-científica contando apenas com o orçamento público. É mais improvável ainda que áreas pouco rentáveis, mas absolutamente importantes para

a realidade nacional, como as das doenças tropicais entre outras, recebam o aporte de capitais de risco.

Como então organizar o fluxo de recursos de diferentes origens para constituir um sólido amparo financeiro para o setor? Este é mais um ponto de preocupação. Nossas necessidades são específicas e muitas vezes divergentes ou discordantes daquelas das nações mais ricas, daquelas nações que, tendo resolvido seus problemas básicos, investem agora em segmentos sofisticados, tais como as linhas de pesquisa das assim chamadas doenças da civilização.

A dengue tal como outra enfermidade de potencial endêmico e epidêmico entre nós são problemas que precisamos enfrentar. Dificilmente um *player* da grande indústria farmacêutica internacional irá investir pesadamente no desenvolvimento e na prevenção ou no tratamento da dengue, da malária ou de outras chamadas doenças negligenciadas.

O Brasil em conjunto com outros parceiros internacionais tem um papel extremamente relevante a cumprir. Para isso, nosso ambiente de P&D deve evoluir, até porque os exemplos que citei, são apenas algumas demandas entre muitas outras. Fica evidente, portanto, todo o potencial setorial naquilo que, genericamente falando, chamamos de desenvolvimento social, não somente na Saúde Pública, que já é muita coisa, mas no desenvolvimento de pessoal em diversos níveis de qualificação. Na geração de receitas da propriedade industrial e intelectual e até mesmo dos recursos oriundos da comercialização de produtos.

A partir desse quadro que contém tantos problemas e ao mesmo tempo tantas possibilidades é que coloco a Comissão de Ciência e Tecnologia do Senado à disposição das organizações do setor da biotecnologia, para que juntos possamos debater, prospectar caminhos, enfim, atuar em conjunto na construção das soluções.

O Senado Federal vem, nos últimos anos, transformando-se numa casa de debate aprofundado dos problemas nacionais como bem o demonstra sua atuação quando da negociação da Lei 11.105 de 2005. O ambiente em que a interlocução vem se demonstrando mais rico é precisamente o das comissões e nossa comissão não é diferente.

A CCT, por exemplo, discutiu sugestão do senador Renato Casagrande de criar uma frente plurisetorial mista em defesa da ciência, da tecnologia e da inovação. A frente a ser composta por deputados, senadores, pesquisadores e representantes do empresariado e da administração pública constituir-se-ia num fórum privilegiado para que o setor em seu todo possa manifestar-se. Essa interlocução nos interessa. Essa interlocução, diria ainda mais, é uma vocação natural ao poder legislativo. O Parlamento tem origem na sociedade e ele nada pode senão guardando com ela proximidade e sintonias estreitas.

Creio, em resumo, que estamos presenciando o início de uma verdadeira revolução custeada pelos avanços da genética aplicada. Ao contrário do que ocorre,

entretanto, nos países desenvolvidos, partimos com grandes desvantagens na disponibilidade de capital, no aprofundamento do sistema educacional, na dimensão do mercado economicamente demandante e, principalmente, na infra-estrutura dedicada à pesquisa.

Maior, portanto, a nossa responsabilidade, menores as margens de erro, mais curto o tempo que temos para reagir e realizar. Para tanto, coloco-me à disposição, em caráter pessoal, na condição de Presidente da CCT, certo de que, ao assim fazer, represento a opinião unânime de todos os seus membros.

Imagino que seria absolutamente oportuno que os resultados obtidos neste seminário fossem os primeiros temas a levar em audiência pública no âmbito da CCT. Deixo o convite, portanto, à direção do evento como gesto representativo de nossa disposição em atuar sem isolacionismo, pelo contrário, em consonância com as organizações governamentais, as empresas privadas e as representações setoriais, seja para debate, seja para mobilização em torno de propostas. Todas são bem-vindas à nossa Casa.

Finalizo reafirmando a minha profunda admiração pelas entidades e empresas que, como já disse antes, com muito pouco fazem no Brasil ciência genética e biotecnologia de primeira qualidade. Essas organizações que aqui represento na menção à Fiocruz, nossa anfitriã, são instituições que o Brasil reverencia e reconhece no ramo da pesquisa científica e tecnológica.

Temos, portanto, uma rica base de onde partir, no rumo de realizar nosso enorme potencial no setor para o bem do Brasil e seu povo. Para isso, podem contar comigo; podem contar com a CCT.

Comissão sobre Acesso e Uso do Genoma Humano

Angélica Pontes

Assessora técnica do Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/Ministério da Saúde

Criada no ano de 2001, e reestruturada em 2003¹, a Comissão sobre Acesso e Uso do Genoma Humano (CGH) está sob a responsabilidade da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) do Ministério da Saúde (MS) e conta com a representação dos demais setores do Ministério da Saúde que possuem interface com o tema, tais como, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), o Instituto Nacional do Câncer (INca), a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), a Fundação Nacional de Saúde (Funasa), a Secretaria de Atenção à Saúde (SAS), a Agência Nacional de Saúde (ANS), a Sociedade Brasileira de Bioética (SBB), a Assessoria de Assuntos Internacionais em Saúde (Aisa) e a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep).

Entre as competências da CGH pode-se destacar: (I) realizar o levantamento das normas e dos procedimentos referentes ao acesso e uso do genoma humano existentes nos diversos níveis normativos e propor a revisão daquelas de interesse do MS; (II) propor normas e regulamentos relativos a atividades que envolvam o acesso e uso do genoma humano; e (III) apoiar tecnicamente atividades destinadas a oferecer subsídios ao acesso e uso do genoma humano, em especial aquelas desenvolvidas no âmbito do MS.

As reuniões da CGH são realizadas bimensalmente e abordam diferentes temas relativos ao material genético humano. De 2001 a 2006, foram realizadas 26 reuniões ordinárias destinadas a subsidiar a tomada de decisão em diversos níveis no MS, além de subsidiar ações de planejamento para o aprofundamento dos temas e continuidade das ações no âmbito da SCTIE.

Durante estes seis anos de trabalho, a CGH estabeleceu parceira com o Projeto Ghente, iniciativa apoiada pela Fiocruz, que reúne pensadores de instituições públicas e privadas de diversas áreas do conhecimento, organizações civis e sociedade, para discutir as implicações sociais, éticas e jurídicas sobre o acesso e uso do

¹ As portarias de criação e de nomeação dos membros foram republicadas de acordo com a nova estrutura do ministério (Portaria N° 1679/GM, de 28.08.03 e Portaria N° 2435/GM, de 23.12.03, respectivamente).

genoma humano. Entre os trabalhos realizados em conjunto com os membros do Projeto Ghente, podemos destacar a elaboração da Nota Técnica, visando demonstrar os resultados das discussões realizadas em oficinas temáticas relativas à utilização das modernas biotecnologias no âmbito da Reprodução Humana Assistida (RHA) no país.

No ano de 2006, foram cinco reuniões realizadas, durante as quais diferentes temas foram abordados de acordo com a demanda observada pela Comissão. Entre eles:

- Legislação sobre Genoma Humano – a discussão sobre a elaboração de uma regulamentação que trate de acesso, uso e remessa de material biológico humano teve como base o trabalho “Las Legislaciones Comparadas en Genoma Humano en America Latina y Caribe – Brasil” apresentado no Simpósio – Legislaciones en Materia de Genoma Humano en America Latina, realizado no México em 2005.
- Levantamento da legislação sobre drogas órfãs e farmacogenômica – tema priorizado pela CGH ainda em 2005. Com relação à farmacogenômica, não foi identificada legislação específica em nenhum país pesquisado, o que demonstra a distância das regulamentações frente ao rápido desenvolvimento científico. No que se refere às drogas órfãs um documento foi entregue aos membros da Comissão com um comparativo entre as legislações existentes sobre o tema em países desenvolvidos (Austrália, Canadá, Japão, Estados Unidos e a União Européia). A partir das discussões realizadas pelos membros da Comissão foi identificada a necessidade de elaboração de instrumentos normativos que encorajem o desenvolvimento de novos medicamentos para as doenças órfãs no Brasil.
- Regulamentação da utilização de embriões para pesquisa com células-tronco embrionárias – a discussão desse tema foi iniciada a partir da publicação da Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005, do Decreto nº 5.591, de 22 de novembro de 2005, e da Portaria GM/MS nº 2.256, de 21 de dezembro de 2005. Essas regulamentam a pesquisa e terapia com células-tronco embrionárias obtidas de embriões humanos produzidos por fertilização *in vitro* e não utilizados no respectivo procedimento. Dando continuidade a está discussão a Anvisa iniciou um processo de construção de regulamentação que aprova o regimento técnico para a identificação e cadastro de embriões humanos produzidos por fertilização *in vitro* e não utilizados para reprodução humana assistida. Esta norma foi debatida na CGH e as sugestões acerca do tema forma incorporadas ao texto.

Além dos temas principais pré-estabelecidos, a Comissão tratou de outros assuntos como, importação de material biológico, reprodução humana assistida, e temas prioritários de pesquisa para financiado pela SCTIE em parceria com as agências de fomento do Ministério da Ciência e Tecnologia.

Grupo de trabalho sobre a utilização de células-tronco com fins de pesquisa e terapia

Renata Miranda Parca
*Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária da
Agência Nacional de Vigilância Sanitária*

O Decreto 5.591/2005, que regulamenta a Lei 11.105/2005, atribuiu à Anvisa a competência de regulamentar a coleta, processamento, teste, armazenamento, transporte, controle de qualidade e uso de células-tronco embrionárias humanas para fins de pesquisa e terapia. Em 2006, a agência instituiu um Grupo de Trabalho para atuar na regulamentação da utilização de células-tronco embrionárias.

O Grupo de Trabalho possui representatividade dos órgãos governamentais (Anvisa, Ministério da Saúde, CTNBio, Fiocruz), além de representantes da Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida (que representa os Centros que irão disponibilizar os embriões para pesquisa) e pesquisadores que trabalham com células-tronco.

Algumas das discussões já levantadas pelo Grupo incluem:

Definição sobre o Centro de Tecnologia Celular (CTC): será o laboratório que fará atividades voltadas à utilização de células-tronco humanas, de diversas origens, em pesquisa clínica e/ou terapia. Nesta regulamentação serão incluídas, portanto, as células-tronco adultas utilizadas em pesquisa clínica e as células-tronco embrionárias, utilizadas para fins de pesquisa e terapia (conforme a permissão da Lei 11.105/2005);

De acordo com o nível de complexidade e as atividades que realizam, os CTCs serão subdivididos em: CTC Tipo 1: que realizará atividades com células-tronco adultas a fresco; tipo 2: que realizará atividades com células-tronco adultas criopreservadas, sem manipulação celular; tipo 3: que realizará atividades com células-tronco adultas e embrionárias, que são mantidas em cultura celular.

As exigências em recursos humanos, equipamentos, infra-estrutura e processamento das células-tronco embrionárias serão maiores que as que estão relacionadas ao uso de células-tronco adultas para terapia, visando garantir segurança na disponibilização de linhagens celulares derivadas de embriões;

Os CTCs que trabalhem com células-tronco embrionárias deverão ter autorização de funcionamento do órgão de vigilância sanitária federal;

Todos os laboratórios que processam células-tronco devem ter um sistema de garantia da qualidade implementado;

O Grupo se reúne mensalmente em Brasília ou em outros Estados, caso haja necessidade de visitar centros de referência na área. A previsão de publicação de uma regulamentação em Consulta Pública é no segundo semestre de 2007. Após a publicação em Consulta Pública, a Anvisa irá consolidar todas as contribuições recebidas e, após análise e incorporação de sugestões, irá publicá-la na forma de Resolução da Diretoria Colegiada (RDC). Com a publicação da RDC, os Centros de Tecnologia Celular que estão em funcionamento, terão um prazo de um ano para se adequar às novas regras.

Debate

Política de biotecnologia brasileira

Wim Degrave (*Coordenador Adjunto do Projeto Ghente; Pesquisador Titular - Fio-cruz*) – Temos dois modelos principais para o desenvolvimento industrial de tecnologias novas. Um é o modelo norte-americano de empreendedorismo com pequenas empresas inovadoras e “spin-offs” como motor de inovação, e o outro são as grandes empresas, aglomerados com capacidade gigantesca de investimento em P&D. No primeiro modelo, quanto menos freio por parte do governo e quanto mais desenvolvimento em inovação, melhor. No Brasil, o que vai causar impacto na vida futura de todos os jovens aqui presentes, principalmente quanto ao emprego e oportunidades, é muito mais as possibilidades que virão das micro e pequenas empresas tecnológicas do que o potencial desenvolvimento da “grande indústria biotecnológica do Complexo Industrial da Saúde” (o segundo modelo) que é muito mais dependente – e eu interpretei isto um pouco da palestra – dessa interação e da política do governo. O desenvolvimento tecnológico de micro e pequenas empresas de serviços biotecnológicos, de desenvolvimento de produtos inovadores, de atividades incubadoras, com a participação de capital de risco etc, pode ser essencial nesta interação. Sabemos o quão notória é a burocracia e a complexidade de abrir e gerenciar micro e pequenas empresas no Brasil. O governo tem planos para facilitar, mas dá a impressão que levará dez anos ainda para implementá-los. Vimos que o Estado de São Paulo está lançando uma iniciativa para tentar desburocratizar a abertura de empresas, espero que o Rio de Janeiro siga.

Por outro lado, precisamos admitir que a metodologia de compras do governo – essa interação entre o poder de compra do governo e o complexo industrial – é altamente instável, não é confiável no tempo. Observamos isso por diversas vezes no passado, com grande decepção. Basta lembrar o caso da Biobrás, uma das empresas que todos consideravam como um dos principais núcleos potenciais de biotecnologia industrial no Brasil.

Então, é complicado ter confiança na política industrial do governo quando ela precisa se expressar através deste poder de compra. Não se pode basear a saúde de empresas no humor do governo, na instabilidade política e jurídica do sistema e das políticas de compras do governo, e na capacidade variável de conduzir as ações na área da saúde. Além do mais, o poder de compra do governo se concentra na maioria em produtos baratos, de baixo conteúdo tecnológico, (avessos à inovação tecnológica), com constante evolução e ciclo de vida curta.

Uma terceira observação. Quando olhamos para a política mais recente de incentivo científico e de desenvolvimento tecnológico através dos editais do MCT e também do Ministério da Saúde, observemos que há um claro movimento para promover a inovação através de colaboração multidisciplinar etc. Por outro lado, não vemos que o governo encomende o desenvolvimento de determinados produtos concretos que são essenciais para o Ministério da Saúde, por exemplo. O governo não solicita, financia, diretamente esse desenvolvimento. O governo aposta no incremento genérico da capacidade dos laboratórios e centros de pesquisa na área da biotecnologia, mas não há uma ligação direta com o desenvolvimento de produtos específicos de interesse e com uma parceria industrial. Acho que poderia ser um dos mecanismos dos Ministérios para estabelecer essa relação de necessidade – produto, e com uma efetividade maior na ligação com a biotecnologia industrial – o financiamento de um desenvolvimento tecnológico muito bem dirigido.

Comentário

Dr. Ismar Ferreira da Costa – Sobre a questão de emprego. Uma das questões colocadas nas reuniões dos grupos de trabalho de recursos humanos foi, com base em um levantamento, que são formados 10.000 doutores/ano. Destes, cerca de 20% têm uma linha associada à biotecnologia. A questão é que a universidade não tem como incorporar a cada ano essa massa de trabalhadores. Temos que dar emprego para essa gente. Senão, essa turma vai embora. Esta é uma preocupação grande. Daí essa preocupação enorme da interação com o setor empresarial. Temos que arranjar formas de que esse pessoal permaneça no Brasil, não saia. Se possível, até, que retornem os que já saíram.

Com respeito à questão da abertura de empresas. Por coincidência, a minha função na Secretaria é a de assessor especial do secretário. Ou seja, como digo sempre, eu trabalho do alfinete ao foguete, passando por pequenas cirurgias. E trabalhei no projeto de simplificação do registro e legalização de empresas. A proposta era exatamente simplificar a abertura de empresas objetivando que estas saiam da informalidade. Não adianta simplesmente eu ter linhas de financiamento. E teremos – no BNDES há todo um estudo, trabalho com uma base de 300 empresas/ano, e aquilo vai afunilando até chegar a empresas que chegam à maturidade, cerca de 20. Mas não adianta simplesmente financiamento se não se abre condições para que essas empresas consigam se estabelecer de forma mais fácil.

Com relação a compras governamentais, isto é um fato. E darei um testemunho do secretário Moisés Goldbaum, que está se despedindo do Ministério da Saúde. Ele me disse com todas as letras: “Nós não sabemos utilizar adequadamente compras governamentais”. Participei de uma reunião de fármacos em que o pessoal do setor empresarial reclamava que o planejamento das compras governamentais deveria ser feito em prazo muito maior para que as empresas nacionais tivessem capacidade de preparar-se para participar daquela licitação; caso contrário, se es-

taria dando de mão beijada para multinacionais. É outra questão importante que teremos que enfrentar, sim.

Com relação às encomendas tecnológicas – vão na mesma linha. Quando começarmos a trabalhar nesses planos setoriais, surgirão essas encomendas tecnológicas, inclusive com relação a fundos setoriais – não sei se você chegou a tocar no assunto também – aqueles que observaram o edital de subvenção econômica da Finep, muito do que está ali e particularmente o que diz respeito a saúde humana está intimamente relacionado pelo que está na política. O edital foi feito com base nas prioridades estabelecidas na política. Ou seja, cai naquela questão que eu falei: recurso tem, temos que saber utilizá-lo, dar o foco correto.

Segurança Biológica

Silvio Valle (*Conselheiro Projeto Ghente e Pesquisador FIOCRUZ*) – Interessante a colocação do Dr. Ismar, que falou da dificuldade de se trabalhar com biotecnologia porque ela não é uma cadeia. Vejo que, além de não ser uma cadeia, ela incorpora questões de segurança biológica e, na área de biotecnologia, não dá para fazer recall de gene. Dá para fazer recall de pneus, televisão etc. Na área de biotecnologia não se faz recall de genes. E a questão ética, que também pesa muito na questão do marco regulatório. O que me preocupa um pouco é se não estaríamos, na política nacional de biotecnologia, incorporando essas questões de segurança e ética meio que subordinadas à política. Em outros países, as questões éticas e de segurança têm comitê à parte; quer dizer, não estão subordinadas. Esta seria uma preocupação. Outra preocupação. Você falou que entrou o MMA. O MDA também entrou como parte dessa política. Qual é a participação do MDA, qual foi a contribuição que ele deu, qual é a função do MDA nessa política?

Chamando aqui para o Projeto Ghente, quando você coloca que a participação da sociedade é complementar, acho que deveríamos incentivar que essa participação fosse logo no início da geração da tecnologia e não depois que já se tenha um produto, por exemplo, de células-tronco pronto e se apresente à sociedade. Deveria haver uma política de informação para a sociedade. Explicar: “Os embriões estão estocados...” Mas lá no início da pesquisa e não apresentar à sociedade quando já está tudo discutido: “Está colocado”. Não. É necessária uma cultura científica para a sociedade entender esses termos e não ficar com aquele discurso: “A sociedade não entende de genética e, como não entende de genética, aceita o que os cientistas falam”. Há que, paulatinamente, ir educando a sociedade. Qual a sua opinião?

Comentário

Ismar Ferreira da Costa – Começo pela pergunta mais pontual, participação do Ministério do Desenvolvimento Agrário (MDA). Nenhuma. A inclusão do MDA

no comitê, serei muito franco, se deu dentro de um trabalho de articulação, temos que avançar aqui, ceder ali, são vários atores. A inclusão do MDA foi por sugestão de um dos interlocutores. Então a resposta é curta: até o presente momento, zero.

Com relação às questões de ética e biossegurança, não sei se passei essa idéia. O comitê não é o responsável por essas questões. Ele é assessorado por todos os órgãos governamentais que tratam especificamente de cada uma dessas questões. As questões são encaminhadas ao comitê e este age como um interlocutor, chamando para as reuniões esses órgãos que tratam diretamente dessas questões, para chegar a uma solução.

A outra questão, ações complementares. Às vezes o termo não fica muito bem adequado. A idéia é exatamente o que você está falando. Não é uma informação a posteriori. É um trabalho de informação, de manter a sociedade esclarecida de tudo o que vem ocorrendo. Vamos fazer uso do portal da ABDI para que tudo que saia nas reuniões esteja sempre disponível à população, para que esta participe. E o fórum de competitividade é o outro ambiente onde ela pode pronunciar-se para questionar seja o que for.

Compras públicas na área da Saúde

Silvio Valle (*Conselheiro Projeto Ghente*) – Estamos em um evento em que o público pode imaginar novos produtos. Ouvimos sobre avaliação tecnológica de segurança e eficácia desses produtos. Já é de conhecimento público que muitos juizes dão liminares para produtos de eficácia terapêutica duvidosa. Os desembargadores dizem: “Nós cumprimos a Lei”. Se o secretário de Saúde não compra um remédio, um Interferom Peguilado, por exemplo, ele tem que comprar porque...”. E aí vem uma liminar: “Cumpra a Lei”. Os juizes estão fazendo isso com frequência, e isso tem sangrado dos cofres públicos. Gostaria que comentassem isso. Não teríamos que mediar esta questão junto ao Judiciário para evitar essa interpretação jurídica de que os desembargadores e juizes estão corretos?

Comentário

Reinaldo Guimarães – Esta questão é muito importante. Talvez alguns de vocês não saibam exatamente sobre o que o Silvio Valle está falando. A Constituição brasileira de 1988, que consagrou o Sistema Único de Saúde, diz que saúde é um direito do cidadão e um dever do Estado. Desse conceito fundador, estabelece as bases para esse dever e esse direito, que são a equidade, a integralidade, a universalidade, a proposta generosa que mencionei na palestra. A interpretação que o sistema judiciário brasileiro vem dando a esse conjunto de dispositivos constitucionais e infra-constitucionais é a de que toda e qualquer

ação de saúde que esteja disponível para preservar a vida, melhorar as condições de saúde etc, se existe e pode ser oferecida, o Estado, como parte do seu dever, tem que propiciar para os pacientes que assim o desejem. Pode ser um equipamento, um medicamento, um procedimento etc. Os membros do sistema judiciário não são propriamente peritos na avaliação de eficácia, de efetividade desses produtos, então, a interpretação é essa. Se aparece uma célula-tronco que cure Mal de Alzheimer, o juiz não terá muita dificuldade – e é uma charlatanice completa – alegando esses preceitos legais, constitucionais e infra-constitucionais, mandar o secretário de Saúde ou o ministro da Saúde pagarem esse tratamento a ser aplicado num paciente.

Esse caso nunca ocorreu, porque a charlatanice com células-tronco é muito grosseira, ainda não conquistou corações e mentes por aí. Mas existem outras coisas que simplesmente se manda comprar. Algumas inteiramente ineficazes e outras eficazes. Medicamentos eficazes que estão fora da tabela do Sistema Único de Saúde – e estão fora porque são, por exemplo, muito caros – e o sujeito manda comprar. Se o secretário de Saúde não comprar, vai preso. Já houve várias situações dessa natureza.

Acho que devemos ter uma postura equilibrada nessas coisas. Evidente que esse procedimento do sistema judiciário causa prejuízos ao Sistema Único de Saúde. Principalmente considerando-se aquilo que é charlatanice pura e o sujeito manda comprar. Por outro lado, eu não trocaria esse prejuízo pela eliminação do preceito constitucional que fundamenta o Sistema Único de Saúde. É preciso ter uma posição de equilíbrio. Os juizes não são peritos, não são médicos, não são profissionais de saúde, não são economistas da saúde, são juizes. O que se tem que fazer – e bastante coisa já vem sendo feita nesse sentido – é dialogar com procuradores federais, Ministério Pública, juizes no sentido de educá-los, para uma perspectiva de avaliação tecnológica. Isto é, para que a obrigação de comprar um medicamento, um procedimento ou um serviço esteja ligado a uma avaliação prévia da sua efetividade.

Isso é lento. Acho que a inexistência de uma política mais forte do Ministério da Saúde no campo da avaliação tecnológica, da incorporação de tecnologias, dificulta esse entendimento. Mas quero registrar que, a Secretaria de Estado de Saúde de Alagoas entrou com um agravo, acho eu, no Supremo Tribunal Federal, tentando anular a decisão judicial de um juiz de Alagoas que mandou o Estado comprar um remédio caro para um paciente. Pela primeira vez o Supremo Tribunal Federal, pela palavra da sua presidenta, a Ministra Ellen Gracie, estabeleceu, na sentença, que o interesse individual – apesar de estar tudo preservado na Constituição – não pode se sobrepor ao direito coletivo e o estabelecimento das políticas de incorporação tecnológica faz parte do direito coletivo à saúde. O que ela equilibrou foi isso, o direito à saúde de um indivíduo não pode se sobrepor ao direito coletivo à saúde. Essa sentença da Ministra Ellen Gracie não cria jurisprudência. Outros juizes, em outras situações, poderão ter o entendimento

que vinham tendo antes, o de mandar comprar. Mas é uma pequena ferida para tentarmos apressar esse processo de regular melhor também as relações entre o Judiciário e o Sistema Único de Saúde.



PARTE II

GENÉTICA E AS NOVAS
TECNOLOGIAS EM DEBATE



**I - CÉLULAS-TRONCO:
TERAPIAS CELULARES**

Células-tronco: memória, pesquisa e tecnologia

Antônio Carlos Campos de Carvalho e Cristiane del Corso

*Coordenador de Ensino e Pesquisa do Instituto Nacional de Cardiologia,
Professor titular do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho e Professora-adjunta do
Instituto Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro*

Células tronco são definidas como células indiferenciadas e não especializadas que tem a capacidade de realizar divisões simétricas e assimétricas. Da primeira, originam-se duas novas células tronco (indiferenciadas) que podem assim permanecer por sucessivas divisões celulares, promovendo a auto-renovação desse “pool” ou lote de células não especializadas. Essa capacidade de auto-renovação é característica fundamental da célula tronco. Da segunda forma de divisão celular, originam-se duas células distintas: uma indiferenciada, como descrito anteriormente e outra diferenciada (especializada), sendo que a variabilidade de células especializadas obtidas a cada divisão pode ser restrita ou mais ampla, dependendo do tipo de célula tronco em questão. Essas células-filhas, especializadas, são dotadas de funções específicas que variam de acordo com o tecido que essas novas células irão formar.

Em relação à fonte de obtenção, as células tronco podem ser originárias do embrião, do feto, do cordão umbilical e do adulto.

As células embrionárias são derivadas do embrião, que desenvolve-se a partir de sucessivas divisões do ócito fecundado ou zigoto (resultante da união entre o óvulo, de origem materna e o espermatozóide, de origem paterna). Durante as fases iniciais da embriogênese, o embrião passa pela fase onde é chamado de blastocisto (cerca de 4 a 5 dias após a formação do ócito fecundado). Nessa fase, o blastocisto é composto por uma camada externa e uma massa interna de células. Cada uma dessas camadas celulares dará origem a diversos tecidos e órgãos do próprio feto e também formará a placenta e outros anexos embrionários, como o âmnio e o alantóide. Se, nesse estágio de blastocisto, que é composto de aproximadamente 100-200 células, forem retiradas e cultivadas em laboratório as células que compõem a massa interna, essas darão origem à células tronco embrionárias. As células tronco embrionárias são pluripotentes. O significado dessa pluripotência é que uma célula tronco embrionária é capaz de gerar quaisquer dos tipos celulares presentes em todos tecidos do nosso organismo, com exceção da placenta.

Se continuarmos o desenvolvimento embrionário e chegarmos ao estágio de um indivíduo adulto, podemos encontrar células tronco em vários órgãos ou tecidos.

dos desse indivíduo. Nesse aspecto, o achado de células tronco residentes em órgãos ou tecidos adultos vem sendo ampliada cada vez mais. Até o presente momento, foi reportada a existência de células tronco no sistema nervoso, no sistema hematopoético, no fígado, na pele, no trato digestivo, nos olhos, no pâncreas e, mais recentemente, no coração. Essas células tronco já não são mais pluripotentes como as células tronco embrionárias, mas são chamadas de células multipotentes, pois tem a capacidade de dar origem à vários outros tipos celulares relacionados aos órgãos de onde são isoladas, e portanto com grau de diversidade limitado. Isso define a multipotência das células tronco de origem fetal, de cordão umbilical e adultas, mas não sua pluripotência, que está restrita às células tronco embrionárias.

A pluripotência das células tronco embrionárias é evidenciada por um fato que já é de conhecimento da comunidade há vários anos. No embrião, essas células formam os três folhetos embrionários: ectoderma, mesoderma e endoderma, como também as células germinativas (óvulos e espermatozóides). A partir desses três folhetos temos originadas todas as células que compõem os diversos tecidos no nosso organismo. Essa ampla capacidade de diferenciação as torna candidatas em potencial para estudos do ponto de vista clínico e/ou terapêutico, porém sua utilização efetiva deve ser cuidadosamente analisada, uma vez que seu alto grau de proliferação e sua diferenciação irrestrita faz com que as células tronco embrionárias também sejam capazes de formar teratomas, que são massas tumorais onde pode-se encontrar tecidos dos três diferentes folhetos embrionários mencionados acima. Sendo assim, são necessários mais estudos no sentido de se conhecer melhor os mecanismos de proliferação e diferenciação dessas células para que possam vir a ser usadas terapêuticamente num futuro próximo. Até o final do século XX, a situação em que nos encontrávamos era a de que o potencial de uso terapêutico de células tronco estava restrito ao uso de células tronco adultas para aplicação clínica.

Em 1998, Ferrari e colaboradores propõem pela primeira vez que a injeção de células tronco provenientes da medula óssea no músculo esquelético de camundongos que tinham sido previamente lesados por uma toxina, era capaz de reconstituir ou regenerar esse músculo lesado (6). Nesse trabalho, nota-se o envolvimento de tecidos provenientes de apenas um folheto embrionário: o mesoderma. No entanto, a partir de 1998, uma série de estudos reportam o que parecia ser um paradoxo para os embriologistas, pois a proposta fundamental era de que uma célula tronco derivada de medula óssea seria capaz de gerar não apenas as células sanguíneas e o músculo esquelético (ambos também derivados do mesoderma), mas seria capaz de formar hepatócitos, cardiomiócitos, neurônios, células gordurosas, células epiteliais, etc. Obviamente, isso implica no cruzamento de barreiras embriológicas clássicas, pois o pressuposto é que uma célula de um determinado folheto embrionário como mesoderma, por exemplo, que deveria estar unicamente comprometida com determinados fenótipos, agora começa a originar células cujos fenótipos derivam exclusivamente de um outro folheto, como o endoderma. Sendo assim, torna-se possível que células da medula óssea (origem mesodérmica) dêem origem à neurônios (origem ectodérmica) ou ainda a hepatócitos (origem endodérmica).

Entre os anos de 1998 e 2002, uma série de trabalhos foram publicados confirmando os achados descritos anteriormente. Em 2000, Mezey e colaboradores (8) mostraram que células tronco do sistema nervoso central eram capazes de formar tecido sanguíneo, por exemplo. Vale ressaltar que, até esse momento, acreditava-se que estruturas como o sistema nervoso central e o coração eram órgãos pós-mitóticos, ou seja, eram incapazes de qualquer grau de regeneração. A idéia que tais tecidos pudessem ser regulados por um compartimento de células tronco (2) e que essas células poderiam ainda diferenciar-se em outros tecidos quebrou esse paradigma e pôs em questionamento séculos de conhecimento acumulado, principalmente na área de embriologia.

A partir de 2002, estudos que utilizaram células tronco hematopoéticas como terapêutica alternativa de regeneração hepática sugeriram que a regeneração celular observada não ocorria por um mecanismo de transdiferenciação, ou seja, transformação de uma célula tronco hematopoética num hepatócito, mas era na realidade, resultado de um processo de fusão celular, onde a célula da medula óssea injetada fundia-se com hepatócitos no fígado do hospedeiro. Na verdade, foram feitos questionamentos em relação às observações feitas até então que levaram à conclusão de que a célula da medula transformava-se num hepatócito, por exemplo, e que isso se dava por transdiferenciação celular. Sendo assim, o paradoxo de que é possível que as células tronco possam romper os limites dos folhetos embrionários primitivos através do processo de transdiferenciação ainda é alvo de intensa investigação e discussão.

Na realidade, não foram só as células tronco hematopoéticas que foram utilizadas como protótipos de cura nos modelos experimentais. Células chamadas precursores endoteliais (oriundas do sangue), células mesenquimais (oriundas da medula óssea), células satélites (do músculo esquelético), células mesenquimais (de tecido adiposo) e células embrionárias também tem sido utilizadas em modelos experimentais na tentativa de alcançar terapias alternativas para regeneração da função de órgãos afetados.

Do ponto de vista técnico ou tecnológico, a primeira decisão que deve-se tomar é em relação ao tipo de célula que se deve escolher como proposta terapêutica para uma determinada doença. Em segundo lugar, qual é a via de aplicação/injeção que deve ser utilizada. O que é consenso, quaisquer que sejam as células escolhidas, é que, antes que se possa decidir sobre as vias de aplicação, é necessário que haja manipulação das mesmas. Sendo assim, essas células são passíveis de serem mantidas em laboratório e, em particular, no Brasil, faz-se manipulação mínima dessas células, ou seja, em questão de poucas horas as células tronco são retiradas, manipuladas e injetadas no hospedeiro que apresenta o órgão acometido.

Os primeiros ensaios clínicos envolvendo terapia celular na área de cardiologia tiveram início após a publicação dos resultados de Orlic e colaboradores (12), que mostraram que as células tronco hematopoéticas eram capazes de regenerar, com

eficácia de 67%, não só músculo cardíaco, mas também células musculares lisas e células endoteliais, quando injetadas na cicatriz do infarto no coração de camundongos. Sob o aspecto de recuperação do órgão lesado, essas células apresentavam-se com potencial terapêutico extremamente elevado, visto que seriam capazes de se diferenciar em músculo cardíaco, que irá repovoar a área infartada e também de formar novos vasos, que deverão substituir àqueles parcial ou totalmente ocluídos na tentativa de suprir a demanda metabólica exigida por esse órgão.

No entanto, a idéia de que a transdiferenciação celular era o mecanismo responsável pela geração de novas células cardíacas (ou musculares lisas e do endotélio) foi novamente contestada. Em 2004, dois grupos localizados na costa oeste dos Estados Unidos publicaram, independentemente, que as células tronco provenientes de medula óssea que eram injetadas em áreas do coração infartado não se transformavam em cardiomiócitos e, ao contrário, por apresentarem marcadores moleculares específicos tornando possível a identificação das mesmas, foi possível demonstrar que estas células mantinham as características fenotípicas de linhagem hematopoiética (1; 10). Embora os autores discordem completamente do mecanismo de transdiferenciação proposto por Orlic e colaboradores (12), há consenso no fato de que a injeção de células tronco de medula óssea provê uma melhora expressiva na função miocárdica em modelos de animais infartados.

Sendo assim, os primeiros ensaios clínicos foram iniciados num momento em que a hipótese verdadeira era de que as células de medula óssea teriam capacidade de transformar-se em músculo cardíaco e/ou outras células completamente diferenciadas, como células endoteliais e de músculo liso. É importante frisar que, embora o mecanismo pudesse estar errado, havia um consenso generalizado entre os diversos grupos de investigação no mundo de que a injeção das células em modelos animais trazia benefícios, uma vez que medidas ecocardiográficas de fração de encurtamento, que dá uma idéia da capacidade de contração do coração, evidenciavam melhora funcional significativa dos corações infartados que foram tratados com células tronco de medula óssea.

Mais recentemente, surgiu a possibilidade da utilização de células tronco adultas, mais especificamente as células tronco do próprio coração, também chamadas de células progenitoras cardíacas. Essas células estão presentes no coração adulto e acredita-se que são capazes de formar os vários sub-tipos de cardiomiócitos, incluindo miócitos atriais, ventriculares e os miócitos que compõem o sistema de condução rápida no coração. A identificação das células tronco cardíacas tem sido feita por vários grupos (2) (5) (11), porém a situação ainda é bastante nebulosa no que diz respeito à sua caracterização, uma vez que não há concordância na descrição das propriedades dessas células entre os grupos.

A existência de células tronco cardíacas foi mostrada pela primeira vez pelo grupo liderado por Dr. Piero Anversa, em Nova York. Utilizando técnicas de imunofluorescência, o grupo do Prof. Anversa mostrou a presença de células que apre-

sentavam na sua superfície uma proteína denominada c-kit, que na verdade, é um receptor de tirosina kinase cujo ligante é o fator de células tronco, que é especificamente encontrado em células progenitoras. Nesse mesmo trabalho, foi visto que a morfologia descrita para as células tronco cardíacas nada tem a ver com a morfologia de um cardiomiócito adulto. Uma vez que era possível identificar as células progenitoras cardíacas através de um marcador molecular (receptor c-kit), o próximo passo foi feito no sentido de isolar essas células e utilizá-las como alternativa terapêutica em modelos animais, primeiramente. O modelo patológico utilizado foi novamente o de infarto do miocárdio e os resultados reportados por Beltrame e colaboradores (3) foram bastante promissores, uma vez que foi mostrada uma intensa regeneração cardíaca associada à melhora da função miocárdica evidenciada pela recuperação na movimentação da parede do miocárdio que, previamente à injeção das células c-kit positivas, encontrava-se totalmente acinética.

Ainda em 2003, Schneider e colaboradores também identificaram células tronco cardíacas em corações adultos, porém caracterizaram-nas através da presença de uma proteína de membrana chamada sca-1 (do inglês: stem cell antigen 1) (11). Mais tarde, Chien também mostrou a presença de células tronco no coração adulto pela presença de células positivas para o antígeno isl1, que é uma proteína que está presente no coração durante o desenvolvimento embrionário (9). Essas células isl1+ foram reportadas tanto em corações de camundongos quanto em humanos e, quando essas células eram cultivadas juntamente com cardiomiócitos adultos, verificou-se que as mesmas tinham propriedades eletrofisiológicas semelhantes àquelas descritas para os miócitos adultos.

Nesse contexto, foram identificados três tipos de células tronco cardíacas: c-kit⁺; c-kit/sca-1⁺ e c-kit/isl1⁺. No entanto, ainda é difícil imaginar o porquê da existência de três tipos diferentes de células tronco num órgão como o coração, que tem uma capacidade regenerativa tão limitada.

Em relação aos mecanismos responsáveis pela regeneração tecidual e melhora funcional observada nos modelos animais de infarto do miocárdio tanto por injeção de células tronco provenientes da medula óssea, quanto por injeção de células tronco provenientes de coração adulto, ficamos com poucas opções, uma vez que há grande controvérsia quanto à real ocorrência de transdiferenciação celular. Adicionalmente, foi mostrado que o fenômeno de fusão celular ocorre numa frequência extremamente baixa, de modo que não parece possível que esse o fenômeno de fusão celular, ocorrendo isoladamente, explique os efeitos benéficos observados.

Sendo assim, não mais as próprias células tronco, mas sim, fatores liberados por essas células aparecem como uma nova possibilidade para explicar o mecanismo responsável pelo efeito benéfico observado quando da terapia celular nos casos de infarto do miocárdio. Em 2005, o grupo de Dzau (7) propõe que o efeito resultante da terapia com células tronco ocorra através de um mecanismo de ação

que chamamos de parácrino, ou seja, é devido à secreção de certos fatores pelas células tronco. Segundo esses autores, uma proteína chamada AKT-1 (ou porteiraina kinase B) controlaria certas vias de sinalização celular que poderiam acarretar em diminuição da morte celular, aumento da proliferação de células progenitoras cardíacas, que levam, em última instância, à proteção do miocárdio isquêmico.

Em 2004, Bock-Marquette e colaboradores mostraram que animais infartados que foram submetidos ao tratamento com timosina $\beta 4$ por via intra-cardíaca ou intra-peritoneal tiveram melhora significativa das propriedades contráteis do coração (4). Nesse caso, sabe-se que uma das funções da timosina $\beta 4$ é de ativar AKT, que, como já foi mencionado, tem papel-chave na questão da regeneração cardíaca. Nesse trabalho, também foi mostrado que há aumento significativo na forma fosforilada da proteína AKT nos animais que foram tratados com timosina $\beta 4$, sugerindo fortemente, que a via de sinalização que envolve a kinase B pode ser responsável pelos efeitos benéficos observados.

Como pode-se depreender a partir dos estudos supra citados, começamos a trabalhar com terapias celulares, principalmente em cardiologia, baseados no paradigma que o processo de transdiferenciação era o mecanismo responsável pela formação de novos cardiomiócitos a partir das células tronco. Depois passamos para um paradigma de fusão, em que a célula tronco se fundiria com o cardiomiócito. Atualmente acreditamos que os efeitos parácrinos, onde a secreção de fatores pela célula tronco que produz angiogênese, diminuição da apoptose (morte celular programada) e também estimula as células tronco ou progenitoras existentes no coração adulto, seja de fato, o principal mecanismo responsável pelos efeitos benéficos até então observados.

No Brasil, a possibilidade do uso de células tronco como alternativa terapêutica em doenças cardiovasculares tem sido abordada com projetos que envolvem estudos sobre o infarto do miocárdio e a doença de Chagas.

No primeiro é produzido infarto no miocárdio do coração de camundongos, através da ligadura da artéria coronária descendente anterior. Uma vez confirmado o infarto, as células tronco são injetadas e a partir daí, os animais são monitorados por sete semanas com realização periódica de testes funcionais como ecocardiograma, eletrocardiograma (ECG) e ergoespirometria. Ao final desse período, os animais são sacrificados e são feitas análises histológicas e imunocitoquímicas a fim de se localizar as células injetadas.

Dentre os critérios para avaliar se o animal estava devidamente infartado, previamente à injeção das células tronco, destacam-se a utilização de indicadores de necrose miocárdica, medidas através do nível sérico de Troponina C, que no caso dos animais infartados, apresenta valores maiores que o normal. Adicionalmente, verifica-se a presença da onda Q profunda no eletrocardiograma. Pode-se ainda comparar a polaridade do complexo QRS, que nos animais normais são essencialmente positivos e, após o infarto consolidado, passam a ter polaridade predominantemente negativa na derivação DI.

Cerca de dez dias após o infarto, faz-se a injeção intra-cardíaca das células tronco, ou seja, injeta-se as células diretamente no coração. A primeira evidência que sugere que as células tronco injetadas estão atuando no sentido de promover a recuperação daquele miocárdio pode ser avaliada pelo padrão da onda Q do eletrocardiograma. Previamente à injeção, o eletrocardiograma (derivação DI) apresenta-se com uma onda Q profunda e francamente negativa; depois da terapia com as células de medula óssea a onda Q praticamente desaparece, fazendo com que o eletrocardiograma volte a ter um padrão muito próximo do normal.

Do ponto de vista funcional ainda, utiliza-se técnica de ergoespirometria, onde é avaliada a função cardíaca dos animais durante a realização de exercício (corrida em esteira). Nesses casos, observa-se também uma diferença significativa no consumo máximo de oxigênio quando compara-se animais que foram infartados e tratados com solução salina (grupo controle) aos animais que foram tratados com as células da medula óssea.

Em relação aos achados histológicos, mostrou-se que é possível encontrar as células tronco no coração tratado até duas semanas depois da injeção, porém após esse período não é possível identificar mais nenhuma célula que foi injetada. Nesse caso, as células infundidas são identificadas pela cor verde, pois são provenientes da medula óssea de camundongos transgênicos que expressam a proteína GFP (do inglês, Green Fluorescent Protein). Sendo assim, esses resultados sugerem que as células injetadas não se transdiferenciaram, não se fundiram aos miócitos do hospedeiro, e que, muito provavelmente, já abandonaram o coração ou morreram. Apesar disso, os efeitos benéficos são claramente observados.

Uma das evidências mais expressivas de que essas células estão efetivamente fazendo algo benéfico pode ser depreendida a partir de experimentos utilizando microarranjos de DNA. Como isso é feito? Extrai-se o RNA dos corações dos animais infartados que foram tratados com salina (grupo controle) e também dos animais que foram tratados com as células tronco. Depois faz-se a transcrição reversa (produção de DNA a partir de RNA) e marca-se esse DNA obtido com sondas fluorescentes. Por exemplo, pode-se marcar em vermelho o DNA que veio do coração do animal infartado que recebeu as células tronco e com verde, o DNA proveniente do coração do animal controle. A seguir, faz um ensaio onde esse material é hibridizado em uma plataforma onde tem-se representados mais ou menos dez mil genes do genoma do camundongo. O resultado é avaliado através da identificação das cores: onde o ensaio aparecer vermelho, indica que os genes estão mais expressos no animal infartado que foi tratado com células quando comparados ao controle. Por outro lado, se a coloração do ensaio ficar amarela, significa que houve uma combinação equilibrada entre as cores verde e vermelha, portanto dos DNAs marcados em vermelho e os marcados em verde, indicando não haver diferença entre os genes expressos em ambos grupos experimentais.

A análise quantitativa desses micro-arranjos de DNA revelou que o simples infarto do miocárdio levou à alteração de cerca de 1900 genes desses camundongos. Em particular, desses 1900 genes, a maioria teve sua expressão aumentada. Em contra-partida, quando os animais infartados foram tratados com células tronco mononucleares, o número de genes com expressão alterada caiu para 512, ou seja, apenas 26% dos genes permanecem alterados após a terapia celular. O tratamento com células mononucleares leva, porém, à alteração na expressão de 754 novos genes. Quando, por outro lado, tratou-se esses animais infartados com células provenientes da fração mesenquimal medula óssea, o resultado é ainda mais chocante. Dos 1.900 genes inicialmente alterados pelo infarto, somente 51 permanecem alterados após a terapia celular, ou seja, apenas 3% dos genes inicialmente afetados. Da mesma forma que no tratamento anterior com células mononucleares, houve mudança na expressão de 291 novos genes. Uma simples interpretação desses dados mostra, de maneira incisiva, que essas células estão de fato fazendo algo. No caso dos ensaios com microarranjo de DNA, é necessário que se possa enfocar e discriminar o impacto da terapia celular num número mais restrito de genes, visto que é bastante complicado tirar conclusões acerca de mecanismos quando se tem mais de 2.000 genes que possam estar envolvidos no processo.

Esse trabalho vem sendo desenvolvido pelo nosso grupo na Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e conta com a colaboração de professores, médicos e alunos de pós graduação desta e também vinculados à outras instituições nacionais, como a Universidade Federal Fluminense, o Hospital Pró Cardíaco do Rio de Janeiro além de instituições estrangeiras como o Albert Einstein College Medicine, em Nova York.

O segundo modelo que está sendo investigado é o de cardiopatia Chagásica. Esse projeto é liderado pelo grupo do Dr. Ricardo Ribeiro dos Santos, na FIOCRUZ da Bahia e conta com a colaboração do nosso grupo na UFRJ, do Instituto Nacional de Cardiologia de Laranjeiras e do Albert Einstein College of Medicine, em Nova York. Nesse modelo, camundongos são infectados com a cepa Colombiana do *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), de forma que os animais desenvolvem uma cardiomiopatia muito semelhante à cardiopatia chagásica humana, na qual observa-se intensa destruição do músculo cardíaco pelo infiltrado inflamatório e uma fibrose exuberante. Tal qual é feito no modelo de infarto do miocárdio, o objetivo principal desse projeto é de tratar esse animais com células mononucleares de medula óssea, utilizando, nesses casos, as células provenientes da medula óssea de camundongos transgênicos, que possuem as células marcadas em verde pela expressão da GFP.

Como a Cardiopatia Chagásica é uma doença difusa, diferente portanto do infarto, onde o comprometimento é mais focal, optou-se por injetar as células tronco sistemicamente e não diretamente no coração, como foi feito no modelo anterior. A questão óbvia foi a seguinte: será que as células injetadas na circulação periférica chegariam ao coração? Os resultados desses experimentos evidenciaram a presença de células verdes no coração dos animais chagásicos, o que de fato, prova que as mesmas chegam ao coração.

Em relação ao potencial efeito benéfico dessas células, foi mostrado que havia diminuição da inflamação e da fibrose nos corações dos animais chagásicos crônicos tratados com célula mononuclear de medula óssea de animais transgênicos.

Como a idéia do projeto inicial era de aplicar a terapia celular em indivíduos chagásicos, testou-se a própria medula óssea de camundongos chagásicos crônicos e viu-se que as células vindas medula de um camundongo doente também eram capazes de diminuir significativamente a inflamação e a fibrose previamente observadas.

Algumas das análises nesse estudo foram feitas utilizando a técnica de ressonância nuclear magnética que mostrou que os camundongos infectados por *T. cruzi* desenvolvem uma enorme dilatação cardíaca, principalmente do ventrículo direito. Quando os animais são tratados, ocorre uma melhora funcional expressiva e o retorno das dimensões das câmaras cardíacas aos valores normais.

Foram feitos ensaios de microarranjo de DNA para o modelo Chagásico também. Nesse casos, foram encontramos 1.300 genes alterados pela infecção chagásica crônica, sendo que apenas 9% desses genes permaneceram alterados após terapia celular e 131 novos genes foram regulados. Um desses novos genes regulados, era o gene que codifica para o receptor de G-CSF (do inglês Granulocyte-Colony Stimulating Factor). De maneira bem simplificada, pode-se dizer que o G-CSF é um fator de crescimento que estimula a medula óssea a produzir e liberar mais células. Sendo assim, foram feitos experimentos onde tratou-se camundongos chagásicos crônicos com G-CSF; nesse caso observou-se uma redução significativa da fibrose quando os animais foram tratados com G-CSF por uma semana e uma diminuição acentuada da inflamação quando o esquema terapêutico prolongou-se por três semanas.

Desse modo, esperamos ter contribuído no sentido de nortear os leitores de que estamos fazendo testes nos modelos animais para que, numa fase posterior, possamos aplicar esses conhecimentos na prática clínica. Na verdade, no próximo texto serão discutidos alguns protocolos clínicos que já foram iniciados e, de fato, uma série de questões estão sendo geradas a partir dos resultados obtidos nos ensaios clínicos, de modo que, para que tais perguntas possam ser respondidas, é necessário que o tema seja revisto e analisado sob o ponto de vista básico novamente. Obviamente, devemos enfatizar que a interação entre a área básica e área clínica é condição sine qua non para que possamos prosperar cientificamente.

Referências

1. **Balsam LB, Wagers AJ, Christensen JL, Kofidis T, Weissman IL and Robbins RC.** Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. *Nature* 428: 668-673, 2004.

2. **Bearzi C, Rota M, Hosoda T, Tillmanns J, Nascimbene A, De Angelis A, Yasuzawa-Amano S, Trofimova I, Siggins RW, Lecapitaine N, Cascapera S, Beltrami AP, D'Alessandro DA, Zias E, Quaini F, Urbanek K, Michler RE, Bolli R, Kajstura J, Leri A and Anversa P.** Human cardiac stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104: 14068-14073, 2007.
3. **Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, Baker M, Limana F, Chimenti S, Kasahara H, Rota M, Musso E, Urbanek K, Leri A, Kajstura J, Nadal-Ginard B and Anversa P.** Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell* 114: 763-776, 2003.
4. **Bock-Marquette I, Saxena A, White MD, Dimaio JM and Srivastava D.** Thymosin beta4 activates integrin-linked kinase and promotes cardiac cell migration, survival and cardiac repair. *Nature* 432: 466-472, 2004.
5. **Chien KR.** Lost and found: cardiac stem cell therapy revisited. *J Clin Invest* 116: 1838-1840, 2006.
6. **Ferrari G, Cusella-De Angelis G, Coletta M, Paolucci E, Stornaiuolo A, Cossu G and Mavilio F.** Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. *Science* 279: 1528-1530, 1998.
7. **Gnecchi M, He H, Liang OD, Melo LG, Morello F, Mu H, Noiseux N, Zhang L, Pratt RE, Ingwall JS and Dzau VJ.** Paracrine action accounts for marked protection of ischemic heart by Akt-modified mesenchymal stem cells. *Nat Med* 11: 367-368, 2005.
8. **Mezey E, Chandross KJ, Harta G, Maki RA and McKercher SR.** Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow. *Science* 290: 1779-1782, 2000.
9. **Moretti A, Caron L, Nakano A, Lam JT, Bernshausen A, Chen Y, Qyang Y, Bu L, Sasaki M, Martin-Puig S, Sun Y, Evans SM, Laugwitz KL and Chien KR.** Multipotent embryonic isl1+ progenitor cells lead to cardiac, smooth muscle, and endothelial cell diversification. *Cell* 127: 1151-1165, 2006.
10. **Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H, Nakajima H, Nakajima HO, Rubart M, Pasumarthi KB, Virag JI, Bartelmez SH, Poppa V, Bradford G, Dowell JD, Williams DA and Field LJ.** Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature* 428: 664-668, 2004.
11. **Oh H, Bradfute SB, Gallardo TD, Nakamura T, Gaussin V, Mishina Y, Poicjous J, Michael LH, Behringer RR, Garry DJ, Entman ML and Schneider MD.** Cardiac progenitor cells from adult myocardium: homing, differentiation, and fusion after infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 12313-12318, 2003.
12. **Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, Pickel J, McKay R, Nadal-Ginard B, Bodine DM, Leri A and Anversa P.** Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 410: 701-705, 2001.

Perspectivas de aplicações da Terapia Celular na Bahia

Ricardo Ribeiro dos Santos e Milena Botelho Pereira Soares

Pesquisador titular da Fundação Oswaldo Cruz/Bahia, Coordenador Científico do Hospital São Rafael e Pesquisadora Associada do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, FIOCRUZ/BA e do Instituto de Terapia Celular da Bahia

Na Bahia foi criado um instituto virtual, o Instituto de Terapia Celular da Bahia, que tem apoio do Governo do Estado, e integra várias instituições de pesquisa e hospitalares, sendo a FIOCRUZ/BA o núcleo desse instituto. Dois hospitais que integram o instituto já realizam estudos em terapia celular: o Hospital São Rafael e o Hospital Santa Izabel. No núcleo da FIOCRUZ é realizada a pesquisa básica que permite a translação dos protocolos terapêuticos desenvolvidos para a clínica, através de estudos clínicos em várias áreas, realizados nos hospitais integrados ao Instituto de Terapia Celular.

O pioneirismo das pesquisas com células-tronco na Bahia pode ser evidenciado por dois estudos desenvolvidos que colocaram este Estado em posição de destaque no cenário nacional. As pesquisas na área de cardiologia estão sendo realizadas no Hospital Santa Isabel. Em uma pesquisa pioneira no mundo, foram estudados, em uma primeira fase, 30 pacientes chagásicos com insuficiência cardíaca. Em outro projeto, também pioneiro no mundo, 30 pacientes com doenças crônicas do fígado foram estudados no Hospital São Rafael. Os resultados destes estudos foram promissores e serviram de base para a realização de novas análises visando à confirmação da ação da terapia celular nestas doenças e para o aprimoramento desta nova modalidade terapêutica.

Terapias celulares para outras patologias, como, por exemplo, lesão de nervo periférico, as seqüelas do diabetes, e a mielopatia associada à infecção por HTLV serão também estudadas, quando houver aprovação pelos comitês de ética em pesquisa.

As terapias que estão sendo propostas ou em fase de investigação envolvem células-tronco adultas, do mesmo indivíduo. A principal fonte é a medula óssea. A experiência de 35 anos usando célula-tronco de medula nos transplantes de medula demonstra que a aplicação destas células é segura. Em relação às aplicações destas células na medicina regenerativa, já se tem hoje um grande número de pacientes com doenças cardíacas, hepáticas e neurológicas, dentre outras, que indicam ser este um procedimento seguro.

Outro tipo de células-tronco adultas que estamos investigando é a célula mesenquimal, que pode ser obtida com facilidade da medula óssea e do tecido adiposo.

Embora vários estudos tenham demonstrado um potencial terapêutico destas células, a sua utilização clínica requer maior controle. Alguns trabalhos demonstraram que essas células cultivadas podem ter uma transformação para células tumorais e, portanto, se não as monitorarmos, é possível induzir o desenvolvimento de tumores, em vez de tratar o indivíduo. Este controle é feito utilizando análises citogenéticas.

Em doenças onde há alterações vasculares ou metabólicas que levam à morte celular, fibrose e perda de função, o transplante de células-tronco tem um papel regenerativo nas áreas lesadas. Já em doenças autoimunes, onde uma resposta imune agressora causa a lesão, a estratégia é um pouco diferente: a célula-tronco é utilizada para anular a resposta imune agressora. De um modo geral, nas doenças auto-imunes é feita a retirada de células-tronco da medula óssea. Posteriormente, destruímos as células auto-reativas no paciente por imunossupressão com agentes quimioterápicos, e depois, o paciente recebe de volta as células da medula que foram mantidas criopreservadas para reconstituir um novo sistema imune livre de auto-agressão. Este é um procedimento clássico de transplante de medula óssea, em que temos experiência de mais de 30 anos.

O Brasil tem um estudo pioneiro no tratamento de doenças autoimunes para diabetes tipo 1. Neste estudo, realizado em Ribeirão Preto pela equipe liderada pelo Dr. Júlio Voltarelli, foram tratados 14 pacientes diabéticos tipo 1, logo no começo da doença quando eles ainda têm função pancreática suficiente para produzir insulina. Com a terapia celular, o mecanismo que vai destruir as células produtoras de insulina no pâncreas é eliminado. Com exceção do primeiro paciente, todos apresentaram redução da curva glicêmica e permanecem sem necessitar de aplicações de insulina.

Já em pacientes com estágios mais avançados de diabetes, é necessário reconstituir a função pancreática de produção de insulina. Em um dos trabalhos demonstrou-se que, a partir de células de medula óssea, é possível gerar células produtoras de insulina. Este é um resultado promissor, e a metodologia poderá ser aplicada para tratar pacientes que não possuem mais produção de insulina pelo pâncreas.

A pesquisa básica é muito importante para o desenvolvimento de protocolos terapêuticos seguros e eficazes. Ela é o alicerce da pesquisa clínica, utilizada para testar as várias terapias, utilizando modelos de doenças humanas em animais. O principal modelo animal que utilizamos é o camundongo. Linhagens de camundongos transgênicas para beta-galactosidase, e para a proteína fluorescente verde (GFP) são ferramentas para rastreamento do destino das células-tronco utilizadas na terapia celular. Por exemplo, à medida que injetamos as células de medula óssea do camundongo transgênico para GFP em outro animal, podemos observar se elas se transformam no miocárdio ou no fígado, pois aparecerão células no coração e no fígado com fluorescência verde.

Uma das patologias que investigamos na FIOCRUZ/BA é a lesão crônica do fígado. Neste tipo de lesão, ocorre um remodelamento, uma agressão e uma transformação fibrótica. Devemos ter em mente que o fígado por si tem enorme capacidade de regeneração. Se retirarmos 1/3 do fígado, em uma semana ocorre

regeneração da massa completa do fígado. Isso mostra que um fígado normal tem um potencial regenerativo grande. Se pudermos ajudar o processo natural de regeneração, poderemos recuperar o tecido lesado por agressões crônicas.

As principais células-tronco utilizadas em lesões hepáticas são as células mesenquimais, células da medula óssea, do sangue de cordão umbilical, células-tronco embrionárias e células ovais. Vários trabalhos mostram que, após o tratamento com estes vários tipos celulares, diminui a fibrose, aumenta a regeneração hepática, diminui a apoptose, diminui a inflamação e aumenta a taxa de sobrevivência. Uma série de alterações no fígado desses animais e melhoras clínicas e funcionais são observadas após o tratamento com células-tronco.

Um dos modelos mais importantes que temos em fígado é a lesão induzida por uma droga altamente tóxica, o tetracloreto de carbono. Um grande número de células fluorescentes verdes aparece no fígado lesado, demonstrando que são provenientes da medula óssea transplantada que possui expressão de GFP. Algumas células verdes apresentam coloração para citoqueratina e albumina, indicando que estão se transformando em hepatócitos. Encontramos também células fluorescentes com marcação para célula oval, que é uma célula-tronco precursora dos hepatócitos. Há um grande aumento no número de células ovais, mostrando que, no animal que tem lesão hepática, há uma regeneração espontânea grande a partir de células da medula óssea.

O modelo de lesão crônica do fígado que usamos é a cirrose induzida por administração de tetracloreto de carbono durante seis meses. O fígado fica totalmente nodular, com fibrose septal formando macro e micronódulos regenerativos. Os animais apresentam um quadro típico de cirrose hepática, muito semelhante à cirrose terminal humana. Nesses animais crônicos, transplantamos células de medula óssea de camundongos GFP por via endovenosa. Observamos células verdes presentes no fígado cirrótico. Mais importante é a diminuição da fibrose após o tratamento com células-tronco em quase 60% quando comparados à fibrose de animais cirróticos controles.

Essa base experimental estimulou a realização de um estudo clínico no Hospital São Rafael, em cooperação com a FIOCRUZ. A cirrose crônica tem como principal causa as infecções com os vírus da hepatite B e C e o consumo abusivo de álcool. A associação dos dois fatores não é tão comum, mas praticamente só hepatite C e álcool formam quase 50% dos casos de cirrose crônica. Quando consideramos a falência hepática, seja ela aguda ou crônica, o tratamento definitivo e único existente é o transplante hepático. Na aguda, existe uma sobrevivência de 40% a 50%, mas sem o transplante a taxa de mortalidade é de 90% a 100%. Na insuficiência crônica, o transplante causa uma sobrevivência de um ano para 90% dos pacientes e de cinco anos para 70%. O problema é que há uma lista de transplante grande e uma baixa captação de órgãos doados para fazer esse transplante. Só na Bahia a lista está em 221; em 2004/2005 houve 30 óbitos para cada ano dos pacientes que estavam na

fila. No Hospital São Rafael, onde fazemos transplante de fígado, a nossa lista está em torno de 120 pacientes; neste ano, ocorreram 26 mortes e só conseguimos fazer seis transplantes; o resto dos pacientes morre na fila.

Este quadro nos levou a testar a terapia celular com o objetivo de tentar melhorar a qualidade de vida ou melhorar a chance do paciente permanecer na fila por mais tempo, melhorando a sobrevida. No estudo de fase I, foram tratados 10 pacientes com células de medula óssea para verificar se o procedimento é seguro e exequível. Foram coletados aproximadamente 50 ml de medula por aspiração na crista ilíaca, e as células mononucleares purificados a partir desta medula foram injetadas na artéria hepática dos pacientes. Não houve piora, nem registro de efeitos adversos ao tratamento. Além disso, foi observada uma tendência de melhora de algumas funções, principalmente em relação à produção de albumina. Já concluímos o estudo clínico de fase II, no qual demonstramos que a terapia celular de fato causa a melhora clínica dos pacientes.

Também tendo como base estudos em modelos animais realizados na FIOCRUZ/BA, conduzimos o primeiro estudo de terapia celular em pacientes com insuficiência cardíaca pela doença de Chagas. Este estudo começou em 2003 e foi até junho de 2005, incluindo 30 pacientes, com o objetivo de demonstrar a segurança e potencial eficácia do método. Foi realizada a punção da crista ilíaca para coleta de aspirado da medula óssea. As células da fração mononuclear da medula óssea obtida são injetadas por um cateter pela femoral e distribuídas nas três coronárias; descendente anterior, circunflexa e coronária direita, lentamente.

Os níveis de troponina, um marcador de lesão do coração, permaneceram inalterados durante e após o procedimento, mostrando que não houve necrose no coração. A fração de ejeção, um indicador da função cardíaca, é bastante baixa nos pacientes chagásicos incluídos no estudo. Após a terapia, houve uma melhora em torno de 10%, o que é bastante significativo, pois o quadro clínico de todos os pacientes era extremamente grave. Os pacientes estavam dispnéicos aos mínimos esforços, alijados da família, do trabalho, e a recuperação da qualidade de vida após o tratamento foi marcante. Estes pacientes estavam com uma classificação funcional do New York Heart Association bastante ruim, fase terminal. Normalmente esses pacientes morrem em um período de um ou dois anos. A classe funcional também melhorou significativamente após o transplante, se mantendo após seis meses de tratamento. Não houve alterações de arritmia de significância. O nível de sódio sérico baixo é um indicador de mau prognóstico para a insuficiência cardíaca. Houve um aumento dos níveis de sódio sérico nesses pacientes duas a três semanas após a terapia.

Com base neste estudo clínico, que demonstrou ser esta terapia em pacientes com doença de Chagas segura e potencialmente efetiva, foi iniciado um estudo multicêntrico do Ministério da Saúde, com quatro braços, sendo um destes braços com 300 pacientes com doença de Chagas, onde participam 15 instituições no Brasil. Esperamos que os resultados deste estudo irão comprovar a eficácia do tratamento, para que este possa ser empregado como rotina no tratamento de pacientes chagásicos em todo o país.

Aplicação de células-tronco em Cardiopatias

Hans Dohmann

Diretor Técnico do Centro de Ensino e Pesquisa do Hospital Pró Cardíaco

Antes de mostrar nosso material próprio, gostaria de começar mostrando alguns dados da literatura, em humanos, que nos trazem informações relevantes.

Observando pacientes no primeiro mês pós-infarto agudo do miocárdio, temos: O paciente sofre o infarto, é internado, colhe-se sangue periférico desse paciente e se consegue observar que na primeira semana pós infarto o número de células progenitoras endoteliais circulantes, células com origem da medula óssea e que participam da neovascularização, sobem na circulação periférica. Isso nos mostra que o organismo naturalmente, fisiologicamente, sem nenhuma intervenção, de alguma forma reage ao insulto cardíaco agudo, jogando células da medula óssea na periferia. Isso é interessante porque muda a quantidade dessas células e a sua funcionalidade nesse período de tempo.

Outro dado relevante é o quimerismo observado em pacientes submetidos a transplantes cardíacos. Pacientes do sexo masculino que recebem um coração de um paciente do sexo feminino e vive bem com aquele coração, evolui bem, retoma a sua vida e, por uma infelicidade, a doença cardíaca volta a se desenvolver, ele volta a desenvolver um infarto, falece e aquele coração que era feminino vai a estudo patológico, encontramos cardiomiócitos com cromossomo Y mostrando que aquele coração que era de mulher de alguma forma foi capaz de gerar cardiomiócitos. Esse é um dado interessante. Existem outros grupos da literatura que não conseguiram reproduzir esse dado e outros grupos que reproduziram esse dado. Há uma série de considerações técnicas que poderíamos aqui fazer, mas esta é efetivamente uma informação relevante na medida em que dá, num modelo absolutamente humano, uma sugestão bastante forte de que o organismo é capaz de gerar cardiomiócitos independentemente da nossa ação injetando células ou fatores. Não só cardiomiócitos, mas, como era de se esperar, estruturas vasculares nesse coração são achadas a partir de uma formação, de uma geração própria tecidual daquele organismo.

Dentro do que foi falado, resalto que a capacidade angiogênica dessas células e a diferenciação principalmente, porque nessas células são progenitores endoteliais já conhecidos há bastante tempo, me parece algo pouco discutido durante todo esse período. E, sob o ponto de vista clínico, essa capacidade é absolutamente

fundamental, principalmente em alguns modelos especificamente onde boa parte do efeito que se espera destas células passa exatamente por esse efeito angiogênico.

Mais interessante ainda é que esse mesmo raciocínio se dá, ou pelo menos um grupo foi capaz de demonstrar isso, quando falamos de transplante de medula. Encontramos um coração com cardiomiócitos, com cromossomo Y igual ao da medula. Então, o que sugere esses estudos de quimerismo é que o organismo adulto humano é efetivamente capaz de gerar cardiomiócitos e estruturas vasculares e provavelmente a medula óssea participa, pelo menos parcialmente, desse processo. Essas informações e sugestões, eu insisto, são observações práticas de seres humanos sem nenhuma injeção de células, sem nenhuma intervenção de qualquer natureza.

Baseado num modelo animal desenvolvido pelo professor Antônio Carlos Campos de Carvalho na Universidade Federal do Rio de Janeiro – estamos falando dos anos 2000, 2001 – tivemos a oportunidade de, ao trabalhar com doença isquêmica crônica, ter a primeira experiência com insuficiência cardíaca e células de medula óssea e, hoje, posso falar com tranquilidade, do mundo. Isso foi bastante relevante porque naquele momento tínhamos o relato do uso de mioblasto pelo professor Menache, na França, alguns meses antes, e tínhamos uma discussão grande de em qual modelo iniciar esta caminhada. Uma série de considerações entram na escolha desse modelo quando não se tem uma porta para bater e perguntar, ou já se tem um caminho para pegar uma brecha e seguir. E, dentre várias discussões, acabou prevalecendo o que nos parecia eticamente naquele momento mais relevante, adequado e interessante e que acabou se juntando com as informações pré-clínicas, que foi seguir na direção de um modelo de pacientes com uma doença muito avançada, doença coronariana; esses pacientes já tinham sido submetidos a cirurgias cardíacas, já tinham feito várias angioplastias, já tinham curso de evolução grande; vários deles estavam aguardando o transplante cardíaco que é o mesmo problema que Ricardo Ribeiro dos Santos comentou no texto anterior em relação a transplante hepático. Uma minoria desses pacientes consegue chegar ao transplante cardíaco. E nesses pacientes não se tinha nada mais a fazer, não tínhamos mais o que oferecer: eles não eram mais operáveis, não havia mais como tratá-los por cateter, os remédios eram administrados nas maiores doses possíveis. Foi nessa população que demos início à experiência clínica com células de medula óssea. Para isso utilizamos um sistema de cateter. Pela gravidade dos pacientes, imaginar abrir o peito para fazer uma injeção de células era algo que na minha cabeça não fazia sentido, mas o Texas Heart Institute, junto com uma companhia, nos trouxe a possibilidade de trabalhar com esse cateter; na época não havia muita disponibilidade dele. Na época, um cateter que entrava pela aorta, ia dentro da cavidade ventricular esquerda e era capaz de buscar informações elétricas e mecânicas do que estava acontecendo ponto a ponto no ventrículo esquerdo. Sob o comando, ele é capaz de instruir uma pequena agulha, através da qual é possível

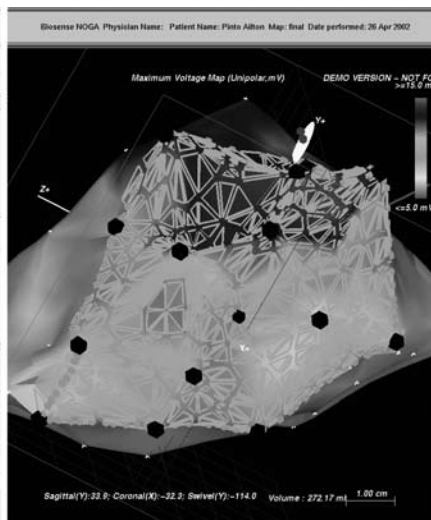
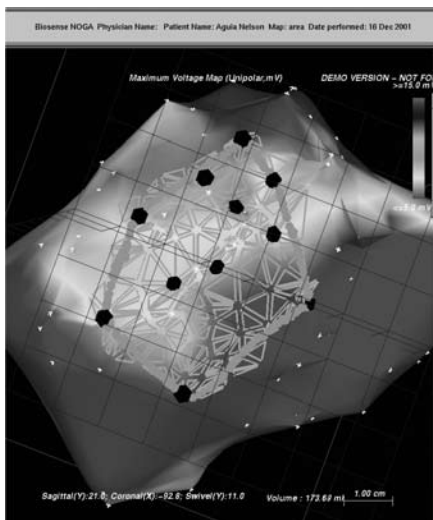
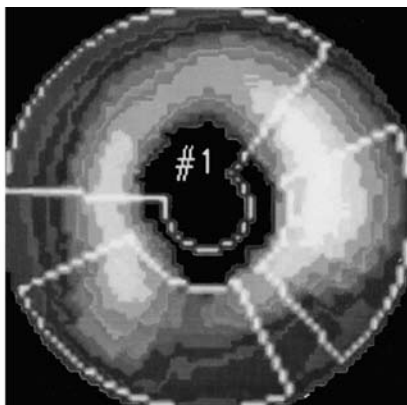
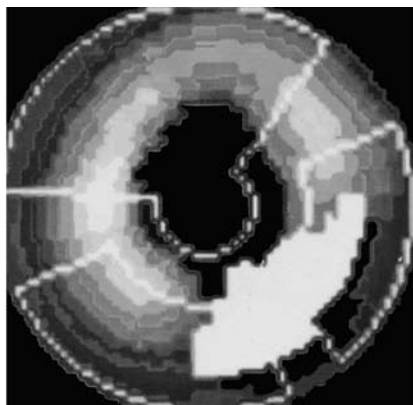
fazer a injeção direta dessas células mononucleares no músculo cardíaco, no tecido cardíaco.

O mapeamento é feito dessa forma. São obtidos pontos através dos sensores mecânicos elétricos. Vão aumentando a quantidade de pontos até que no final temos uma representação gráfica do ventrículo esquerdo; isto é, em tempo real dentro da sala de cateterismo; se eu estivesse com o console, passaria o *mouse* em cima da figura; e conseguiria ver o coração no ângulo que quisesse; uma figura tridimensional dá o recurso que normalmente dentro da sala de cateterismo não temos.

Estes pacientes receberam células de medula óssea em área de músculo vivo. Isso é absolutamente relevante porque, se pegarmos o texto entregue à CONEP em 2000, o que estava lá escrito era que o fundamento desse trabalho era em cima de angiogênese. Injetávamos essas células em músculo vivo, porém doente. É o que chamamos de miocárdio hibernante. Ele está vivo, tem condições de recuperar-se funcionalmente, mas está submetido a um processo de isquemia crônica tal que perde sua capacidade funcional e fica ali quieto esperando alguma chance de receber mais nutrientes e poder voltar a funcionar. Esse foi o principal mecanismo imaginado, termos angiogênese naquele local e com isso podemos oferecer melhor condição sanguínea naquela região e podemos recuperar essas regiões hipofuncionantes. Não fizemos a opção de injetar em área de fibrose porque os dados que o Antônio Carlos Campos de Carvalho nos mostrava sugeriam até uma possibilidade de transdiferenciação, mas mesmo que esta sugestão fosse confirmada esse era um fenômeno tão raro que não justificava fazermos uma aposta desse tipo.

Em cima dessa lógica, foram 14 pacientes tratados contra 7 controles, observamos uma melhora significativa sob o ponto de vista da classe funcional. Clinicamente avaliando os sintomas para insuficiência cardíaca e angina do peito houve uma melhora significativa no grupo tratado. O desempenho, no teste ergométrico, aumentou significativamente em Metz, em energia, eles foram capazes de despende significativamente mais energia e também consumir mais oxigênio de forma também significativa sob o ponto de vista estatístico; e no grupo controle nenhum desses parâmetros se modificou positivamente.

O mais interessante para nós era vermos a isquemia do paciente. Se queríamos angiogênese com aumento de perfusão sanguínea, queríamos reduzir a isquemia. O *software* da cintilografia mostrava-nos que esses pacientes tinham, em média, 15% do ventrículo esquerdo sob isquemia e isso cai, ao final de dois meses, para 4,5%, o que na prática clínica é um resultado pouco comum de ver. É uma redução relativa na ordem de 70%. A parte da cintilografia que avalia fibrose tem até uma diminuição absoluta do número, mas isso está longe de conseguir significância estatística, ou seja, interpretamos que não há diferença na área de fibrose, no segmento de dois meses desses pacientes.



Aqui, o *software* mostra a área de isquemia, esta área em branco. É uma isquemia ínfero-lateral do coração; uma grande área isquêmica. Essa mesma área está representada aqui pelo mapeamento mecânico. Cada ponto preto é uma área de injeção de células mononucleares de medula óssea. Dois meses depois, neste caso tivemos uma recuperação completa da isquemia. Uma resolução de 100%. E essa mesma área, então, com quatro meses, uma recuperação expressiva da atividade mecânica. O resultado sempre é dado num código de cores, sendo o vermelho ruim, então vemos que não havia nenhuma atividade mecânica na área trabalhada. O púrpura é o melhor resultado possível. Então já dá para vocês terem idéia de uma recuperação de atividade mecânica bastante expressiva neste caso, como em outros casos. Aqui, exemplo de uma parede posterior completamente parada. Um indivíduo que tinha 12% de fração de injeção; significa, na prática, que ele não concluía o seu almoço sem

parar para descansar, não tomava banho sem ajuda da esposa, coisas desse tipo só para vocês terem idéia do que estamos falando. Quatro meses depois, esta parede posterior na sua área médio basal completamente recuperada sob o ponto de vista mecânico e isso se refletiu sob o ponto de vista de qualidade de vida.

O grupo do Texas Heart já tinha feito, no Texas, e nós tínhamos feito no Brasil: uma co-relação do dado elétrico com a ressonância magnética e com a cintilografia, sob o ponto de vista da precisão desse método para identificar áreas de fibrose. Isso até nos rendeu um prêmio do Congresso Europeu em 2002. O estudo mostra que, quando a eletricidade está abaixo de sete milivolts, o grau de certeza que se tem para dizer que aquilo é fibrose é muito alto.

Este era um estudo de segurança. Hoje só contamos a história positiva porque não temos algum efeito adverso para relacionar.

Mas tivemos várias preocupações sob o ponto de vista de antecipar e identificar possíveis problemas para os pacientes.

Essas injeções são feitas aqui em áreas viáveis. No mapeamento elétrico, a área vermelha é fibrose, porque tem uma eletricidade baixa, e, quando vamos saindo do vermelho e caminhando para o colorido, temos a área viva. Estamos injetando no coração numa área viva. Uma preocupação que tínhamos – embora não houvesse dado experimental que sugerisse isso – era se não causaria fibrose, se não haveria um dano secundário à injeção. Por isso tivemos a preocupação de estudar eletricidade na área de voltagem. Queríamos saber se a eletricidade no correr do tempo diminuía secundária a essas injeções.

Quando analisamos esses dados consolidados de vários pacientes, verificamos que a voltagem na área da injeção não se alterou, o que era importante para nós; a injeção não causava nenhum malefício naquelas áreas vivas. A voltagem na área de injeção do grupo controle, também não havia nenhuma modificação e era de esperar isso na medida em que o grupo controle não foi submetido a nenhum procedimento, nem teve evento clínico significativo durante a evolução.

Quando vemos a voltagem em torno da área de injeção no grupo tratado comparado ao grupo controle, vemos um aumento significativo da voltagem. Aumentar voltagem aqui significa diminuir fibrose. Significa que em algum lugar onde havia fibrose deixou de ter.

A ordem de precisão desse mecanismo é de 0.8 milímetros. Isso nos dá um grau de precisão de informação diferente dos exames que temos hoje na prática clínica. Observamos, através desse mapeamento elétrico, que há um aumento da área viável, o que nos foi bastante provocativo, até que um paciente faleceu 11 meses após o procedimento e a família então autorizou o estudo do seu coração. O que fazemos foi comparar uma parede que não recebe célula com uma parede que recebeu tratamento celular, então é o mesmo coração, comparando a área que recebeu as células injetadas com uma área que não recebeu; e o que se vê é uma quantidade de vasos sanguíneos, não só em quantidade, mas em morfologia, completamente diferente do que se vê habitualmente.

As vezes caímos na tentação de dizer que hoje os dados não suportam tanto quanto imaginávamos no início. À questão da diferenciação miocárdica sob o ponto de vista da célula injetada direto em cardiomiócito, eu concordo em gênero, número e grau; sob o ponto de vista de que mecanismos possam desencadear um processo de cardiomiogênese, particularmente acho, por outro lado, que existem muitas sugestões fortes na literatura; e continuo acreditando que, não pela transdiferenciação direta, mas por outros mecanismos, existe, sim, a possibilidade de formação de cardiomiócitos em seres humanos.

Sei que nós, cardiologistas, passamos as últimas décadas assim; enfiamos nossas cabeças dentro das artérias coronárias, sempre achamos que a única coisa que importava era dilatar a lesão, diminuir lesão com anti-colesterol, fazer angioplastia e tenho dividido muito com os colegas que está na hora de tirarmos a cabeça aqui de dentro, olhar o que há à volta porque eventualmente o que há à volta pode ser mais interessante para os nossos pacientes do que o que está dentro das artérias.

Vejam o segmento destes pacientes. No segmento de um ano no teste ergométrico. Este resultado positivo se sustenta até um ano. Estamos concluindo o acompanhamento de quatro anos desses pacientes e posso dizer que esses resultados se sustentam, num subgrupo de pacientes que vou mostrar, até quatro anos com bastante tranquilidade; e nunca vi efeito placebo de quatro anos, já vi efeito placebo com terapia gênica de seis, oito, nove meses, mas quatro anos realmente nunca vi.

No estudo da qualidade de vida ao final de um ano, tivemos uma diferença bastante significativa entre o grupo controle e o grupo tratado. Mas o que me chama mais atenção é que, quando comparamos o grupo tratado com o grupo que é um dado geral da população norte-americana para a mesma faixa de idade – só usamos dados norte-americanos porque infelizmente no Brasil não temos esse tipo de validação – as curvas são completamente superponíveis. Quanto mais perto do centro pior a qualidade de vida, quanto mais aberto melhor a qualidade de vida. As curvas são completamente superponíveis, numa população que tinha antes uma qualidade de vida bastante limitada.

Ao contrário do paciente citado pelo Dr. Ricardo Ribeiro dos Santos, aqui aconteceu um fenômeno inverso. Que eu saiba ninguém teve filho, até porque não eram tão jovens. Mas curioso como mudou as vidas desses indivíduos; a maioria deles veio a separar-se das esposas. Não sei se isso causou algum viés na avaliação de qualidade de vida ou não, espero que não, mas é especificamente relacionado à saúde. O fato é que vários deles se sentiram confiantes de ir para a vida sem ter uma companheira ao lado. Eles eram dependentes de alguém e muitos deles acabaram se separando, voltaram a trabalhar e assumiram um ritmo de vida completamente diferente.

Um subgrupo de pacientes estavam esperando transplante cardíaco. Eles tinham um consumo de oxigênio baixo; abaixo de quatorze mililitros por quilo por minuto. Essa é a indicação precípua de transplante cardíaco. Vejam que um desses pacientes praticamente não alterou, mas os outros pacientes todos estão acima de 25 mililitros por quilo por minuto, que é o índice normal para a população que não é doente nessa

idade. Isso aqui, posso dizer-lhes que se mantém até dois anos. Eu nunca vi efeito placebo de dois anos, já disse isso, então é algo que continua nos animando muito.

Esta é uma análise mais recente. Dos 14 iniciais, vimos que alguns sustentavam melhor o resultado de isquemia especificamente e outros não. Por coincidência, foi a metade, 7 tiveram resultado sustentado da melhora de isquemia e 7 não tiveram esse resultado sustentado. Posso dizer que estes 7 que tiveram sustentabilidade do resultado ao correr do tempo são aqueles que têm quantidade e têm maior densidade das células que há muito tempo sabemos, ou pelo menos imaginamos, que têm um papel relevante, que são as células mesenquimais e os progenitores endoteliais. Aqueles 7 pacientes que tiveram maior quantidade da sua punção dessas duas categorias de células e que no mecanismo de injeção, em relação à área tratada, gerou uma densidade maior de células são esses pacientes que evoluem bem e que sustentam melhor resultado ao correr de um ano.

Infarto agudo do miocárdio

Um segundo capítulo que gostaria de passar rapidamente é o do infarto agudo do miocárdio. A técnica original foi descrita pelo professor Brodstorn, na Alemanha. Eu diria que nesse capítulo a Alemanha é certamente uma liderança mundial.

Estudamos uma alternativa de injeção para essas células, não só pela artéria coronariana como também pela veia coronariana, e vimos que as duas podem ser efetivas. Para isso partimos para um trabalho clínico que envolvia 20 pacientes pela artéria coronária, 10 pela veia coronária contra 10 controles. Com *follow-up* de 6 meses de todos os pacientes Sempre uma preocupação de segurança grande, então fazemos ultra-som intra-coronariano em todos; ficamos preocupados com a possibilidade de re-estenose nesses pacientes. Aqui são dados ainda iniciais, mas, vejam, são 8 primeiros pacientes; 5 tratados contra 3 controles. Já há melhora significativa da função diastólica desses pacientes. É um trabalho estatisticamente calculado para 40, com 8 oito pacientes, 5 para um lado, 3 para outro, já vemos uma melhora diastólica significativa pelo Tissue Doppler e essa é uma constante. A diástole é sempre a primeira coisa que melhora nesses pacientes e isso tem impacto neles, é significativo.

Vemos que os grupos começam a separar-se entre o terceiro e o sexto mês. Até o terceiro mês, não observamos diferença, os pacientes seguem iguais. Mas, entre o terceiro e o sexto mês, as curvas começam a separar-se. E aqui um aumento do volume diastólico nos pacientes que não receberam célula, ou seja, o coração daqueles que não receberam célula está alargando no pós-infarto, o que é normal, enquanto os das células, não é que estejam recuperando e ficando com corações maravilhosos, mas não estão piorando no correr do tempo.

Quando vemos a fração de injeção, é a mesma coisa. Até o terceiro mês não há grandes diferenças, mas a diferença se acentua entre o terceiro e sexto mês. São poucos pacientes. É só uma tendência de significância. E ainda com poucos pacientes, mas já com alta significância quando vemos o espessamento da área enfartada;

a capacidade de aquele músculo espessar; isso é um sinal clínico importante de saúde no miocárdio naquela região. A diferença já é altamente significativa e também se dá entre o terceiro e o sexto mês. Até o terceiro mês não vemos diferença e entre o terceiro e o sexto mês abre uma grande diferença na capacidade de espessamento da área enfartada.

Tivemos oportunidade, no Laboratório de Medicina Nuclear e Imagem Molecular, de talvez ser um dos primeiros grupos do mundo, acho que com tecnécio fomos os primeiros, sob o ponto de vista de marcar essas células mononucleares injetadas para podermos ter idéia de qual a dinâmica delas no ser humano. A primeira informação relevante é que uma parte significativa dessas células vai para o coração. Isso parece pouco mas é uma informação bastante relevante. Vejam que o coração é o órgão mais marcado.

Na cintilografia de perfusão, a área de infarto é a escura. A parte clara é a parte normal, a parte escura é a afetada pelo infarto. Aqui é a marcação das células e aqui o computador junta às duas figuras. Se tivesse feito à mão, não teria sido tão preciso; nem sempre é tão preciso assim, mas em todos os casos as células não só vão para o coração, como vão especificamente para a área acometida pelo infarto, às vezes de maneira perfeita como esta, às vezes de maneira não tão perfeita, mas elas sempre vão nessa direção.

Interessante um dado da literatura do último trabalho apresentado na área de infartos. Trouxe o que há de mais recente para simplificar. Até hoje o maior trabalho publicado é um com 200 pacientes, duplo cego, alemão, do grupo do Top Care, de Frankfurt. Quero chamar atenção que eles analisam todos os pacientes, ou seja, 100 pacientes com infarto receberam tratamento com célula mononuclear, 100 não receberam, nem o médico sabia quem estava recebendo o quê, o estudo era duplo cego como manda, como deve ser. Estamos numa fase onde o estudo duplo cego é fundamental para tentar trazer um benefício para a população. Não há como dar essas respostas do ponto de vista clínico sem metodologia desse tipo e por isso, no Brasil e em todos os lugares do mundo, estão se movimentando para a realização de trabalhos duplos cegos. Vemos uma melhora significativa dos pacientes, mas as melhoras que realmente são altamente significativas são quando temos uma população que tem uma fração de injeção abaixo de 50%, aí a melhora é realmente expressiva, com alta significância e principalmente pacientes tratados com mais de cinco dias pós infarto. Alguns grupos trabalharam no dia seguinte, no terceiro dia, no segundo dia e vemos que pacientes tratados antes do quinto dia não têm um resultado significativo e pacientes tratados a partir do quinto dia têm um resultado mais significativo. Acho interessante esse achado desse grupo alemão, algo que saiu há poucos meses atrás, porque é exatamente o desenho feito para o Multicêntrico do Brasil iniciado em 2006, na área de infarto que é coordenado por nós; é exatamente esse paciente que imaginávamos e escolhemos para fazer parte desse trabalho. São pacientes com fração de injeção baixa e a injeção será feita exatamente no quinto dia, que é o último dia de internação desses pacientes. Correndo bem, ficam em torno de cinco, seis dias, por isso não botamos mais para a frente. Estamos bastante otimistas de que tenhamos acertado em cheio no desenho desse estudo e possamos ter um resultado consistente.

Debate

Células-tronco, inovação e acesso

Carlos Morel (*Diretor do CDTS, Fiocruz*) – Pegando um pouco da história – e voltando à década de 60 – quando se fala, hoje, em célula-tronco, antes, o rótulo era: diferenciação celular. Falava-se muito em diferenciação celular. Lembrei dos trabalhos do John Gordon, o primeiro a clonar xenopos, um sapo, um batráquio, e fazer um animal adulto a partir de uma célula somática. Algo meio irregular, funcionava, não funcionava, não se sabia direito o porquê.

Talvez algo que eu tenho sentido falta na apresentação aqui, não para os cientistas, mas para a sociedade em geral foi falar do impacto que a Dolly gerou. A clonagem da ovelha colocou no radar da sociedade a questão de potencialidade de células somáticas. E o trabalho de Yan Hulmut e outros mostrou a necessidade de pesquisa básica – e aí Ricardo Ribeiro dos Santos nos apontou isso – para entendermos o que está acontecendo ali, quais são os mecanismos de diferenciação, por que aquelas células totipotentes, multipotentes, seguem uma linha ou outra. Acredito que nessa área, que é de grande interface com a sociedade, não podemos minimizar esses experimentos, cuja finalidade era até outra. Hoje virou rotina; o gado Neló, como foi falado, quer dizer, tem-se essa área toda na agricultura.

Ricardo Ribeiro disse algo que também me chamou atenção, a indissociabilidade entre a pesquisa básica e o que está acontecendo. Eu diria que isto é quase que um axioma. Sem uma atividade de pesquisa básica, de investigação do mecanismo, dos fatores, claro que esse trabalho não pode ser feito. Esse campo tem também, uma necessidade grande de olhar para outra direção: a questão da inovação tecnológica e a questão do acesso posterior a essas tecnologias da sociedade em geral.

Ricardo Ribeiro deu exemplo disso em doença negligenciada, em Chagas e Hepatite. É importante separarmos um pouco o que é uma aplicação numa doença negligenciada em que todo o conhecimento praticamente está nos países como o nosso, ou seja, a competição é menor, a possibilidade de inovar e ter descobertas é bem maior e há dificuldades maiores quando se tem um trabalho em doenças que não são negligenciadas, como diabetes, cirrose etc. São dois campos completamente diferentes. Com a Lei de Inovação, no Brasil, é importante pensarmos não só, na questão da proximidade da pesquisa básica, como também na discussão da inovação tecnológica. Até adiantando um pouco, a FIOCRUZ está tentando adequar-se à Lei de Inovação Tecnológica. A discussão sobre os chamados NIT's – Núcleo de Inovação Tecnológica já está caminhando na FIOCRUZ. Então, temos que ficar sempre com este pensamento: pesquisa básica é necessária, mas não é suficiente, tem-se que olhar o outro lado. Isto chamou muito minha atenção.

Acho, também, que estamos numa ótima fase, mas é uma fase ainda de aprendiz de feiticeiro. Pegamos aquelas células, jogamos lá dentro, não sabemos direito como as coisas se arrumam. A evolução, no meu entender, será da fase de aprendiz de feiticeiro para uma fase de domínio dos mecanismos moleculares, dos

fatores necessários e como deflagrar e controlar esse processo. Isto será algo fascinante nos próximos anos; começar a entender os fenômenos moleculares subjacentes.

Na última apresentação, também chamou minha atenção – quando você chega à parte de acidente vascular cerebral – o que no cérebro vai-se conseguir reparar com a regeneração celular. Talvez a questão de uma utilidade. Mas o que não se vai poder reparar; porque são fenômenos desconhecidos, é a memória, compreensão etc. Uma pessoa que tiver as células regeneradas talvez não consiga recuperar a questão da memória porque o substrato é muito mais de ligações de neurônios e outras.

Estamos diante de todo um panorama a descortinar. Algumas tecnologias estão bem avançadas, outras, Tateando.

Para finalizar, a questão do acesso. Quando se começou a discutir tratamento de Doença de Chagas – e os trabalhos pioneiros, no Brasil, mostrando que se pode recuperar alguns com essa terapia com células-tronco – fiquei espantado porque, no Ministério da Saúde, onde passei 5 anos, um grande grupo dizia: “Não adianta explorar isso porque é muito caro, nunca será possível utilizar em um país em desenvolvimento”. O pessoal do Norte, em geral, tem uma visão do Sul muito de mocinho e bandido; lá somos todos avançados e aqui somos todos atrasados. Acho que estamos também com a oportunidade única, com esse teste de 1.200 pacientes, de mostrar que não, que vamos poder ter outra via. O fato de a pessoa ter uma Chagasse, um coração arrebentado não significa que nada se pode fazer. Será importante, sim, Ricardo Ribeiro, ver como reduzir os custos da terapia com células-tronco. Em malária, diz-se, lá em cima: “Se o remédio custar mais de US\$ 2.00, não serve para a África”. Aqui não diremos que se chegar a US\$ 2.00 não servirá, mas temos que ver como não ter uma fila com 5 anos de espera; como, além de pesquisa básica, desenvolver algo que dê acesso a mais pacientes. Obrigado.

Wim Degrave (*Coordenador Adjunto do Projeto Ghente; Pesquisador Titular – Fio-cruz*) – Tenho perguntas feitas pela platéia: Qual é o custo de um tratamento com células-tronco? ; Tratamento para diminuição de áreas fibrosadas; se estende também a outras especialidades clínicas ou se restringe, por enquanto, ao músculo cardíaco?;-Os investimentos econômicos na pesquisa são compatíveis com a importância clínica desses estudos para o futuro? O que está sendo feito para controlar ou evitar a ocorrência de neoplasias no caso de uso de células embrionárias? Como é realizado o monitoramento citogenético ao longo do tratamento? Com essas perspectivas atuais de recuperação de lesões no cérebro, por exemplo no caso de epilepsia ou paralisia cerebral, já há algum tratamento para esclerose múltipla? Além da terapia celular, há outras terapias paralelas necessárias? ; O que será feito para assegurar o acesso às terapias para a população em geral, inclusive a população carente, ou seja, há previsão de uso no setor público, o SUS? Qual é a perspectiva, no momento, para regeneração e recuperação dos movimentos, por exemplo, nos casos de tetraplegia ou paraplegia ocasionadas por acidentes? ; É recomendado guardar células do cordão umbilical? Essas células poderão ser utilizadas no próprio paciente?

Comentários: Terapia com células-tronco: Acesso à população

Dr. Antonio Carlos Campos de Carvalho – Respondendo à questão trazida por Carlos Morel, todo o desenho do estudo patrocinado pelo Ministério da Saúde foi feito de forma que temos 50 instituições espalhadas pelo país envolvidas nesse estudo multicêntrico que Ricardo Ribeiro e Hans Dohmann citaram.

A idéia é que essas 50 instituições estejam capacitadas, ao fim do estudo, a executar essas terapias. Isso só acontecerá se conseguirmos demonstrar que a terapia, no caso das cardiopatias, traz algum benefício para os pacientes.

Com relação à questão levantada pelo Sergio Rego, acho importante dizer que esses pacientes que estão incluídos no estudo, estão recebendo uma terapia farmacológica otimizada. Estão sendo tratados com o que há de melhor do ponto de vista de terapia farmacológica – ou intervencionista, no caso do enfarto agudo – e a idéia é comparar o que há de melhor atualmente com o que há de melhor mais as células.

Dentro dessa preocupação de disponibilizar, caso o estudo revele que as terapias são de fato eficazes, o tratamento para toda a população, essas 50 instituições já estariam habilitadas para fornecer treinamento para as demais instituições em suas áreas geográficas. E achamos que se isso tiver eficácia poderá ser incorporado rapidamente ao SUS. E isso fez parte, também, de toda a discussão com o Ministério da Saúde.

O Ministério da Saúde está financiando esse estudo todo, num valor bastante substancial, quase R\$ 13,5 milhões. É importante dizer que também há investimento das instituições que estão participando.

Temos tentado manter a terapia a mais simples possível. Como disse Ricardo Ribeiro, se começarmos a manipular essas células e as mantivermos em cultura, começa-se a entrar no problema de ter que fazer um controle rigoroso do cariótipo e de contaminação. Normalmente, simplesmente retiramos as células da medula óssea do paciente, processamos através de um gradiente de centrifugação baseado em densidade, em ficol, e re-injetamos essas células imediatamente. Posso estimar, Carlos Morel, que o custo certamente não é US\$ 2.00, mas o processamento das células é algo que não ultrapassa oitocentos a mil reais para fazer toda a purificação.

É óbvio que, como em toda nova terapia, há vários interesses, inclusive comerciais. Um deles seria a possibilidade de purificar sub-populações específicas de células. Isso pode ser que tenha razão científica. Os colegas, depois, podem concordar ou não, mas do meu ponto de vista não há, ainda, uma razão científica que justifique fazermos um investimento mais alto, que certamente tornaria o custo do procedimento mais caro, em isolar, em fracionar sub-populações dessas células para terapia. Com a fração mononuclear que usamos atualmente, o custo é acessível à população, é suportável pelo Sistema Único de Saúde e os resultados, como vocês viram, até o momento são favoráveis.

Comentário

Ricardo Ribeiro dos Santos – Gostaria de ressaltar que toda a parte de terapia celular no mundo inteiro está ainda sob pesquisa, não é um procedimento efetivo dentro da área médica. Portanto, até então não podemos cobrar, obter lucro monetário, por esse procedimento. Depois de ser referendado e ser um procedimento

médico de rotina, isso pode ser cobrado e introduzido junto ao sistema de saúde; por enquanto é tudo pesquisa. Somos muito entusiasmados, temos uma expectativa grande, mas eu gostaria de colocar que tem que haver calma. Tudo o que estamos fazendo ainda vai demorar cerca de dois anos, pelo menos, para termos resultados em algumas áreas e saber onde aplicar.

Segundo ponto importante. Terapia com células-tronco não é uma panacéia. Apesar de vocês verem aplicações em diferentes áreas, muito disso é porque estamos mapeando para onde ela servirá ou onde não servirá. Está ainda sob pesquisa. Não existe dado que se possa afirmar ser 100% o benefício. Eu sou otimista nisso; não quero tirar o ânimo, mas de concreto ainda nada temos.

Congelamento de células-tronco de cordão umbilical

Ricardo Ribeiro dos Santos – Sobre o sangue do cordão umbilical, há uma questão relativamente simples. Vocês precisam ter em mente que guardar células de cordão umbilical é para quem pode, não para quem quer. Se vocês podem comprar uma Ferrari ou uma BMW, podem guardar as células do cordão umbilical dos seus filhos. Isso quer dizer: não vale nenhum sacrifício deixar de mandar o filho para uma escola, comprar uma televisão – como eu já vi – passar fome para ter as células guardadas do neto ou do filho. Há múltiplas alternativas que vocês podem usar.

Em segundo lugar, a célula de sangue de cordão está custando quatro ou cinco mil reais para ser congelada (dados de 2006). Depois, uma taxa de manutenção de mil reais por ano. Não é barato. Qual é a chance de uso dessa célula guardada? Infelizmente, mínima. Qual é esse mínimo? Um para trinta mil, para vinte mil. É a chance de usar-se a célula congelada. E em que condições? Até a criança ter os seus 40, 55 quilos no máximo; daí o volume de células não é suficiente para terapia.

Então, não é um seguro de vida. Há outras alternativas terapêuticas, como transplante de medula, em que se pode substituir para o sangue de cordão. Em relação aos bancos públicos, no Brasil, sinônimo de banco público é sinônimo de instituição pública. Então, não funciona, infelizmente, não há continuidade. Para tratar uma leucemia de adulto, é preciso usar 4 ou 5 bolsas de pacientes diferentes, de cordões diferentes para tratar um adulto. Qual é a chance de ter grupos semelhantes na população? Uma para trinta mil. Então, o número de células que se tem que ter estocadas para funcionar como banco público é muito grande.

Funciona assim, na França. Não existe outro tipo de banco, é só público. Mas o público não é sinônimo de instituição pública. Banco público é aquele em que todo cordão é guardado numa instituição e depois, se você precisar, retira esse sangue, paga por ele, um preço caro, em torno de 40 mil euros, para fazer o seu transplante. É completamente diferente. Lá não existe o banco privado. Existe, ainda, muita polêmica. Ainda não chegamos a uma conclusão do custo-benefício de guardar célula de sangue de cordão.

Comentário: Células-tronco e sistema nervoso

Ricardo Ribeiro dos Santos – Outro ponto que perguntaram, de sistema nervoso que temos em células-tronco, isso é muito nítido. Depois até gostaria que

Hans comentasse. Toda vez que a célula-tronco é aplicada na fase aguda de uma lesão ou na fase aguda do início de uma doença degenerativa, os resultados são fantásticos; a recuperação é fantástica. Mas toda vez que usamos essa célula em lesões já estabelecidas e cicatrizadas, os resultados são precários. No sistema nervoso a mesma coisa; quando induzimos uma epilepsia e, no momento da indução dessa epilepsia com uma Pilocarpina por exemplo, você injeta a célula, a cura é total, não tem crise, lesão, perda de memória. Este é um trabalho junto com o grupo de Porto Alegre, do Jaderson Costa da Costa e do Professor Isquierdo, que mostra que esses animais se curam, realmente, não têm crise. Mas se tratamos um animal com epilepsia crônica, às vezes diminuimos muito o número de crises, mas esse ratinho está completamente bobo, não consegue achar o labirinto, a memória não voltou. Houve um retorno, uma diminuição dos pulsos desses neurônios de produzirem crises, mas não houve melhora das lesões já estabelecidas e principalmente da memória. Temos que ter muita cautela em termos de lesões crônicas na avaliação de longo prazo para saber qual é o benefício real e global. Nessas doenças que estamos trabalhando, que são pacientes terminais, qualquer benefício é benefício. O que o Hans mostrou em termos de qualidade de vida, para o médico, se um paciente chagásico tem uma melhora de qualidade de vida em três, quatro anos, que é o primeiro caso que temos também, e ele continua bem, efeito placebo quero para mim todo dia. É difícil entender que houve essa melhora, mesmo que o coração não acompanhe isso. O importante é que a qualidade de vida desse indivíduo melhorou, a qualidade que ele não tinha.

Comentário: Inovação Tecnológica e ética em Saúde

Dr. Hans Dohmann – Concordo em gênero, número e grau sobre a importância da inovação tecnológica sempre observando e considerando as regulamentações e as etapas éticas que têm que ser cumpridas.

Como bem disse o professor Sérgio Rego, essa questão do placebo foi extremamente debatida nos últimos anos, ela realmente tem uma argumentação sustentável sob vários pontos de vista diferentes.

Não quero entrar no mérito de uma coisa ou outra, até porque acho que cada situação tem que ser analisada de forma particular. Não teria uma posição fixa a dar. “placebo para todos”. Acho que não é assim. Se olharmos os parâmetros que norteiam os códigos de ética médica, os quatro principais pilares, eles obviamente são fixos, a autonomia, a chance do benefício, do risco e da equidade, eles se apresentam em cada situação de uma forma diferente.

Quero chamar atenção que necessariamente um país tem que relacionar uma coisa com outra. Se por acaso prevalece num país – eu não estou fazendo juízo de direito – a visão de que estudo duplo cego em situação nenhuma é viável, possível, desejável eticamente considerado, então as regulamentações e políticas de inovação tecnológica têm que estar vinculadas a essa visão; senão, vamos pesquisar, lançar as bolas para o mundo, o mundo fará inovação tecnológica e o país perderá porque não teremos condições de completar o processo no Brasil. Ainda vejo uma falta de sincronia, apesar da discussão ética já estar mais madura. Esse processo da CONEP bem ou mal tem dez anos e é positivo; e eu queria dar o testemunho, como


pesquisador, da necessidade do avanço e o quanto é importante para que a Ciência avance em passos firmes e absolutamente dentro do que a sociedade entende como razoável para os seus cidadãos. É o que dá tranqüilidade para o pesquisador, sem dúvida.

Um exemplo radical que não corresponde à realidade mas só para ilustrar claramente o que quero dizer.

Se por um acaso a CONEP viesse a decidir, num exemplo, insisto, completamente louco, que não se pode fazer estudo duplo cego no Brasil de forma alguma, quando ela passasse a seguir essa linha e o recém-criado esforço de incorporação tecnológica do Ministério da Saúde exigisse sempre uma evidência duplo cego, nunca sairíamos do lugar. Esta é minha preocupação porque ambas as discussões estão um pouco longe e temos um monte de coisas para evoluir e não está claro. Isso, sim, posso dizer com tranqüilidade que responde à realidade. Não está claro o que a sociedade quer dos doentes crônicos terminais, sem perspectiva de vida, nada; em qualquer lugar do mundo que houvesse esse grau de evidência, que são poucos nesse cenário, a idéia da compaixão seria algo razoável, como foi aqui no Brasil em relação ao transplante de medula óssea, que foi incorporado antes que as próprias evidências estivessem solidificadas.

E vejam outra situação completamente diferente, para falar só do próprio material que eu mesmo apresentei, a do enfarto agudo onde os resultados existem, algumas controvérsias e dúvidas quando vemos na literatura. Isso não será a mudança definitiva da vida desses pacientes. Então são situações completamente diferentes. Acho que essa coordenação entre o que a sociedade brasileira entende como ético para o seu processo de desenvolvimento com as regras que serão definidas para incorporação tecnológica é absolutamente fundamental para que não fiquemos entregando trabalho, esforço e riqueza para outros países porque fizemos os desenvolvimentos até certo momento e depois não pudemos trazer isso para a sociedade e termos que esperar o dado estrangeiro para fazer.

Isso me preocupa muito. Acho que isso tem a ver diretamente com a qualidade de vida do cidadão e com a riqueza nacional. Essa coordenação talvez seja o que mais me preocupa nesse momento do desenvolvimento tecnológico no Brasil.



**2 - TERAPIA GÊNICA EM
DOENÇAS GENÉTICAS
E DEGENERATIVAS**

Doenças Genéticas: Desafio para o SUS

Juan Llerena Jr.

Coordenador do Departamento de Genética Médica do Instituto Fernandes Figueira

Numa primeira parte, farei um embasamento em termos epidemiológicos e, numa segunda parte, relatarei a experiência que temos com relação a tratamento de algumas doenças genéticas.

Sabemos que gradativamente vem ocorrendo uma diminuição da mortalidade infantil no Brasil. Várias ações conjuntas vêm culminando nesse fato. A primeira delas é que temos maior controle das doenças infecto-contagiosas. O Brasil é exemplar em suas campanhas de vacinação em termos de adesão. Isso, obviamente, dá esse resultado. A segunda é a melhoria no saneamento básico. Apesar de regional, também é algo em que avançamos consideravelmente nesses últimos anos. A terceira, o fato de maior acesso a gestantes dos programas de pré-natal.

Os programas de vigilância epidemiológica para defeitos congênitos apontam, então, que, em circunstâncias como esta uma entre 10 e 20 crianças nascidas podem nascer com um defeito congênito. É algo prevalente. Vou definir defeito congênito para que possamos ter, pelo menos, uma definição, a definição que a OPAS dá: - é toda anomalia funcional ou estrutural do desenvolvimento, devido a fatores originados antes do nascimento, independente se é de causa genética, ambiental ou desconhecida-. Podemos também incluir as que se manifestam posteriormente ao nascimento e, obviamente, a definição torna-se mais abrangente.

Bebês nascem com pé torto, manchas na pele, excesso de prega na nuca ou malformações bem mais comprometedoras, como defeito do tubo neural, defeitos da parede abdominal ou defeitos do crânio. Estes são somente alguns dos defeitos aos quais temos contato diariamente no Instituto Fernandes Figueira. Tratamos também bebês muito pequenos. Se nascermos com menos de 2.500 gramas a termo, considera-se pequeno para a idade gestacional. E, entre os pequenos de idade gestacional, temos bebês abaixo do terceiro percentil. São malformações bem delimitadas e identificadas no nascimento, quando não no pré-natal.

Essa é uma questão que não é nova no mundo. Principalmente nos países desenvolvidos; 25% a 30% das internações pediátricas hospitalares no Canadá, em 1978, relacionavam-se aos defeitos congênitos. E, hoje, a primeira causa de mortalidade infantil – isto é, morte no primeiro ano de vida – são os defeitos congênitos na população caucasiana americana.

Se analisarmos o número de internações hospitalares no ano 2000 em nossa unidade (IFF/FIOCRUZ), ocorreram 3.823 internações pediátricas. Naquele ano, a mortalidade hospitalar foi de 2.6%, perfazendo em torno de 100 crianças que faleceram. Quando uma criança é internada numa unidade, você a classifica de acordo com o código internacional de doenças (CID 10). 12% das internações tinham um CID relacionado com malformações congênicas ou anomalias cromossômicas. Se fizermos o mesmo tipo de análise entre os óbitos, observamos que 1/3 dos óbitos estavam relacionados a um defeito congênito. Número relativamente pequeno das internações hospitalares, porém com uma carga de morbidade muito grande.

Não só isso. Se acompanharmos essas crianças até o primeiro ano de vida, observaremos que há necessidade de uma organização de manejo, atendimento e atenção à saúde, porque as crianças que nascem com defeito congênito têm probabilidade quatro vezes maior de não estarem vivas em seu primeiro ano de vida. Outro estudo foi realizado pelo Grupo ECLAMC (Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênicas) com relação à Síndrome de Down. 26% das crianças que nasceram no programa e estão registradas faleceram no primeiro ano de vida independente se o nascimento foi em um hospital privado ou público. O que mostra mais um indicador da necessidade de estarmos organizados antecipadamente para atendê-las.

Outro estudo interessante. Vocês já se perguntaram quantos anos de vida estão acumulando ao final da sua vida com investimento que fazem em vocês? Um grupo de pesquisadores americanos fez esse tipo de estudo. Através dos atestados de óbitos num período de 1983 a 1993, identificaram mais de 17.500 casos de crianças com Síndrome de Down. Enquanto a população normal desse período teve um ganho cumulativo de 3 anos, as crianças com Síndrome de Down, no mesmo período, tiveram um ganho cumulativo de quase 15 anos.

Não contente com isso, vejamos alguns parâmetros do ponto de vista bem pontual em termos de custos à saúde. São dados que vêm do CDC de Atlanta. Eles tentam relacionar o custo monetário de cuidados à saúde ao longo da vida. Síndrome de Down, que tem uma freqüência de 01 em 600 nascimentos, o custo per capita/vida é em torno de quatrocentos e cinqüenta mil dólares americanos. É outro indicador, principalmente nos países onde há uma co-responsabilidade de custeio pelo estado.

Com relação a mortalidade infantil há, então queda progressiva e aumento relativo da importância dos defeitos congênicos, isso mundialmente, inclusive em países como o nosso; portanto, torna-se necessário um direcionamento mais organizado para diminuir a mortalidade infantil relacionado aos defeitos congênicos, além do seu manejo assistencial.

Observando os dados das informações vitais contidos no DATASUS, vemos o que vem ocorrendo com relação aos defeitos congênicos no Brasil. Enquanto, em 1980 quando o DATASUS foi fundado, os defeitos congênicos eram a quinta causa de mortalidade infantil; hoje, em função do controle dos vários indicadores apreciados anteriormente e maior controle das causas perinatais, a malformação congênica é a segunda causa de mortalidade infantil.

Para fins de raciocínio estimamos que 1% a 2% dos bebês irão nascer com malformação congênica. E, se agregarmos 5% dos nascidos vivos em que se tem uma

anomalia do desenvolvimento, isto é algo que não se identifica no nascimento, mas sim ao longo do acompanhamento pediátrico, já aumenta muito mais o número de crianças com uma deficiência.

Vendo o que vem ocorrendo em relação a atenção aos defeitos congênitos no Brasil, observamos que, historicamente – e creio que isso ocorreu nos outros países – são interesses individuais, vocações individuais. E isto começa, no Brasil, a partir da fundação da Sociedade Brasileira de Genética, que engloba a Genética Médica no âmbito da Genética Humana e é onde há vários interesses. Por exemplo, tive aula de genética médica com um biólogo; hoje não vemos isso com tanta frequência porque se tornou uma especialidade médica, com todo um reconhecimento a partir do momento em que houve a fundação da primeira residência em genética médica, em 1977 em Ribeirão Preto. Os cuidados com relação à atenção aos defeitos congênitos não são algo novo, vêm de algum tempo. E vêm na forma de um programa ECLAMC que é um estudo colaborativo latino-americano voltado para a pesquisa de associações causais dos defeitos congênitos desde 1973, veio fazer um monitoramento desses defeitos congênitos em hospitais do Brasil. Tivemos a fundação da Sociedade Brasileira de Genética Clínica, em 86, que organiza, de certa forma também corporativa, essas intenções do ponto de vista médico. Além disso, outros serviços.

O Estado começa a organizar-se a partir da década de 80, com relação aos dados vitais, o DATASUS. Em 90 tivemos o esboço do programa de triagem neonatal nos Estados. Ele passou a ser centralizado numa coordenação no Ministério da Saúde a partir de 2001. E tivemos a introdução do chamado Campo 34, na declaração de nascidos vivos, que é uma forma de vigilância epidemiológica dos defeitos congênitos e sendo o único país, dos países desenvolvidos, que faz isso através da declaração de nascidos vivos.

Esta é uma ferramenta importante para que possamos, inclusive, planejar ações em termos de atenção.

Uma terceira categoria que vem gradativamente modificando as nossas ações em saúde é a demanda relacionada à sociedade civil organizada. Isso tem sido crucial com relação ao manejo e tratamento das doenças genéticas.

A força da sociedade civil organizada

A primeira ação aqui no Rio de Janeiro foi junto ao programa de triagem neonatal. Se não fosse o grupo das mulheres negras organizadas no Rio de Janeiro, não teríamos o teste de triagem neonatal para anemia falciforme, o que seria uma total contradição em função da nossa fundação miscigenada racial carioca, ou pelo menos no Estado do Rio de Janeiro. A formação de uma família no final do Século XIX: o patrão com cargo público e geralmente indicado pela monarquia a cargos importantes, sua mulher grávida com a ama-de-leite, suas filhas, o escravo sênior e o aprendiz escravo.

Hoje, de 22 pessoas nascidas no Rio de Janeiro, uma tem o traço falcêmico. Convincentemente justificada com todos os dados epidemiológicos para incluir em

um programa de triagem neonatal; diferentemente, por exemplo, da fenilcetonúria que entra no programa mais pelos aspectos históricos.

Outra atividade importante da sociedade civil organizada foi quando um grupo de pais se organizou no Brasil para tratamento da doença de Gaucher (Doença de Depósito Lisossomal – Erro Inato do Metabolismo). É uma doença metabólica, autossômica recessiva, com cronicidade, morre-se se não for tratada, multisistêmica, até que surgiu a terapia de reposição enzimática. E era direito do indivíduo brasileiro ter tratamento pelo Estado e baseado nesse fundamento entrou com a solicitação pelo Ministério da Saúde, que hoje, subsidia o Programa de Gaucher. Isso ocorreu em 2002.

Quais seriam essas estratégias de tratamento? Darei dois exemplos em função da nossa experiência, que é mais prática do que teórica.

Falarei primeiro com relação ao uso de uma medicação que trata dos sintomas de indivíduos com a doença genética Osteogenesis Imperfecta. Em seguida exemplificarei o que denominamos de terapia de reposição enzimática.

No caso da Osteogenesis Imperfecta, a estruturação do programa veio de cima para baixo. O Ministério da Saúde ditou as ordens, centralizando todas as recomendações para que esse protocolo fosse aplicado em pelo menos 12 centros do Brasil.

A portaria do Ministério da Saúde regulamentou o tratamento baseado num protocolo de pesquisa canadense. E, a partir de 2002, começamos como centro de referência e como centro coordenador. Cerca de 126 indivíduos estão cadastrados com essa doença chamada Osteogênese Imperfecta; é conhecida, popularmente, como a Doença do Osso de Cristal. São crianças que nascem com fraturas intra-úteros, muito deformadas, dores ao longo da sua vida em função destas múltiplas fraturas e com uma série de limitações funcionais.

O programa começou em 2002, baseado num protocolo já consolidado através dos ensaios clínicos. Temos uma série de marcadores radiológicos e de densitometria para essa doença.

Quando fazemos o cálculo do conteúdo mineral ósseo, houve uma variação positiva de mais de 60% em relação ao pré-tratamento. A densidade mineral óssea aumentou em torno de 13%. Vendo a taxa de fraturas, que inicialmente era de 7.9 por ano, elas passam a 1.0 por ano, altamente significativo, após o tratamento com a medicação. Então, uma das ações, hoje, apesar de não curativa, é modificar a história natural de uma doença grave, dando qualidade de vida. Este, talvez, seja um indicador que devemos realmente considerar, comparado a qualquer um dos marcadores ou indicadores que mostrei até então.

Os resultados do programa até o momento foram: diminuição da dor, redução do número de fraturas, a melhora na funcionalidade, nos ganhos e desenvolvimento e o aumento real de massa e densidade ósseas. Esse tipo de programa veio da demanda da sociedade civil organizada. Os serviços de genética médica existem há muitos anos identificando seus casos de Osteogênese Imperfecta, entretanto sem a capacidade de gerenciar de forma coletiva. A partir deste programa conseguimos gerenciar de forma um pouco mais organizada e subsidiada pelo SUS.

Um rapaz vivia deitado porque não podia mexer o pescoço, senão fraturava a vértebra cervical. Agora ele está melhor. É incapacitado? Sem dúvida. As fraturas

diminuíram? Diminuíram. É limitado à cadeira de rodas? É. Mas melhorou muito em termos de qualidade de vida.

Foram 11 centros inicialmente cadastrados. Hoje existem 15 centros, então há necessidade de uma organização em rede; ou rede regionalizada ou central. E sempre acoplados a instituições de pesquisa, indiscutivelmente.

Terapia de Reposição Enzimática

Um segundo grupo de doenças – e vocês lerão com mais profundidade no texto do Dr. Rogério Vivaldi, da Genzyme – podem ser tratados com terapia de reposição enzimática. Por que é importante citá-los quando falo dessa terapia? Porque eles tiveram o privilégio de ser os primeiros a conseguir esse tipo de conhecimento. Acho que é um privilégio compartilharmos esse conhecimento.

Para que possamos utilizá-la, deve-se, primeiro, conhecer o defeito metabólico e, segundo, conhecer o defeito molecular. Há tipos específicos de tratamento: a reposição da proteína, que é a própria enzima; ou modificar o fenótipo somático através de transplante de medula óssea – aí se tenta fazer um bypass do defeito genético; ou transplante de células do tronco hematopoiético. Ou então, terapia gênica.

Vejam o potencial que temos para terapia de reposição enzimática. São crianças que, a priori, apesar de acometidas pela doença per si, são saudáveis. Envolve outro tipo de logística porque precisamos internar pessoas “saudáveis” para receber medicação em um determinado esquema terapêutico. São internações eletivas, planejadas antecipadamente e, no caso da doença que mostrarei, temos que internar a cada 02 semanas.

Este caso ilustra bem o que é possível de ser feito através da reposição enzimática nos dias de hoje: Um menino recebeu um ano de reposição enzimática, 24 infusões nessa dosagem, 20 miligramas por quilo de peso, com todos os critérios reconhecidos para identificação da doença. É uma doença lisossomal, uma glicogenose tipo II, um erro inato do metabolismo dentro do modelo mendeliano de herança do tipo autossômico recessivo.

Infelizmente, este casal já teve outro filho, que faleceu com 01 ano e 7 meses, em day-care, dentro da casa. No respirador porque essencialmente é uma doença muscular; a criança não tem competência para respirar voluntariamente.

Todos os dados bioquímicos presentes eram condizentes com a doença. Coração imenso, uma hipertrofia concêntrica cardíaca, eletrocardiograma com complexo QRS gigante, e hipotonia muscular.

O protocolo utilizado já estava vindo da fase 3 para a fase 4, já dentro da aplicação clínica, participando desses acessos expandidos dentro de um registro, dentro de um protocolo rígido de acompanhamento clínico.

Um garoto que, com 10 meses, está na 12ª infusão. Lembrem que o irmão serviu, até, como controle interno para a própria família. É preciso saber como lidar, também, com essas expectativas, tanto positivas como falsas. É um aprendizado.

Agora mais um exemplo de uma criança, esta com um ano de vida, 34^a infusão.

Indiscutivelmente, ainda há o aspecto miopático no paciente, a face é miopática, ela mantém a língua um pouco protusa, entretanto já consegue ter movimentos contra a gravidade, assume uma postura contra a gravidade, começando a adquirir as suas atividades motoras e em desenvolvimento.

Esta criança ainda apresenta lentidão nos movimentos. Entretanto, já começa a ter atividades domiciliares da vida diária, conviver com os seus pares, apesar da patologia.

De certa maneira, faço uma correlação. Imagino quando a insulina veio ao mundo, o que fez ao diabético. É o que vimos vivenciando com a cura das leucoses, da leucemia. Eu tento convencer minha mãe, que teve câncer, que o câncer é curável, é uma tarefa extremamente difícil para esta determinada geração. Temos que acompanhar esses conhecimentos com toda a massa crítica necessária.

Vou citar agora uma série de parâmetros, em um estudo bastante detalhado sobre este paciente: a massa cardíaca melhorou, o septo ventricular cardíaco diminuiu. A fração de ejeção começou a cair, talvez seja indicativo de um prognóstico não tão bom como imaginávamos. Começou a ganhar peso, começou a crescer.

Pegando-se o histórico dos indivíduos não tratados, ele, com um ano e seis meses de idade e um ano de tratamento, aumentou a sua sobrevida e também com melhora de qualidade de vida.

Não podemos deixar de inserir este tratamento no Sistema Único de Saúde. Como podemos fazer isso? Esse é o nosso sistema de saúde, é esse que precisamos trabalhar para o coletivo, ainda mais para gerenciar patologias crônicas complexas e com um custo ilimitado. É impagável o custo. Mas qual será o nosso referencial para decidir o tratamento? Será em termos de custo real, financeiro, para um país como o nosso, ou será em relação à qualidade de vida que estamos dando a esse indivíduo? O consenso tem que ser muito bem pensado. E que não seja um consenso definitivo, que estejamos aptos a rever nossos reais conceitos.

O problema não pára por aí. Fizemos um levantamento quantitativo dos serviços de genética médica atuantes nos dias de hoje. Se agregarmos agora o que está declarado como atendimento ambulatorial, onde o atendimento ambulatorial envolve uma consulta genética, podemos constatar que os pontos são semelhantes.

Se formos mais além, se mapearmos os hospitais universitários espalhados pelo Brasil, isso, de certa forma, já pode ter uma rede; uma rede regionalizada e uma rede integrada. Acho que nos faz pensar pelo menos como um modelo a ser aplicado.

Terapia Gênica: Onde estamos e para onde iremos: Esperança ou Ilusão?*

Melissa Gava Armelini

Pesquisadora do Departamento de Microbiologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo

O termo terapia gênica pode ser definido como uma intervenção médica baseada na modificação do material genético de células vivas, resultando em benefício terapêutico (FDA, 1993). Atualmente, os Estados Unidos é o país que mais possui protocolos de terapia gênica em andamento, aproximadamente 65% dos protocolos são norte-americanos.

Os protocolos de terapia gênica visam tanto o tratamento de doenças hereditárias, como fibrose cística, hemofilia, xeroderma pigmentosum e também o tratamento de doenças adquiridas como câncer e AIDS, sendo que a grande maioria dos protocolos visa o tratamento de câncer. Esses protocolos podem ser desenvolvidos de duas maneiras: *in-vivo* ou *ex-vivo*.

Os protocolos *in-vivo* consistem em colocar o gene terapêutico dentro de um vetor, seja ele qual for, e administrar o vetor terapêutico diretamente no organismo. Já nos protocolos *ex-vivo*, algumas células alvo são retiradas do organismo, essas células recebem o gene terapêutico *in-vitro* e então essas células tratadas são devolvidas para o indivíduo.

O grande desafio da terapia gênica é colocar o gene terapêutico dentro das células. Existem várias estratégias para que isso aconteça, mas essas estratégias podem ser divididas entre métodos virais e não-virais.

Dentro dos métodos não-virais encontram-se a injeção de DNA nu e também o método de transfecção através de lipossomos.

Já os métodos virais se utilizam de vírus recombinantes como veículos para a transdução gênica.

Cada um dos vetores virais apresenta vantagens e desvantagens. No caso dos retrovírus, a vantagem é o maior tempo de expressão do transgene porque o retrovírus integra o seu genoma no DNA da célula que foi infectada. Esses vetores apresentam alta eficiência de transdução *ex-vivo* e baixa imunogenicidade. Porém, ele apresenta desvantagens sérias, como baixa transdução *in vivo*, o tamanho do

gene a ser inserido no vetor é limitado a 8 Kb, ele infecta somente células em divisão, e a integração do seu genoma no DNA da célula pode acarretar a ativação de oncogenes o que pode levar ao desenvolvimento de um câncer inesperado.

Os primeiros protocolos de terapia gênica em humanos foram realizados em 1990 por R.M. Blaese e colaboradores. A deficiência da enzima adenosina desaminase (ADA) é uma doença genética rara que ocasiona um comprometimento imune severo em crianças (SCID, “Severe combined immunodeficiency”). Linfócitos T periféricos de duas crianças que apresentavam disfunção desta enzima foram modificados geneticamente *ex-vivo* através de um vetor retroviral carregando o gene da ADA e reimplantados de forma autóloga através da corrente sanguínea. Além disso, essas crianças receberam também a enzima ADA bovina purificada (PEG-ADA) por administração exógena. Os resultados foram animadores, contudo não existem evidências conclusivas sobre a contribuição precisa do procedimento de terapia gênica independente do tratamento alternativo. Além disso, até 2005, apareceram três casos de leucemia entre os pacientes tratados com esse vetor retroviral e verificou-se que o retrovírus se inseriu perto de um oncogene, ativando-o.

Outro tipo de vetor muito utilizado é o vetor adenoviral. Os adenovírus são compostos por DNA de fita dupla. Esse vetor apresenta alta eficiência de infecção e de transdução tanto *in-vivo* como *ex-vivo*, infectando também células que não estejam se replicando. Esse vetor é o mais clinicamente testado e é capaz de infectar vários tipos celulares. A grande desvantagem do vetor adenoviral é a forte resposta imune, e por esse motivo não permite várias aplicações. Além disso, a expressão do transgene é transiente porque o DNA do vetor permanece de forma episomal dentro da célula.

Os vetores adenovirais de primeira geração são deletados nos genes E1 e E3. Essa deleção faz com que esse vírus não seja replicativo em células-alvo.

Marchetto e colaboradores (2004) utilizaram vetores adenovirais carregando o gene de reparo de DNA XPA para complementar a deficiência de camundongos nocautes nesse gene. Mutações no gene XPA e também em outros genes da via de reparo de DNA por excisão de nucleotídeos levam ao desenvolvimento de uma síndrome humana chamada Xeroderma Pigmentosum (XP). Essa é uma síndrome rara de herança autossômica recessiva. Os pacientes apresentam alta incidência de câncer de pele, sendo que em alguns grupos de complementação, os pacientes também apresentam problemas neurológicos.

Os ensaios realizados nos camundongos nocautes mostraram que esses vetores foram capazes de infectar a pele do dorso dos animais e expressar o transgene de forma eficiente, pelo menos nas primeiras 48 horas. Os camundongos infectados e depois submetidos à irradiação com luz UVB não desenvolveram câncer, assim como os camundongos selvagens. Porém 100% dos camundongos nocautes que não tiveram sua deficiência complementada pelo vetor adenoviral desenvolveram carcinoma de célula escamosa. A principal conclusão desse trabalho foi que a terapia gênica é um processo possível para o tratamento dos pacientes XP.

Porém, terapia gênica com adenovírus é inviável porque esses vetores induzem forte resposta imune do organismo.

Uma alternativa para superar esse problema é o uso de vetores adeno-associados (AAV). O vírus adeno-associado é composto de DNA fita simples e recebe esse nome porque ele depende do adenovírus ou do HSV para cumprir o seu ciclo replicativo. Na ausência desses vírus, o AAV integra no cromossomo 19 e permanece ali na forma latente. Esse vetor transduz eficientemente uma grande variedade de células *in vivo* e apresenta expressão do transgene bastante prolongada, pois induz fraca resposta imune.

Onze sorotipos de AAV foram identificados, juntamente com mais de cem seqüências correspondentes a novas classes de AAV, sendo os humanos os principais hospedeiros. Apesar de 80% da população ser soropositiva para o subtipo mais comum, o AAV-2, nenhuma patologia foi associada com esse vírus.

A habilidade do AAV em infectar pele tem sido validada recentemente. Curiosamente, o trabalho de Meyers et al (2000) mostra que o AAV2 consegue se replicar sem a presença de nenhum vírus helper em uma cultura de pele artificial derivada de queratinócitos humanos. Consistente com essa observação, vetores rAAV2 portando o gene LacZ (β -galactosidase) ou GFP (green fluorescent protein) transduziram eficientemente queratinócitos humanos (Braun-Falco et al, 1999), com a expressão do transgene chegando aos 50 dias. Mais recentemente, um trabalho similar confirmou a transferência gênica *ex-vivo*, onde uma pele recombinante positiva para o transgene foi construída utilizando um sistema de cultura epitelial organotípica (Agrawal et al, 2004). A transdução do gene repórter GFP foi confirmada em queratinócitos humanos utilizando a nova geração de vetores AAV2 recombinantes que são livres de contaminação por adenovírus durante sua preparação. A transferência gênica nessas células foi aumentada através do uso de inibidores de proteossomos (Braun-Falco et al, 2005).

Em modelos animais, o rAAV também mostrou-se capaz de realizar a transferência gênica diretamente na pele *in-vivo*. Injeção subcutânea de rAAV em camundongos resultou em alta e longa expressão (até nove meses) das proteínas secretadas, como a eritropoietina murínica, e LacZ (Donahue et al, 1999). Um outro trabalho utilizou como modelo, porcos em miniatura que possuem a pele similar à pele humana (Hengge and Mirmohammadsadegh, 2000). Esse trabalho demonstrou que a injeção dermal de vetores AAV2 portando o gene repórter LacZ resultou em expressão do transgene na pele dos animais. Embora a área infectada fosse ainda pequena, a expressão da β -galactosidase foi observada não apenas em queratinócitos em divisão ou pós-mitóticos, mas também nos apêndices da pele, como células epiteliais dos folículos pilosos e das glândulas sudoríparas. A atividade da β -galactosidase foi detectada por mais de 40 dias. No entanto, esse trabalho também revelou que a administração repetida do vetor foi acompanhada pela redução na expressão do transgene, uma limitação que provavelmente ocorreu devido à neutralização imunológica dos vírus injetados, como já havia sido previamente observado para os primeiros vetores AAV (Halbert et al, 1997).

Recentemente, apesar de não visar a infecção da pele, um trabalho encorajador confirmou a habilidade do AAV em mediar longa expressão gênica. Em estudos clínicos de fase I com oito pacientes hemofílicos, a administração em músculo esquelético de vetores rAAV portando o gene do fator IX provou ser seguro, e a expressão do transgene em níveis terapêuticos foi alcançada por pelo menos 10 meses (Jiang et al, 2006). O mesmo trabalho mostra experimentos semelhantes com cachorros hemofílicos, onde o fator IX foi detectado em biópsia de músculo e na circulação por mais de quatro anos.

Sendo assim, o próximo passo para terapia gênica em pacientes XP é a utilização desses vetores para infecção da pele e verificar a eficiência do AAV nesse processo, tanto na infecção das células da epiderme e folículos pilosos quanto na duração da expressão do transgene.

Referências

- Braun-Falco M, Eisenried A, Buning H, Ring J. Recombinant adeno-associated virus type 2-mediated gene transfer into human keratinocytes is influenced by both the ubiquitin/proteasome pathway and epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. *Arch Dermatol Res*. 2005 May; 296(11):528-35.
- Donahue BA, Yin S, Taylor JS, Reines D, Hanawalt PC. Transcript cleavage by RNA polymerase II arrested by a cyclobutane pyrimidine dimer in the DNA template. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 Aug 30;91(18):8502-6.
- Halbert CL, Standaert TA, Aitken ML, Alexander IE, Russell DW, Miller AD. Transduction by adeno-associated virus vectors in the rabbit airway: efficiency, persistence, and readministration. *J Virol*. 1997 Aug;71(8):5932-41.
- Hengge UR, Mirmohammadsadegh A. Adeno-associated virus expresses transgenes in hair follicles and epidermis. *Mol Ther*. 2000 Sep;2(3):188-94.
- Jiang H, Couto LB, Patarroyo-White S, Liu T, Nagy D, Vargas JA, Zhou S, Scallan CD, Sommer J, Vijay S, Mingozzi F, High KA, Pierce GF. Effects of transient immunosuppression on adenoassociated, virus-mediated, liver-directed gene transfer in rhesus macaques and implications for human gene therapy. *Blood*. 2006 Nov 15;108(10):3321-8.
- Marchetto MC, Muotri AR, Burns DK, Friedberg EC, Menck CF. Gene transduction in skin cells: preventing cancer in xeroderma pigmentosum mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Dec 21;101(51):17759-64.
- Meyers C, Mane M, Kokorina N, Alam S, Hermonat PL. Ubiquitous human adeno-associated virus type 2 autonomously replicates in differentiating keratinocytes of a normal skin model. *Virology*. 2000 Jul 5;272(2):338-46.

** Este texto é uma edição feita a partir da transcrição da palestra de Melissa Gava Armelini no Seminário "Novas Tecnologias da Ciência Humana: Avanços e Impactos para a Saúde".*

Terapia Gênica para Isquemia de Membros

Sang Won Han

Diretor do Centro Interdisciplinar de Terapia Gênica da Universidade Federal de São Paulo

Terapia gênica remete a uma área nova da Medicina. O primeiro ensaio clínico de terapia gênica aconteceu no ano de 1990. De lá para cá, são 17 anos de estudo clínico de terapia gênica. Hoje, temos mais de mil diferentes protocolos clínicos (concluídos e em andamento) no mundo todo envolvendo mais ou menos 5.000 pacientes. E como estaria essa situação no Brasil?

No Brasil temos poucos grupos que possuem a terapia gênica como linha principal de pesquisa. Podemos colocar a UNIFESP como uma das pioneiras nesta área. Com apoio dos governos federal, estadual e municipal e da própria UNIFESP, foi possível montar o primeiro centro de terapia gênica do país. É um centro totalmente novo, inaugurado em 2004, com uma área de cerca de mil metros quadrados, onde cerca de seis grupos trabalham em diferentes áreas voltadas para esse tema e também para terapia celular. Uma das minhas preocupações em particular é a divulgação desse tema, através da qualificação de alunos de graduação e de pós-graduação, através de disciplinas e cursos específicos. Um desses teve caráter internacional, pois contou com a participação do Centro Brasileiro-Argentino de Biotecnologia – CBAB; realizamos dois desses cursos na UNIFESP e em anos anteriores em Buenos Aires.

Pelo fato de a terapia gênica ser uma área multidisciplinar, ela engloba conhecimentos oriundos da Medicina, biologia molecular e celular, e outras áreas básicas e inovadoras. Assim sendo, o conhecimento gerado tem caráter científico e tecnológico direcionado a medicina. Dentro desse contexto, o objetivo desse centro é agregar pessoas de diferentes áreas – motivo pelo qual o nome do centro foi definido como Centro Interdisciplinar de Terapia Gênica. Muitos médicos, de diversos setores, participam do nosso grupo de pesquisadores em diversos projetos, contribuindo para a consolidação da terapia gênica no país.

O assunto que abordarei é uma das minhas linhas de pesquisas que estamos conseguindo colocar na fase clínica: terapia gênica para isquemia crônica crítica de membros. Este tipo de estudo será um bom exemplo até onde os acadêmicos poderão chegar na fase clínica; quem sabe, posteriormente, alguém possa montar uma empresa de biotecnologia também com base nesses estudos, o que é muito importante do ponto de vista sócio-econômico e acadêmico-tecnológico.

Primeiro vamos entender a patologia selecionada como alvo do estudo: a isquemia crônica crítica de membros, que segundo a estatística afeta cerca de 500 a 1.000 pacientes em cada um milhão. No Brasil, isso resulta em cerca de 100 mil a 200 mil pacientes (1000 a 3000 casos novos todos os anos). É, portanto, um problema sério do ponto de vista epidemiológico. Até o momento, a única forma de tratar esta doença é via cirurgia de revascularização, um procedimento com cerca de 5 a 10 horas de duração e que muitas vezes não soluciona a doença totalmente. Retomando estatísticas extremamente relevantes, cerca de 50% desses pacientes conseguem uma melhora parcial ou integral através dessa cirurgia. Outros 25% não têm opção terapêutica e sofrem amputação. Os demais casos representam impossibilidade de tratamento e óbitos decorrentes da isquemia. Assim, vemos que esse é um problema seríssimo.

Quem sofre desse tipo de problema? Um diabético tem cerca de 50% de chance de ter este problema, que é um fator mais agravante da sua condição física. No momento, portanto, a terapia gênica e a terapia celular (ou seja, uso de células-tronco), representam terapias alternativas para esse tipo de doença. Mais do que uma nova terapia – e vocês perceberão ao longo do tempo – é uma inovação em relação à cirurgia, em relação à forma e à complexidade.

A terapia gênica para doenças vasculares, tanto para membros ou coração, teve seu início logo após o primeiro ensaio clínico de terapia gênica em 1990. A primeira publicação relacionada a esse tópico ocorreu em 1996, mas o resultado não foi muito bom. O trabalho de 1998, no qual o vetor foi injetado intramuscular, teve excelente resultado e representou a força propulsora da terapia gênica para doenças isquêmicas.

Hoje há mais de mil protocolos clínicos de terapia gênica, sendo que, entre eles, mais ou menos cem são direcionados para o estudo clínico de terapia gênica para doenças vasculares de membros e cardiovasculares. Para isquemia de membros, particularmente, há cerca de 20 casos.

Vamos entender como seria o processo da terapia gênica – válido, obviamente, também para qualquer outra estratégia de terapia gênica. A escolha adequada de um gene é o primeiro passo importante para o sucesso da terapia gênica. Os resultados dos projetos genoma, transcriptoma e farmacogenômica podem auxiliar na escolha de um gene para uma determinada doença.

Segundo passo: qual seria o meio de transferência desse gene? Diariamente, entramos em contato com diferentes genes (ou seja, DNA). Por exemplo, logo após uma refeição, normalmente são consumidos cerca de 400g a 500 g de comida e, por consequência, cerca de dezenas de gramas de DNA. Se o DNA entrasse em nossas células facilmente, estaríamos fazendo terapia gênica automaticamente, o que não é o caso. Ou seja: colocar DNA em nossas células é uma tarefa difícil. Como fazer isso? Para solucionar essa questão, desenvolveu-se a tecnologia dos vetores. Existem várias formas de construir vetores. Uma das formas mais comuns

é utilizar vírus, porque o vírus é um produto evolutivo de milhões de anos capaz de infectar muito bem as nossas células. Então, como transformar um vírus em um vetor? Baseando-se no conhecimento de genoma viral em nível molecular, seus genes nocivos são removidos e os genes terapêuticos são inseridos no lugar. As proteínas virais necessárias para a formação de vetor viral são fornecidas *in trans*, ou seja, através de uma linhagem de célula modificada para expressar os genes virais necessários.

E qual via de terapia gênica? Uma vez que você monta o sistema de vetor, dependendo do seu alvo (o cérebro, o fígado, o coração), temos de escolher uma via de terapia gênica. Duas vias de transferência de vetor podem ser usadas: *in vivo* ou *ex vivo*. A introdução direta de um vetor em um órgão ou na circulação sanguínea de pacientes é conhecida como transferência gênica *in vivo*. Por outro lado, os órgãos alvos de terapia gênica podem ser modificados geneticamente a partir das células obtidas por biópsia e depois essas células são introduzidas novamente no paciente. Nesse caso, o processo é denominado de transferência gênica *ex vivo*.

Onde queremos chegar com a terapia gênica para tratar pacientes com isquemia de membros? A terapia que existe hoje é a cirurgia. É um processo extremamente invasivo, doloroso e longo. Nós queremos chegar a um nível de solução para outras terapias gênicas também, onde uma simples injeção de vetor seja suficiente para a obtenção de efeito terapêutico. Imaginemos um cenário hipotético: um dia alguém irá desenhar esses vetores e deixá-los na prateleira de uma farmácia e posteriormente alguém irá lá comprá-los para fazer uma injeção intramuscular, para que seu próprio organismo produza novos vasos evitando todo aquele sofrimento.

Os vetores derivados de adenovírus e de plasmídeo são os mais usados para terapia gênica para isquemia de membros, pois ambos são eficientes para transferência gênica *in vivo* pela via intramuscular.

O Dr. Jeffrey Isner publicou em 1998 um estudo de grande importância: cerca de dez pacientes com problema de isquemia crônica e crítica de membros foram selecionados para estudo de terapia gênica. Através de imagens de raio X tiradas antes e depois de oito semanas (antes e dois meses depois da aplicação do protocolo de terapia gênica, portanto), pode-se perceber nítida diferença na quantidade de vasos. O mais impressionante de tudo isso é que a estratégia dele para abordar o problema da isquemia nesses pacientes foi extremamente simples. Foram injetadas intramuscularmente soluções de plasmídeo contendo o gene VEGF (fator de crescimento endotélio vascular): 4 miligramas de DNA no total, por 30 dias, o que permitiu que ele alcançasse esses resultados fantásticos e impactantes! Todo esse sonho que eu tinha comentado no começo, relacionado à resolução desse problema de circulação com base simplesmente nas injeções intramusculares de DNA, Isner realizou com êxito, já em 1998.

Houve um paciente em particular que foi acompanhado pelo próprio pesquisador - antes da terapia gênica esse paciente estava também com úlcera. De um a

três meses depois, avaliações não apenas visuais, mas também fisiológicas, como a medição do índice chamado ABI (índice de tornozelo e braquial) para determinar a relação da pressão de tornozelo e do braquial, foram realizadas. Por que avaliar o tornozelo? Como esse paciente tem problema circulatório, a pressão local cai bastante. O valor de ABI 0,3 é crítico e o paciente pode sofrer amputação. Após tratamento com terapia gênica, no período de tempo mencionado, as análises mostraram que o índice subiu de 0,3 para 0,6. Este incremento tem um valor terapêutico muito grande.

Outro ponto importante mostrado neste estudo é o nível de expressão do gene VEGF após terapia gênica. O uso de vetor plasmidial fez com que a produção do VEGF fosse transiente, onde a duração da produção do fator foi de aproximadamente uma semana, mas suficiente para obter esses resultados surpreendentes.

O que chama atenção é o seguinte: no caso de uma doença hereditária, o paciente já nasce com esse problema em todas as células. As estratégias para terapia, portanto, concentram-se na modificação permanente do maior número de células desses pacientes. No caso de doença isquêmica, como a isquemia de membros, o tratamento precisa ser diferente, porque essa é uma doença que surge com decorrer do tempo. Os fatores como o fumo, o diabetes e a velhice contribuem fortemente para o surgimento e para a piora desta doença. Nesse caso, não é bom produzir um fator terapêutico por muito tempo, particularmente quando esse fator é um mensageiro como o VEGF. Por quê? Da mesma forma que esse VEGF é responsável pela formação de vasos, ele também pode promover a formação de vasos nos tumores. Ou seja, se o paciente tem suspeita de algum tumor, ele pode melhorar a circulação, mas também pode melhorar o crescimento do tumor. Por isso é preciso tomar cuidado antes de submeter os pacientes em uma terapia deste tipo.

Um outro trabalho apresentado por um grupo do Japão utilizou outro fator de crescimento chamado fator de crescimento hepático, com racional experimental semelhante ao do grupo do Isner, onde um vetor foi elaborado na base de plasmídeo e injetado pela via intramuscular. Como falei anteriormente, o índice ABI é um indicador muito importante para avaliação dessa doença, e houve melhora significativa nesses pacientes após terapia gênica.

Os estudos desse grupo estão indo muito bem, tanto é que esse estudo de terapia gênica para isquemia crítica de membros já está na Fase 3. O que significa Fase 3? Significa que, terminando o estudo, esse produto e esse processo já poderão ser usados na rotina médica.

O que nós estamos fazendo lá no Centro de terapia gênica para isquemia crítica de membros? Aqueles fatores que mencionei anteriormente, ou seja, VEGF ou HGF, são importantes porque promovem o crescimento dos vasos a partir de células endoteliais ou de células precursoras. Todo mundo sabe que o endotélio é um elemento essencial para a formação de vasos. Para idealizar uma nova forma de terapia gênica, foi preciso entender melhor os mecanismos moleculares e celulares

de formação de vasos. Durante a embriogênese, os vasos são formados via vasculogênese a partir das células primitivas. Como será isso? Todos nós fomos formados a partir de uma única célula fecundada, correto? O que significa que essa célula contém todas as informações genéticas necessárias para formação de um indivíduo, ou seja, tecidos, sangue, vasos, etc. Isso é o que acontece durante a embriogênese, onde as células primitivas são formadas e a partir dessas células novos vasos são formados, o que nós chamamos de vasculogênese. Foi visto recentemente que isso também acontece na fase adulta. Estas células são um tipo de célula-tronco – já utilizadas em terapia atualmente.

Outro mecanismo de formação de vasos é angiogênese. É um processo mais comum que acontece a todo momento com a isquemia. A isquemia induz brotamento de vasos pequenos (capilares) a partir de um vaso principal. É um processo rápido, mas para a necessidade fisiológica a isquemia pode não atender à demanda necessária.

O terceiro processo chamamos de arteriogênese, o que considero mais importante fisiologicamente. Quando você tem um vaso principal, estes são acompanhados de vasos colaterais de menor calibre, mas são bem maiores do que os capilares. A diferença parcial de oxigênio provocada pela isquemia local leva à expressão de uma série de genes para remodelamento de vasos colaterais, o que leva à formação de vasos mais calibrosos.

Nosso raciocínio antes de montar um novo protocolo de terapia gênica para isquemia de membros iniciou com objetivo de promover os três processos de formação de vasos simultaneamente. Entre vários genes candidatos, o gene que funcionou melhor foi o GM-CSF (granulocyte colony stimulating factor). Esse é um fator importante e bem conhecido pelos hematologistas, pois é utilizado para mobilizar as células-tronco para transplante de medula óssea. Recentemente foi descoberto que é um fator importante para arteriogênese por inibir a morte de monócitos, que são importantes para arteriogênese.

Além disso, ele é um agente quimiotático para os granulócitos. Quando você tem um enfarte ou isquemia de membros, isso leva a um processo inflamatório. Com isso, os granulócitos são atraídos ao local, e uma das atividades biológicas promovidas por essas células é a produção de fatores de crescimento, como o VEGF, o responsável pela angiogênese. A junção dessas informações nos levou à utilização desse gene para tratamento de isquemia de membros, por ter possibilidade de induzir vasculogênese, angiogênese e arteriogênese.

Segunda etapa da montagem de um processo de terapia gênica é a escolha de um vetor adequado para isquemia de membros. Nesse caso, desenhamos novas moléculas a partir de plasmídeo. Por que plasmídeo? Porque é uma molécula fácil de desenhar, fácil de manipular, mais fácil de produzir do que os vetores virais – como os derivados de HIV. Do ponto de vista da biossegurança, os vetores plasmidiais também são os melhores. Falei que um DNA entrar em uma célula é uma

tarefa difícil, mas sabe-se que existe todo um mecanismo molecular para que o mesmo chegue até o núcleo.

Em função disso, planejei uma série de moléculas que pudessem funcionar melhor em situações de isquemia. Sabemos que, quando temos isquemia, essas células alteram o padrão de expressão gênica para salvar as células e os tecidos isquêmicos através de formação de novos vasos. Baseado nestas informações desenhamos uma série de vetores, inserindo nos mesmos essas informações.

Para demonstrar a funcionalidade do protocolo de terapia gênica elaborado *in vivo*, é necessário ter um modelo animal com isquemia de membros. Isto é feito cirurgicamente fechando a circulação da artéria principal, que é a artéria femoral, e outras artérias colaterais locais.

Com isso, observamos que esses animais sofreram de necrose depois de uma semana, onde alguns perderam patas, outros ficaram com necrose nos dedos e outros nas unhas. Este estudo foi realizado com a autorização do protocolo pelo comitê de ética da UNIFESP e também do comitê interno de biossegurança.

Depois de quatro semanas de terapia gênica, o que aconteceu com esses animais? Hoje posso falar que mais de 100 animais foram testados e nenhum deles perdeu a pata. Pelo contrário, a maioria deles estava com unhas ainda enegrecidas, outros com a pata levemente enegrecida, mas enfim, todos tinham pata inteira - não somente inteira, mas pata *funcional*.

Se a terapia gênica trouxe tudo isso de melhoramento visual, o que teríamos em termos de ganho de massa muscular? Se olharmos os animais normais, eles têm mais ou menos 200 mg de massa muscular. Se não tratarmos esses animais isquêmicos, eles perdem cerca de 50% de massa muscular, enquanto que os animais tratados com terapia gênica recuperam praticamente 100% da massa.

Se houve aumento de massa muscular, é de se esperar que a força também seja recuperada. Percebam o que acontece: animais normais conseguem levantar mais de 70 g de peso, mas os animais isquêmicos não levantam nem 10 g depois de quatro semanas. Os animais tratados, contudo, recuperaram praticamente 100% da força.

Com a conclusão desses estudos pré-clínicos, recentemente (março 2007) um protocolo clínico de terapia gênica com GM-CSF foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP, e estamos aguardando a decisão final.

Debate

Terapia Gênica: pesquisa ou área consagrada?

Participante – A Terapia Gênica já pode ser considerada como área consagrada da ciência?

Comentário

Sang Won Han – A pergunta foi sobre a terapia gênica: campo de pesquisa ou área consagrada? Respondo que foram 16 anos de escola de terapia gênica, 16 anos envolvendo mais de 5 mil pacientes no mundo todo, com mais de mil protocolos clínicos. Se considerarmos que cada paciente envolvido tem custo em torno de 30 a 50 mil reais por aí, portanto, é um investimento enorme. Desses 16 anos de terapia gênica clínica, vou falar sobre estudo básico, temos apenas um produto lançado que, por incrível que pareça, não foi nos Estados Unidos, apesar de 2/3 de todo o investimento ter sido realizado nos Estados Unidos pelos norte-americanos. Mas esse produto foi lançado na China em 2003. Por quê? Exatamente por essa questão. Nos Estados Unidos agora há comitê demais para julgar qualquer projeto. Então, quando falar em terapia celular e terapia gênica, tem que passar por uma dúzia de comitês e isto dificulta em todos os aspectos; principalmente com a entrada dessa administração do Bush, que promoveu mudança radical.

Este é o motivo pelo qual China e Índia estão aproveitando esse momento para produzir remédios genéricos em paralelo também a essa tecnologia. Por isso que a China, no ano 2003, lançou o primeiro produto de terapia gênica para câncer de cabeça e pescoço, em que foi usado adenovírus usando GNP53.

Então, respondendo à pergunta, até hoje quase tudo isso é basicamente pesquisa. Mas, como existem mais de 20 protocolos na fase 3 clínica, provavelmente é uma questão de anos, 4, 5 anos, teremos muitos produtos. Mas já há estudo extenso envolvendo milhares de pacientes. Já acompanho vários desses estudos; quando chega à fase 3, cerca de 4 a 5 pacientes testados com um custo enorme, e eles pararam porque o resultado não foi tão positivo. Então, essa questão ética hoje é especialmente discutida e faz-se muito bem.

Comentário: Biossegurança na Terapia Gênica

Sang Won Han – Se hoje quero fazer um ensaio clínico em um paciente no Brasil com produto gerado lá fora, quanto custaria? Eu diria que se eu recomendo

um laboratório estrangeiro para teste humano, ele cobraria algo em torno de 500 mil dólares para testar em um dos pacientes, portanto muito caro. Mas por que tão caro? Para custar tudo isso, na verdade cerca de 80% de todo o custo vai para controle de qualidade de biossegurança. Imaginem gerar vírus e dizer que agora vai usar-se vírus para fazer terapia! Não se está injetando 10, 20, 100 partículas virais. Quando injeta, é questão de bilhões de partículas virais. Embora tudo muito bem controlado, mas quando você fermenta tudo isso para gerar quantidade enorme de partículas virais, no meio você tem recombinações homórficas e pode gerar vírus selvagem. Por isso que existe todo o cuidado para qualificar o produto. Daí então o custo elevado do produto de terapia gênica.

Em relação ao estudo particularmente, como falei, testamos centenas de animais, a maioria é roedor, porque não testamos outros. Essa molécula particularmente, quando desenhamos, esse gene, embora o gene humano de hemorina tenha cerca de 65% de homologia, eles têm reação cruzada... Ou seja, se eu pegar um gene humano e jogar no camundongo, responde e vice-versa. Mas essa droga particularmente, embora essa semelhança de 65%, aquela região que é responsável pela atividade biológica fica escondida. Por isso que não dá para testar em outro modelo.

Então, temos que criar outro modelo para testar e avaliar outras questões de longo prazo -um ano, dois anos- para ver se tem algum efeito colateral.

Além disso, com espécies diferentes de vírus, estamos trabalhando com molécula; a molécula é conhecidamente segura. Então, novamente, antes de fazer qualquer coisa, nós escrevemos o projeto, submetemos ao Comitê de Ética e à área científica competente. A Unifesp tem pessoas qualificadas para isso. Isso é julgado no nível da universidade, posteriormente vai para a CONEP e será julgado em nível nacional. Somente depois disso que vai para o estudo clínico. Portanto, só nessa tramitação você leva mais ou menos um ano. Se houver alguma observação, volta para nós e temos que responder adequadamente. Eu também, obviamente, não quero pisar na bola para falar que o primeiro ensaio clínico em terapia gênica no Brasil falhou. Aí afeta outros colegas e é muita responsabilidade.

Doping Gênico

Participante – Eu queria perguntar para os pesquisadores de terapia gênica. Estamos vivendo uma época de banalização do uso de esteróides e anabolizantes. Queria perguntar se há alguma pesquisa na área de terapia gênica para atletas usarem, de repente, uma construção com testosterona, algum esteróide para melhorar desempenho, de acordo com a pressão que eles sofrem de resultado, esse tipo de coisa. Há alguma pesquisa nessa área?

Comentário:

Sang Won Han – Isso se chama doping gênico. O Comitê Olímpico espera que na próxima olimpíada já tenhamos atletas dopados com gene. Isso é fato. Mas esses genes, o que fazem? Diferente de anabolizantes e esteróides, que você pode detectar através da urina ou do sangue, quando faz doping gênico, tem que usar um gene próprio, um gene humano. Por exemplo, o gene codificado por volume de crescimento ou eritropoietina, por exemplo, que faz aumentar, alta taxa de eritrócito, conseqüentemente o transporte de oxigênio aumenta muito; que é o que o atleta precisa. E comprovadamente, digo isso por experimentação com animal, realmente melhora muito. Agora, como você pode detectar esses genes? Eu diria que no momento é impossível. Por quê? Você não está usando gene de bactéria ou fungo, qualquer coisa. É o seu gene, gene humano. É complicado. Novamente vem a questão da ética. Acho que cientificamente, tecnologicamente, não vejo saída para detectar. Se alguém fala: “Você tem um nível elevado de eritropoietina”. Mas eu posso aumentar a eritropoietina de outras formas. O atleta pode falar: “Estou segurando a respiração, faz com que aumente esse produto eritropoietina conseqüentemente aumenta eritrócito” e assim por diante. Ou seja, há várias formas de justificar, porque o gene você não tem como alterar, é o mesmo.



3 - FARMACOGENÉTICA: AVANÇOS E DESAFIOS

Farmacogenética: Novas Tecnologias

Wim Degrave

Coordenador de fomento e infra-estrutura da Vice-presidência de pesquisa e desenvolvimento tecnológico da Fiocruz e Co-coordenador do Projeto Ghente

O projeto genoma humano, lançado no início dos anos 90, visava determinar o código genético completo do ser humano. Não de um único indivíduo, mas analisando cromossomas de vários indivíduos, obtendo assim um código genético consenso (“médio”) destas pessoas. Isto não parecia um assunto tão importante, mesmo sabendo que os seres humanos, individualmente, diferem em cerca de 0,1 % do seu código genético total. Vale à pena ressaltar que, segundo Pena e colaboradores, a variação entre indivíduos humanos é maior (0,1%) que a variação que possa ser atribuída a aspectos raciais (~0,02%).

Logo no início deste projeto genoma humano, começou-se a reconhecer que a variação genética humana era um fator importante em muitos estudos, e deu-se o início ao mapeamento mais sistemático destas variações pontuais em diversas áreas do genoma, como em genes chave. A detecção de mutações em genes codificadores para enzimas metabólicas ou estruturais foi ampliada rapidamente para detectar causas moleculares para muitas doenças “hereditárias” ou de distúrbios metabólicos em geral. Isto é importante no desenvolvimento de diagnósticos, mas também como passo inicial para o tratamento destas doenças. Exemplos destas iniciativas são a reposição enzimática, texto de Rogério Vivaldi, neste capítulo, ou futuramente a terapia gênica, como explicitado no texto de Juan Llerena Jr, no capítulo relacionado a Terapia Gênica.

Atualmente há diversos projetos que mapeiam as regiões e as variações genômicas entre seres humanos. Alguns destes projetos visam analisar a evolução do Homo sapiens e seus ancestrais, outros estudam a dispersão dos humanos nos continentes ao longo da história da humanidade. Muitos estudos se concentram em estabelecer a relação entre mutações, defeitos gênicos e a sua manifestação como malformações ou doenças metabólicas, ou entre mutações e a susceptibilidade a certas doenças ou mesmo à infecção com agentes infecciosos. As mutações pontuais no genoma (na parte codante para proteínas, quando resultam em mudanças de aminoácidos, ou em regiões regulatórias, impactando na expressão gênica) são chamadas SNP (pronuncie-se “snips”) de Single Nucleotide Polymorphism.

Foi notado também que os SNPs podem ser responsáveis pelas variações observadas em susceptibilidade a fármacos ou no aparecimento de efeitos colaterais durante tratamento. De fato, os indivíduos reagem de forma diferenciada à ação de medicamentos. Há, claro, a variação de peso, constituição, nutrição, biorritmo e outros fatores ambientais. Mas há um número crescente de casos documentados aonde fatores genéticos contribuem na modulação da reação individual a fármacos, aumentando ou diminuindo a eficácia dos mesmos ou aspectos de toxicidade. O impacto econômico sobre o sistema de saúde é também importante porque a ineficácia ou toxicidade resulta, segundo estimativas internacionais, em um número grande de mortes e internações prolongadas devido a efeitos adversos. Um estudo feito nos Estados Unidos estimava que cerca de 2.2 milhões de casos com efeitos adversos sérios com medicamentos ocorreram no ano 1994, resultando em até 100.000 mortes. A farmacogenômica estuda a influência da estrutura e da expressão genômica sobre a reação individual a fármacos, e a farmacogenética tem como objetivo aperfeiçoar terapias e personalizar tratamento, onde possível. Um exemplo clássico de farmacogenética é a determinação das variações no gene de N-acetyltransferase identificando se um indivíduo pertence ao grupo de “acetiladores” rápidos ou lentos. Isto influencia de forma importante a meia vida no sangue de fármacos como isoniazida no tratamento de tuberculose, ou de procainamida, no tratamento de arritmias cardíacas. A análise dos SNPs relevantes de cada paciente individualmente pode indicar o melhor curso de tratamento, e o tipo e a dose mais adequada dos remédios. Este diagnóstico provavelmente será feito com um tipo de microchip de DNA, num futuro próximo. Um outro exemplo é o grupo de genes para citocromo P450 (CYP450), que constituem uma família de enzimas ativas no fígado. É bem conhecido que muitos medicamentos são metabolizados no fígado, e cerca de 30% tem a sua meia vida no sangue influenciada por estas enzimas. Entre os remédios psicotrópicos, 80% são metabolizados pelos genes CYP450. Portanto, mutações nestes genes resultando em uma maior ou menor capacidade de metabolizar estas remédios, podem provocar super- ou sub-dosagem. Testes para o diagnóstico molecular destas mutações estão sendo introduzidos no mercado agora. Não há dúvida que a medicina personalizada terá um espaço crescente no futuro próximo. Entretanto, é de suma importância que estes benefícios estejam ao alcance de todos.

Exemplos de relevância clínica na Farmacogenética

Rita Estrela

Assistente de Pesquisa da CPQ/Instituto Nacional do Câncer

A variabilidade inter-individual na resposta aos fármacos é atualmente o maior problema na prática clínica e no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos. De fato, considerando o uso de uma dose padrão para um determinado medicamento podemos observar que os pacientes tratados vão, muitas vezes, se distribuir em grupos distintos: os que apresentam a resposta esperada, aqueles que não respondem ao tratamento, os que respondem parcialmente ou ainda aqueles que experimentam reação adversa ao medicamento.

Cada indivíduo é o produto da interação de seus genes e o ambiente onde vive. As variações observadas na resposta a um fármaco podem ser decorrentes de vários fatores como patologias, idade, fatores ambientais e genéticos. Considerando que os fatores genéticos podem contribuir fortemente na resposta individual aos fármacos, as pesquisas na área de farmacogenética (FG) têm aumentado o interesse por parte dos médicos, pesquisadores e da indústria farmacêutica, refletindo num rápido aumento do número de publicações nesta área.

Na verdade, a farmacogenética é uma ciência relativamente jovem e teve seu início na década de 50, quando pesquisadores constataram que algumas reações adversas poderiam ser causadas por variações na atividade de uma enzima. Por exemplo, no estudo de Werner Kalow (1957), o relaxamento muscular prolongado após o uso de succinilcolina durante a anestesia foi explicado por uma deficiência herdada nas colinesterases plasmáticas.

A farmacogenética evoluiu muito nas últimas cinco décadas, também chamada mais recentemente por alguns autores de farmacogenômica, e tem como sua maior promessa contribuir na individualização terapêutica, ou seja, a prescrição do medicamento certo e na dose adequada para cada indivíduo, com base no conhecimento dos fatores genéticos que regulam a farmacocinética e a farmacodinâmica. Contudo, é preciso que tenhamos em mente que a resposta farmacológica é altamente complexa. Alguns poucos objetos de pesquisa da FG têm características predominantemente monogênicas ou Mendelianas, ou seja, os polimorfismos são de alta penetração, e a relação genótipo-fenótipo é forte. Na verdade, a maior parte dos efeitos observados na FG é um somatório de diversos eventos. Provavelmente,

por este motivo, ainda hoje os estudos de maior relevância clínica são aqueles em que um único gene polimórfico está envolvido diretamente na resposta ao fármaco. Um exemplo clássico é o polimorfismo genético relacionado ao metabolismo do fármaco anti-hipertensivo debrisoquina, que foi o primeiro descrito para um gene da superfamília *CYP*. Um polimorfismo genético no loco do gene *CYP2D6* afeta 5-10% da população Caucasiana e é responsável por uma atividade reduzida da debrisoquina hidroxilase.

Apesar da incontestável importância da FG, em poucos casos, os pacientes são submetidos a testes genéticos antes da prescrição e administração de fármacos. Na quimioterapia da leucemia linfoblástica aguda, a administração de 6-mercaptopurina, 6-tioguanina e azatioprina podem causar severa toxicidade hematológica e até levar ao óbito aqueles pacientes que possuem variantes não-funcionais de tiopurina metil transferase (TPMT). A TPMT é a principal enzima responsável pela inativação de tiopurinas. Pacientes com alterações genéticas que levam à deficiência de TPMT acumulam níveis excessivos do nucleotídeo tioguanina após receberem doses padrões de tiopurinas. Neste caso, a genotipagem e/ou o ensaio de funcionalidade da proteína podem ser feitos para determinar a capacidade do paciente de metabolização dos quimioterápicos. Esta já é uma prática padronizada em alguns centros de tratamento de câncer como o St. Jude's Children Research Hospital (Memphis, TN, USA).

Existe uma série de polimorfismos genéticos de relevância farmacológica, mas que não justificam totalmente a variabilidade dos indivíduos frente a um determinado fármaco. Isto se deve ao fato de que a maioria dos medicamentos passa por diversas etapas até chegarem ao seu alvo, e que, portanto várias proteínas e/ou enzimas (enzimas metabolizadoras, transportadores de membrana e receptores) vão interferir no resultado final do tratamento. Por exemplo, o tratamento com os fármacos antiretrovirais (ARVs) é caracterizado pela variabilidade na resposta, tanto em termos de eficácia quanto de toxicidade. No caso dos ARVs do tipo inibidores de protease (lopinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir e indinavir) existem algumas vias que podem influenciar em sua cinética. Esses fármacos são metabolizados pelas enzimas *CYP3A4* e *CYP3A5*, além disso, são substratos para os transportadores transmembrana *ABCB1*, *ABCC1* e *ABCC2*. Então, para estes fármacos a avaliação FG é muito mais complexa, já que todos esses genes são altamente polimórficos e podem estar envolvidos na resposta.

Desta forma, transportar as pesquisas farmacogenéticas com o intuito de melhorar as terapias vai necessitar de um maior número de estudos avaliando múltiplos genes que estão envolvidos com determinado tratamento farmacológico. Entretanto, apesar do uso ainda restrito da FG na prática clínica, é possível que a sua aplicação venha crescer nos próximos anos com o desenvolvimento de novas ferramentas de pesquisa.

Referências

- Goldstein DB, Tate SK, Sisodiya SM., Pharmacogenetics goes genomic. *Nat Rev Genet.* 2003 Dec; 4(12):937-47.
- Ma MK, Woo MH, McLeod HL., Genetic basis of drug metabolism. *Am J Health Syst Pharm.* 2002 Nov 1; 59(21):2061-9.
- Meyer UA., Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet.* 2000 Nov 11;356(9242):1667-71.
- Meyer UA., Pharmacogenetics - five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. *Nat Rev Genet.* 2004 Sep; 5(9):669-76.
- Mancinelli L, Cronin M, Sadée W., Pharmacogenomics: the promise of personalized medicine. *AAPS PharmSci.* 2000; 2(1):E4.
- Metzger IF, Souza-Costa DC, Tanus-Santos JE, Farmacogenética: princípios, aplicações e perspectivas. *Medicina, Ribeirão Preto,* 39 (4): 515-21, out./dez. 2006.
- Roses AD., Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature.* 2000 Jun 15; 405(6788):857-65.
- Boffito M, Winston A, Owen A., Host determinants of antiretroviral drug activity. *Curr Opin Infect Dis.* 2005 Dec; 18(6):543-9.
- Reis M, Santoro A, Suarez-Kurtz G., Thiopurine methyltransferase phenotypes and genotypes in Brazilians. *Pharmacogenetics.* 2003 Jun; 13(6):371-3.
- KALOW, W. Pharmacogenetics and personalized medicine, *Fundam Clin Pharmacol,* v. 16, p. 337, 2002.

Terapia de Reposição Enzimática: Passado, Presente e Futuro

Rogério Vivaldi

Vice-presidente sênior e Gerente geral da Genzyme

Farei uma introdução sobre as Doenças de Depósito Lisossômico, depois falarei sobre minha experiência com a Doença de Gaucher, mostrando que lições podemos tirar e em seguida entrarei na terapia de reposição enzimática propriamente dita.

Doenças de depósito Lisossômico

➤ Classificação

Esfingolipidoses

Gaucher (beta-glicosidase)
Krabbe (galactocerebrosidase)
Leucodistrofia met. (arisulfatase A)
Niemann-Pick tipo A e B (esfigomielinase)
Fabry (alfa-galactosidase)
Gangliosidose GM1 (beta-galactosidase)
Farber (ceramidase)
Tay-Sachs (hexosaminidases B)
Sandhoff (hexosaminidases A e B)

Mucopolissacaridoses

Tipos I, II, III, IV, VI e VII

Glicogenoses

Pompe (tipo 2)

Oligossacaridoses

Alfa-manosidose
Beta manosidose
Fucosidose
Sialidose
Galactosialidose
Aspartilglicosaminúria
Ácido siálico
Schindler
Mucolipidoses

Glicoproteinoses

CDG

Exemplos de Terapia de Reposição

Exemplos de TR

Insulina (Diabetes)
Hormônio de Crescimento (Baixa Estatura)
Fator VIII (Hemofilia)
Eritropoetina (Anemia)

TRE pela Genzyme (Desenvolvimento e Aprovação)

Ceredase® (1982-1991)
Cerezyme® (1989-1994)
Fabrazyme® (1996-2003)
Aldurazyme® (1998-2003)
Myozyme® (1999-2006)

Passado: Lições da Doença de Gaucher

A doença de Gaucher é a mais comum entre as doenças de depósito lisossômico caracterizada pela deficiência da enzima beta-glicosidase que leva ao acúmulo nos macrófagos da substância glicocerebrosídeo em diversos órgãos alvo, predominantemente baço, fígado, ossos, pulmões e sistema nervoso central. É uma doença genética, autossômica recessiva localizado no Gene GBA: 1q21. Clinicamente se apresenta em três subtipos clínicos (1, 2 e 3) com comprometimento multisistêmico, incluindo ósseo sendo que o comprometimento de SNC ocorre nos subtipos 2 e 3. O seu nome tem origem na primeira descrição da doença feito pelo Dr. Phillippe Gaucher (1854 – 1918) em 1882, quando ele descreveu um paciente de 32 anos de idade com hepatoesplenomegalia atribuído a um tumor do baço com infiltrado do seu parênquima por células com grandes núcleos. Em 1924 o médico alemão H. Lieb isolou um componente gorduroso isolado em baços de pacientes com a mesma doença e dez anos depois o médico francês H. Aghion identificou essa substância como sendo glicocerebrosídeo, componente da membrana celular dos glóbulos brancos e vermelhos. Em idos de 1955 o bioquímico belga Christian de Duve estudava a organização estrutural e funcional da célula quando isolou o lisossomo, um dos componentes da célula responsável pela degradação de uma série de materiais biológicos e relacionado a uma série de doenças genéticas caracterizadas pela deficiência de enzimas lisossômicas. Por seu trabalho foi laureado com o Prêmio Nobel de Medicina em 1974. Apenas em 1965 o médico norte americano, Roscoe Brady e seus colaboradores demonstraram que o acúmulo do substrato (glicocerebrosídeo) era causado pela deficiência da enzima glicocerebrosidase estabelecendo as bases para o desenvolvimento da terapia de reposição enzimática aos pacientes com a Doença de Gaucher, doença de depósito lipídico (glicoesfingolipídeos) no interior das células reticuloendoteliais causando um rechaço do núcleo dessas células a região periférica das mesmas pelo acúmulo anormal dos lipídios.

Os primeiros estudos com a infusão de glicocerebrosidase em pacientes com Gaucher não apresentaram resultados consistentes. Com a ajuda do bioquímico Scott Furbish foi possível identificar o caráter da captação e distribuição da enzima pelas células mediadas por receptores de membrana que atraíam moléculas de açúcares. Logo a resposta inadequada se devia ao fato da enzima não estar onde deveria estar. Ou seja, teríamos que modificar algo nessa enzima para que fosse dirigida ao macrófago. Foi quando Scott Furbish observou que poderia fazer alguma alteração nesse conjunto de glicídios presentes na enzima. Sabendo que o manitol é muito atraído pelo macrófago, pelos seus receptores de membrana, ele conseguiu através de clivagens expor a manose. Os estudos feitos em seguida passaram a apresentar uma consistência de eficácia que correspondia a captação da enzima pelas células reticuloendoteliais onde teria seu efeito. O estudo clínico publicado pelo NEJM 1991; 324: 1464 – 70) demonstrou a eficácia da reposição enzimática em 12 pacientes acometidos da doença de Gaucher. Demonstrada a eficácia passávamos ao desafio de produzir em larga escala enzima suficiente para o pool de pacientes. A exemplo do tratamento insulinoaterápico da dia-

betes Mellitus tipo 1 em que primeiro foi produzido insulina animal, depois a forma recombinante e mais recentemente vieram os análogos de insulina, numa busca de produtividade e segurança, também no caso da doença de Gaucher ocorreu o mesmo. Nesse caso entra em cena a empresa de biotecnologia norte americana, Genzyme que conseguiu completar o ciclo de desenvolvimento até a aprovação do medicamento pelo FDA (Órgão norte americano de Vigilância Sanitária). Talvez no Brasil o que falte seja a estrutura e a capacidade de se completar a fase de desenvolvimento.

Conseguimos definir como fazer a enzima. A princípio tínhamos que coletar vinte mil placentas por ano para cada paciente tratado. Essas placentas eram recolhidas em alguns países europeus sob rígidos critérios de seleção, purificadas na França e enviadas aos Estados Unidos para se completar o processo de liofilização e envazamento do produto.



Figura 1: Primeiro paciente

Este foi o primeiro paciente; hoje ele tem 31 anos; reparem o osso do paciente todo tomado por aquelas células de gordura, ou seja, já não tinha células ósseas. E aqui com o Dr. Norman Barton, que participou do primeiro estudo fase 1. Ressalto que diferente de outras doenças mais comuns, o estudo acompanhou apenas 12 pacientes. Com esses 12 pacientes, o medicamento Aldurazyme (Ceredase) foi aprovado pelo FDA em 1991. Esse é outro conceito que devemos discutir para que nos campos regulatórios esteja bem clara a diferença entre doenças raras, doenças órfãs, e as outras doenças, impedindo o avanço tecnológico pela falta de entendimento do problema. “Ah,

mas o N é muito pequeno”. O N para esse tipo de enfermidade é um N adequado e a história depois de mais de 15 anos provou que foi adequado.

Logo após a aprovação se tornou claro que não haveria placentas para todos os pacientes. Então, sabendo-se o sequenciamento genético para a produção da glicocerebrosidase, se deu início ao trabalho para a produção dessas enzimas através de recombinação de DNA utilizando nesses casos células CHO (ovários de ramster chinês), em bioreatores de 2 T possibilitando crescimento em condições adequadas de oxigenação e nutrição. É um processo longo. Mais uma diferença com os outros fármacos. O ciclo de produção de cada enzima fica em torno de 280 – 350 dias.

A unidade de produção fica na cidade de Allston (ao lado de Boston), nos Estados Unidos, onde existem seis bioreatores celulares já inspecionados e certificados por nossos técnicos da ANVISA. Em resumo, uma vez inserido o código genético as células crescem nos tanques e depois se separa a enzima da cultura, purifica e tem-se o produto final.

A importância dessa história está na evidência do resultado, da eficácia. Hoje existe um banco de dados criados para essas doenças raras, é o chamado “Registry”, em que se acompanham esses pacientes, ou seja, médicos colaboram de forma coletiva para que o seu paciente possa ser comparado a um universo maior, já que, como é doença rara, você tem que ter um universo maior para ter evidências. É uma doença que você impede a progressão, reverte os problemas, reverte a esplenomegalia e a hepatomegalia, a doença óssea ao longo do tempo é revertida, enfim é uma mudança completa da história natural da doença, a exemplo do que aconteceu com o diabetes após a descoberta da insulina. Há uma mudança total da perspectiva de vida que aqueles pacientes tinham, ou seja, sofrer e morrer. Aqui eles ganham uma nova perspectiva de viver tendo as mesmas chances de qualquer pessoa. Você vê inclusive os efeitos aqui no osso.



Figura 2: Comparativo

Outra coisa é a dose da enzima. É mais uma evolução. Vamos aprendendo a conhecer isso. Hoje não se tem dúvidas que é necessário uma individualização do tratamento através do acompanhamento rigoroso dos pacientes, com exames específicos feitos periodicamente, entre os quais, exames de imagens como ressonância magnética e bioquímicos buscando avaliar a atividade da doença. A farmacogenética cada vez mais nos encaminha para tratamentos cada vez mais personalizados. A palavra-chave, que é o que às vezes falta em alguns programas, é o acompanhamento a longo prazo. No caso do Programa para Doença de Gaucher, esse acompanhamento é completo, global. De três em três meses todos os pacientes são reavaliados, as informações são enviadas às secretarias estaduais de Saúde (ou às Câmaras Técnicas).



Figura 3

1982 – Alberto Levy é diagnosticado com DG

1992 – AL inicia TRE no Brasil

Aqui o primeiro paciente brasileiro, que começou tratamento em junho de 1992 seguindo protocolo iniciado no Hospital Mount Sinai de New York, Estados Unidos. Em 1995, o Ceredase foi incluído pelo Ministério da Saúde na lista de medicamentos excepcionais. Posteriormente foi feito um protocolo clínico com as diretrizes de tratamento publicado pelo Ministério da Saúde. Mais tarde, em 2003, o Cerezyme (forma recombinante) foi incluído em um programa centralizado junto

ao Ministério da Saúde, diminuindo as diferenças regionais causadas pelas condições orçamentárias de cada secretaria estadual. Com isso um paciente nascido em Tocantins certamente teria as mesmas chances de ser tratado adequadamente do que um paciente de São Paulo ou do Rio de Janeiro. Hoje temos pacientes na Amazônia, em 24 dos 27 estados, sendo todos eles tratados em suas respectivas cidades. Pode-se observar inclusive um fenômeno de socialização importante onde pequenas cidades vêem suas comunidades médicas evoluírem e se desenvolverem, além de verem suas populações ganharem confiança ao testemunhar uma mudança positiva tão importante na vida daquelas famílias acometidas. A motivação cresce e contagia a todos.

Essa foi a história do Cerezyme ao longo de quase 40 anos. Hoje em dia temos novas gerações de remédios e novas doenças. No caso do medicamento Myozyme, este teve que percorrer um longo caminho para chegar a sua aprovação pelo FDA e EMEA (Órgão Europeu de Vigilância Sanitária) em 2006. Nesse caso tivemos que adotar pelo menos quatro caminhos para tentar chegar a um medicamento. Desses quatro caminhos, compramos três empresas que tinham tecnologias muito interessantes, ao mesmo tempo que o grupo da casa estava desenvolvendo sua própria linha de pesquisa. Num determinado momento avaliamos qual seria o melhor caminho para esse desenvolvimento, e chegou-se à conclusão que era a pesquisa da casa. Aquelas três aquisições foram importantes para que concluíssemos que a linha de pesquisa própria era mais adequada para isso. Já existem mais de 500 pacientes com doença de Pompe em todo o Mundo em tratamento, uma doença letal nos primeiros meses de vida e que, depois de Myozyme existem várias crianças que começaram ainda muito novas, com poucos meses de vida, e que hoje têm entre 4 e 6 anos de idade. De novo uma mudança completa de história natural da doença.

Presente: A TRE funciona

Na realidade, esses anos todos mostram que a terapia de reposição enzimática funciona. Todas as evidências estão aí.

A terapia de reposição enzimática mostrou que podemos reverter; podemos impedir a progressão, e várias outras doenças têm novas terapias em desenvolvimento.

Futuro: O tratamento enzimático

O tratamento enzimático é a resposta final? Não, temos algumas doenças ainda pra vir, e temos ainda algumas coisas sem resposta. Acometimento do sistema nervoso central, já que as enzimas são proteínas de alto peso molecular e não atravessam a barreira hematoencefálica. Em algumas pesquisas que já estão sendo feitas, estamos injetando enzima ou ainda melhor, vetores com informações genéticas para a produção das mesmas dentro do organismo, dentro do cérebro de animais,

com bom resultado. Óbvio que a logística disso não seria tão simples; como seria essa injeção? Mas o cérebro tem mecanismos de transferência entre diferentes regiões muito interessantes. Se você injeta de um lado, há uma transferência axonal que passa por outro lado, facilitando um pouco esse complexo problema.

Não há dúvida que o momento do início de tratamento é muito importante e que o tratamento precoce é chave em uma série de doenças. Certamente o screening neonatal é uma ferramenta que temos que pensar e muito no futuro.

Outra coisa é a terapia gênica em que estamos há muito tempo investindo; tivemos vários problemas em termos de expressão de vetores entre outros, que nos ajudaram a entender melhor os processos envolvidos. Talvez tenhamos aqui uma primeira doença (Nieman Pick do tipo A) em que tenhamos definido como alvo, para que façamos um primeiro experimento de terapia gênica, talvez fazendo uma combinação de injeção local do sistema nervoso central, com injeção sistêmica, para inibir a produção de anticorpos às vezes você tem a produção de anticorpos, que é uma coisa que atrapalha muito.

Além das terapias de reposição, têm-se as terapias de intervenção em que não se trata a causa específica, mas se tenta evidenciar quais são os caminhos que podem interferir. E aí é muito mais complexo; e aí o risco de falha e de erro é maior; em toxicidade também é maior. Estamos talvez numa ponte em que sabemos que a reposição é segura, mas sabemos que precisamos de algo mais. Que caminho seguir é o que tentamos buscar em alguns desses experimentos. Em 1986, acreditava-se na existência de determinadas vias moleculares do câncer humano. Estudos recentes mostram centenas de outras vias. Daí, se você decidir estudar essa via, será que estará estudando a via correta? Ou existem mais outras nove mil, dez mil, doze mil vias que você deveria estudar porque seriam aquelas as importantes para aquele processo, para aquela doença? Estas são as dúvidas que a ciência ainda carrega. De qualquer forma, o investimento na área de pesquisa e desenvolvimento é que trará essas respostas.

Considerações finais

A questão é o impacto. Um menino chamado Robson Nascimento, que mora numa cidade pequena do interior de Tocantins é um bom exemplo. Para chegarmos à casa dele, saindo do Rio de Janeiro, tomamos um avião até Brasília, de Brasília, outro avião até Palmas, em Palmas um ônibus, chegamos a uma cidade e pegamos um barco para encontrá-lo. Na cidade dele, os médicos e o hospital sabem tratar de doenças genéticas, doenças de depósito lisossômico, e o Robson – que estava, em 97, à beira da morte, sangrando, com dez mil plaquetas, com ossos com fraturas espontâneas ao encostar em uma mesa, com baço aumentado em mais de 100 vezes o tamanho normal – esse mesmo Robson, sem sair de casa teve resgatada sua dignidade e qualidade de vida e mudou a sua cidade.

Debate

Medicamentos com alto custo para todos?

Silvio Valle (*Conselheiro Projeto Ghente e Pesquisador FIOCRUZ*) – Rogério Vivaldi citou a preocupação com o parecer da ministra Ellen Gracie, que Reinaldo Guimarães colocou sobre acesso aos medicamentos que não estão na lista do SUS.

Quando Reinaldo Guimarães colocou a importância do pronunciamento da ministra é porque ela traz à discussão esse tema. E não só a questão de acesso a esses medicamentos, alguns de eficácia duvidosa, de segurança duvidosa, mas também esse posicionamento da ministra Ellen Gracie permitirá que passemos a discutir como setores da sociedade estão entrando nesse SUS. Porque determinados setores da sociedade não querem entrar no SUS no início, querem pegar o bonde meio que andando e entrar no SUS quando há um alto custo para eles, como sociedade.

Parece-me que Reinaldo Guimarães colocou que a importância da decisão da ministra é porque precisamos discutir o financiamento público e como vamos relacioná-los com a questão do orçamento. Rogério Vivaldi colocou aqui: não há recursos, não há meios para fazer testes genéticos para todos...

Comentário

Rogério Vivaldi – Concordo com o seu comentário. Acho só que, quando da discussão, devem ser incluídos nela todas as pessoas ou grupos envolvidos. Caso contrário, a discussão pode pender para um lado ou outro e aí, talvez, alguns podem sofrer uma discussão mais genérica. Esta é a minha única preocupação.

Clarice (PUC/RS – Porto Alegre) – Pela manhã, falamos da colocação desses 10.000 doutores, 2% deles na área de biotecnologia – que não há uma colocação nas universidades, então eles poderiam migrar para a iniciativa privada, a microempresa etc. Uma das demandas que é bem interessante é a realização de teste diagnóstico molecular para farmacogenética, doenças raras ou coisas mais simples do tipo distrofia muscular, que é bem freqüente. Sabemos que esses exames genéticos em larga escala podem custar R\$ 20,00, não precisam custar R\$ 13 mil. É só termos um sistema a que a população tenha acesso. Programas do governo, no sentido de incentivar essa iniciativa – privada, que seja- ou que o SUS possa sustentar;

reduzem o preço. E, numa distrofia muscular, sabemos que não se vai submeter o paciente a horrores de exames, miografia, biopsia etc. Com um pequeno teste de PCR, em uma semana se tem o resultado, a R\$ 15,00 ou R\$ 20,00 se for em larga escala. Acho que podemos aproveitar o seminário para discutir essas questões de políticas nacionais.



4 - NANOBIOTECNOLOGIA

Nanotecnologia, uma introdução

Paulo Roberto Martins

Pesquisador do Instituto de Pesquisas Tecnológicas e Coordenador da Rede Brasileira de Pesquisa em Nanotecnologia, Sociedade e Meio Ambiente.

A Nanotecnologia pode ser apresentada em duas formas. Na primeira delas, esta tecnologia se caracteriza através de dois aspectos principais. O primeiro deles se refere ao prefixo nano, que é indicador de medida. Um nano significa a bilionésima parte de um metro, ou seja, 10^{-9} metros. Portanto, nanotecnologia se refere somente a escala e não a objetos, como por exemplo a biotecnologia, onde o prefixo bios significa vida.

O segundo aspecto é que nanotecnologia se refere a uma série de técnicas utilizadas para manipular a matéria na escala de átomos e moléculas que para serem enxergadas requerem microscópios especiais (STM e SPM).

Para que os leitores possam exercitar as respectivas imaginações podemos indicar que um único fio de cabelo humano tem a dimensão de 80.000 nm (nanômetros) de espessura, enquanto que 1 nm contem 10 átomos de hidrogênio colocados lado a lado. A conhecidíssima molécula de DNA tem o tamanho de aproximadamente 2,5 nm de largura, enquanto que um glóbulo vermelho tem 5.000 nm de diâmetro.

A segunda forma de apresentarmos a nanotecnologia se refere a considerar primeiro a nanociência como o estudo dos princípios fundamentais de moléculas e estruturas com uma dimensão entre 1 a 100 nm (nanômetros). A nanotecnologia seria então a aplicação destas moléculas e nanoestruturas em dispositivos nanométricos.

As partículas nano embora sendo do mesmo elemento químico se comportam de forma distinta – em relação as partículas maiores - em termos de cores, propriedades termodinâmicas, condutividade elétrica, etc. Portanto, o tamanho da partícula é de suma importância porque muda a natureza das interações das forças entre as moléculas do material e assim, muda os impactos que estes processos ou produtos nanotecnológicos tem junto ao meio ambiente, à saúde humana e à sociedade como um todo.

Somente no final da década de 50 do século passado é que temos um fato que marca o início da nanotecnologia em nossos tempos. O físico norte americano Richard Phillips Feynman (11/5/1918 –15/2/1988) faz uma conferência no dia 29 dezembro de 1959, às 15:00, em uma reunião da Sociedade Americana de Física realizada no Instituto de Tecnologia da Califórnia Caltech- denominada "There's Plenty of Room at the Bottom" (Há muito espaço lá em baixo). A primeira publicação desta conferência se deu em fevereiro de 1960 no Caltech's Engineering and Science. O texto completo encontra-se disponível no site <http://www.zyvex.com/nanotech/feynman.html>. Nesta palestra Feynman afirmava que "Os princí-

pios da física não falam contra a possibilidade de se manipular as coisas átomo por átomo”. Apontou também para o que seria, a seu ver, a principal barreira para a manipulação na escala nanométrica: a impossibilidade de vê-la.

A IBM, 23 anos após a palestra de Feynman, em 10 de agosto de 1982, consegue a patente do denominado Microscópio de Varredura de Tunelamento Eletrônico (Scanning Tunneling Microscope – STM) que permite a visualização de imagens em tamanho nano. A partir deste microscópio, outro foi desenvolvido, levando o nome de Microscópio de Microsondas Eletrônicas de Varredura (Scanning Probe Microscopes – SPM), que permite visualizar e manipular átomos e moléculas.

O termo “nanotecnologia” foi primeiro utilizado pelo Prof. Norio Taneguchi, da Universidade de Ciência de Tóquio. Ele usou este termo para descrever a fabricação precisa de novos materiais com tolerâncias nanométricas.

Nos anos 80 este termo adquire nova conotação devido à publicação do livro (1986) de K. Eric Drexler intitulado “Engines of Creation – The New Era of Nanotechnology”. Em 1992, com a publicação da tese de doutorado deste mesmo autor, defendida no Massachusetts Institute of Technology – MIT - e cujo título é “Nanosystems: Molecular Machinery, Manufacturing and Computation” a nanotecnologia ganha novo impulso na comunidade científica.

A bibliografia em nanotecnologia já é bastante intensa e heterogênea. Para uma síntese do debate podemos utilizar o trabalho de Wood (2003, cap. 4). Em grandes blocos, o debate pode ser referenciado em termos dos que acreditam ser a nanotecnologia portadora de radical descontinuidade, enquanto os opositores a esta idéia advogam que a nanotecnologia apresenta somente uma continuidade evolucionária de outras tecnologias. Entre estes dois extremos também temos vários autores.

Entre os defensores da radical descontinuidade podemos citar K. Eric Drexler, Jamie Dinkelacker, The Foresight Institute, Bill Joy, Glenn Harlan Reynolds, Damien Broderick, Mark Suchman. A este conjunto de autores poderíamos denominá-los de “nano-otimistas”.

No campo oposto temos os evolucionaristas, cujos expoentes entre outros estão George Mwhitesides, Richard E. Smalley, Philip Ball, Denis Laveridge, Gary Stix. Este podem ser denominados de “nanopessimistas”. Entre os dois grupos acima comentados estão as instituições promotoras da nanotecnologia e os comentadores de tecnologia.

As entidades promotoras encontram-se localizadas em diversos governos e em indústrias, como por exemplo o Departamento de Comércio e Indústria da Inglaterra, a Direção de Tecnologias Industriais da Comissão Européia, a National Nanotechnology Initiative e a National Science Foundation, estes dois últimos do governo norte americano.

Entre os comentadores de tecnologia podemos indicar o mais importante deles que é a ONG Canadense denominada ETCGroup. Debra R. Rolinson do laboratório de pesquisa naval/USA e Vick Colvin da Rice University/USA completam esta pequena lista de comentadores.

Deste rol de autores e instituições indicados vamos detalhar um pouco mais as contribuições do Prof. Mark Suchman e do ETC Group. Estas idéias encontram-se expostas de maneira ampla em Martins (2005, p.255-263) e Grupo TEC (2005)

Para Mark. Suchman (2002, p.95-99) existem dois tipos de nanotecnologia. As que proporcionam descontinuidades tecnológicas discretas (nanates) e as que têm

um caráter disruptivo, revolucionário (nanites). No primeiro caso a sociedade tem experiência anterior em lidar com este desenvolvimento tecnológico. No segundo caso não existe experiência prévia por parte da sociedade.

Por nanates, o primeiro caso, devemos entender as tecnologias que manipulam estruturas em nanoescala de substâncias em macroescala. Ou dito de outra forma, substâncias em macroescalas que são manipuladas por tecnologias que interferem nas suas nanoestruturas. Então essas são as nanates e que segundo o referido autor estão referenciadas aos nanomateriais. Exemplos: polímeros resistentes usados em cintos de segurança, em pneus, membranas ultrafinas para filtros, e as nanates que encontram-se ligadas às engenharias químicas e de materiais.

Por nanites devemos entender tecnologias que constróem mecanismo em nanoescala para serem usados em ambiente de macroescala. Nanites estão referenciadas à nanomáquinas. Exemplos de nanites: são sistemas de vigilância em miniatura, equipamentos para exploração de minas também em pequena dimensão. Nanites encontram-se ligados à engenharia mecânica e a robótica.

Segundo este autor, pode-se afirmar que de maneira geral as nanates não colocam desafios sem precedentes para a nossa sociedade. No particular poderá ocorrer que algum novo material possa colocar alguma mudança sem precedente. Como exemplo pode ser citada a possibilidade que algum novo material a ser utilizado em balas de revólveres, usados em pequenas armas e que seja capaz de penetrar por exemplo, em um tanque de guerra, então ai seria realmente um material que teria grande impacto. Ou células fotovoltaicas que teriam que viriam acabar com a necessidade de petróleo como fonte de energia. Nestes casos as mudanças seriam sem precedentes.

Agora vamos às implicações sociais da nanites. Segundo o Mark C. Suchman, nanites irão confrontar a sociedade com questões políticas profundas, sem precedentes. Ao permitir que os humanos manipulem o mundo numa dimensão sem precedente. As nanomáquinas abrem uma nova fronteira em que não há regulamentação para tornar segura e produtiva esta atividade. Nanites apresentam qualidades e propriedades distintas que irão gerar novas questões de responsabilidade e controle. Estas estarão ligadas a três itens. - O primeiro deles é a invisibilidade. Embora seja diretamente ligada à nanotecnologia, a invisibilidade estará ligada à primeira construção complexa e engenheirada de forma intencional, tornando-se, portanto um cúmplice dos propósitos humanos para uma série de atividades para as quais foram produzidas. - O segundo item é a locomoção. Embora seja menos inerente à nanotecnologia do que a invisibilidade, terá um efeito intenso nas questões das barreiras, a locomoção de partículas, já que as nanopartículas poderão ultrapassar cercas, muros, pele humana, células, etc. - E a terceira coisa é a auto-replicação. Isto não é uma propriedade inerente a nanomáquinas. A criação de nanites auto-replicáveis será a prova mais difícil da revolução da nanotecnologia.

“A auto-replicação é importante do ponto de vista econômico para a produção em massa de nanomáquinas. Portanto, esta propriedade de se auto-replicar acaba por se tornar significativa”.

Por outro lado, são colocadas profundas dúvidas sobre a capacidade de previsão e controle por parte dos humanos sobre as nanomáquinas, que poderão se multiplicar sem controle, sem terem como serem desligadas. A invisibilidade, a locomoção e a auto-replicação poderão ser potencializadas se nanites possuírem a

capacidade de operar de forma autônoma e se auto-modificarem” (Martins, 2005, p.259).

As controvérsias relativas à nanotecnologia podem ser captadas nos diversos trabalhos do ETCGroup, em especial no seu mais recente trabalho (2005) “Nanotecnologia: Os Riscos da Tecnologia do Futuro”, onde uma síntese dos diversos problemas é apresentada, a começar pelo impacto desta tecnologia nas economias dos países do hemisfério sul, na vida das pessoas, na segurança, na saúde humana, no meio ambiente nos direitos humanos, nas políticas sociais, na agricultura, nos alimentos. Este trabalho apresenta quem tem o controle desta tecnologia e a quanto chegam os investimentos nesta tecnologia (US\$8,6 bilhões).

Em suas recomendações o ETCGROUP nos afirma que “Ao permitir que produtos da nanotecnologia cheguem ao mercado na ausência de debate público e sem regulamentação, os governos, o agronegócio e as instituições científicas já comprometeram o potencial das tecnologias em escala nanométrica de serem utilizadas de forma benéfica. O fato de não haver, atualmente, em qualquer parte do mundo, normas de regulamentação para avaliar novos produtos em escala nanométrica na cadeia alimentar representa uma inaceitável e culposa negligência. (...) Devem ser tomadas medidas para restaurar a confiança nos sistemas alimentares e para se ter certeza de que as tecnologias em escala nanométrica, se introduzidas, sejam feitas sobre rigorosos padrões de saúde e segurança.”(Grupo ETC, 2005, P.157-158)

Referências

- Comissão Européia. Nanotecnologias. Inovações para o Mundo de amanhã. Direção Geral de Investigação, Bruxelas, 2004.
- Grupo ETC. Nanotecnologia. Os riscos da tecnologia do futuro. L&PM Editores . Porto Alegre, 2005.
- Martins, Paulo R. (coord) Nanotecnologia, Sociedade e Meio Ambiente I Seminário Internacional. Associação Editorial Humanitas, São Paulo, 2005.
- Martins, Paulo R. (coord) Nanotecnologia, Sociedade e Meio Ambiente – II Seminário Internacional. São Paulo , Xama V.M. Editora, 2006
- The Royal Society. Nanoscience and Nanotechnologies: opportunities and uncertainties. The Royal Society Publications. London, 2004.
- Suchman, M.C. Social Science and Nanotechnology. In Nanotechnology: Revolutionary Opportunities & Societal Implications. EC-NSF 3rd Join Workshop on Nanotechnology. Lecce, Italy, 31 January – 1 February, 2002.
- Wood, Stephen et all. The Social and Economic challenges of Nanotechnology. ESRC, London , 2003.

Desenvolvimento recente da Nanotecnologia no Brasil: Reflexões sobre a política de riscos, impactos sociais, econômicos e ambientais em Nanotecnologia

Paulo Roberto Martins

Pesquisador do Instituto de Pesquisas Tecnológicas e Coordenador da Rede Brasileira de Pesquisa em Nanotecnologia, Sociedade e Meio Ambiente.

Sou da área de Ciências Sociais e tenho trabalhado com a nanotecnologia procurando fazer com que o tema seja um objeto de estudo das Ciências Humanas no Brasil. Para isso, constituímos a rede de pesquisa Renanosoma, que é uma Rede de Pesquisa em Nanotecnologia, Sociedade e Meio Ambiente, com hoje cerca de 30 componentes de cerca de 20 instituições no país. A rede procura trabalhar em três linhas de pesquisa: a questão dos impactos; a questão da ética; e a questão da nano e agricultura. E agora estamos iniciando uma quarta linha, comunicação em nanotecnologia.

Minha reflexão começa com três citações.

A primeira delas é do Edgar Morin: “A nave espacial Terra é movida por quatro motores associados e ao mesmo tempo descontrolados: ciência; técnica; indústria; capitalismo. O problema está em estabelecer o controle sobre esses motores. Os poderes da ciência, da técnica e da indústria devem ser controlados pela ética, que só pode impor o seu controle por meio da política”. Portanto, as coisas que eu falarei aqui, em última instância, são políticas.

Outra citação é do Ulrich Beck, que escreveu um livro bastante conhecido que se chama “Sociedade do risco”, em que ele diz: “Apenas uma parte das competências nas quais são baseadas as tomadas de decisões se junta ao nosso sistema político e está sujeita ao princípio da democracia parlamentar. Uma outra parte é removida das regras de fiscalização e aprovação pública e delegada às empresas em nome da liberdade de investimento e da liberdade de pesquisa na ciência”. Portanto, a coisa é política, mas também existem maneiras de retirar do processo político democrático parlamentar as áreas de decisões sobre a questão de investimento e pesquisa.

O professor Jean Pierre Depois, que esteve conosco no 3º Seminário Internacional, diz o seguinte: “O primeiro erro a denunciar é aquele que consiste em confundir ética e prudência e compreender prudência como gestão racional do risco, pois é um erro tão grave quanto aquele que cometeria um físico que não fizesse a diferença entre massa e peso. É um erro sério tratar as questões éticas em termos de balanço entre custos e benefícios, ou seja, reduzir a ética a uma espécie de cálculo econômico ampliado”. Então, são coisas diferentes. Não dá para colocar a ética como um cálculo econômico ampliado.

Uma possível definição de Nanotecnologia envolve duas características: o prefixo nano significa medida. Um nano é igual a 10^{-9} portanto, se refere a medida e não a objetos; refere a uma série de técnicas utilizadas para manipular a matéria na escala de átomos e moléculas que para serem enxergadas requerem microscópios especiais (STM e SPM).

Na verdade, mais importante é ressaltar que o que está em curso é uma convergência de tecnologias. Nós aqui estamos tratando de uma parte delas, que é a nano, mas na verdade as coisas estão acontecendo na confluência dessas quatro: a nano, a bio, a tecnologia de informação e a neurociência ou a cognociência. É na convergência dessas quatro que a ciência está dando um salto que a humanidade nunca viu de forma precedente.

Vale lembrar um aspecto importante que todos têm que ter claro quando falar de nanotecnologia.

Nanopartículas são afetadas por efeitos quânticos. Esses efeitos mudam o comportamento ótico, elétrico, magnético e resistência. Nanopartículas podem ser quimicamente mais reativas. Algumas vezes materiais deixam de ser inerte em nanoescala. Portanto, o tamanho da partícula importa. Com a nanotecnologia é especialmente importante porque em vários casos as empresas tem alegado que produtos anteriormente produzidos com componentes químicos em escalas superiores a nano são idênticos aos agora produzidos com partículas em tamanho nano, porém em tamanho nano não são os mesmos produtos, não são iguais, são distintos.

As reflexões que farei a seguir estão fundamentadas na contribuição do Prof Nelson Duran IQ/UNICAMP apresentadas no I Seminário Internacional de Nanotecnologia, Sociedade e Meio Ambiente, realizado em outubro de 2004, em São Paulo.

Toxicologia dos materiais

Quais são as questões envolvidas? Qual é a toxicidade desses materiais? Podem ser agrupados materiais semelhantes relacionados à sua bioatividade? Qual é a dose-resposta desses materiais? Quais são os métodos apropriados para os ensaios? Que modelo de extrapolação prediz a toxicidade? Qual é o mecanismo? Que efeito poderia ocorrer se exposta a uma população humana? Essas são questões fundamentais e que, na maioria das vezes, não estão respondidas e, no caso brasileiro, eu arrisco aqui com um grande grau de certeza afirmar que sequer estão começando a ser estudadas. Este é um ponto central.

Nanomateriais

Destino ambiental e biológico, transporte e transformação dos nanomateriais: a informação relacionada com destino/transporte é necessária para estimar a exposição. Quais são as questões aí? Através de qual meio esses materiais penetram no ambiente? Quais são os modos de dispersão desses materiais no ambiente? Esses materiais são transformados no ambiente? O que acontece ao colocar-se nanopartículas ou produtos com nanopartículas no ambiente? Também não sabemos.

Risco à saúde humana

Exposição e biodisponibilidade de nanomateriais: possivelmente há grandes riscos à saúde humana associados à fabricação de nanomateriais. Questões: quanto e em que grau estão os humanos expostos a nanomateriais no ambiente? Há subpopulações mais sensíveis? Também em relação aos humanos temos problemas e não temos pesquisas, ou, se temos, temos poucas. Portanto, aqui também é um ponto central para o desenvolvimento da nanotecnologia.

Em síntese, os possíveis problemas estão onde? Na natureza das partículas? Nas características dos produtos feitos? Nos processos de fabricação envolvidos? Quais materiais são utilizados? Que rejeitos são produzidos? São usados produtos tóxicos na fabricação de produtos nanos? O que acontece quando a partícula e/ou produto nano chegam ao ar, ao solo, à água?

Essas questões centrais não fazem parte de editais sobre nanotecnologia no Brasil. Se alguma rede ou algum pesquisador ou algum coordenador, no desenvolvimento dos trabalhos da rede, as colocam, as colocam por concepção individual ou do grupo que acha que deve fazer, o que é correto. Mas, como política, não existe isto.

Possíveis rotas de exposição para as nanopartículas e nanotubos estão relacionadas ao processo de produção na unidade fabril (trabalhadores), transporte, armazenagem, consumo do produto, disposição de resíduos no ar, água, solo. Nestas diversas etapas poderá ocorrer a inalação e/ou ingestão que podem também ser formas de contaminação com nanopartículas. Estes mesmos problemas poderão ocorrer via a cadeia alimentar.

Reflexões sobre o desenvolvimento de nanociência e nanotecnologia no Brasil na área das Ciências Humanas

Evidentemente, quando fazemos um corte temporal, sempre é possível alguém dizer: “Mas a Nano não começou em 2001”. Sabemos que existiam pesquisadores que já estavam trabalhando com nano anterior a 2001, há teses defendidas em diversas universidades anteriores a 2001, mas estamos marcando isso como a ação do Estado de forma organizada para a área de nanociência e nanotecnologia, que começa em 2001 com a constituição do Edital 001/2001, constituição de quatro Redes com um período de 2001 a 2005 e, no final das contas, foram investidos quase 10 milhões de reais: 9.8 milhões de reais. As redes eram: Materiais nanoestruturados; Nanobiotecnologia, (onde o Nelson Durán foi o coordenador); Nanotecnologia

Molecular e Interfaces, e Semicondutores e Nanodispositivos. Estas eram as quatro redes que existiram durante quatro anos.

Em 2003, o MCT, Ministério de Ciência e Tecnologia, baixa a Portaria 252, 16/5. Nessa portaria constitui um grupo de trabalho que produziu o trabalho chamado “Uma Proposta de Desenvolvimento de Nanociência e Nanotecnologia”. Essa foi posteriormente concretizada em um programa de desenvolvimento em nanotecnologia que fez parte do Plano Plurianual. Não sei se vocês sabem, que existe, por obrigatoriedade legal, esse Plano Plurianual. A cada primeiro ano de governo, faz-se o Plano Plurianual para os 4 anos seguintes. Portanto, neste ano de 2007 será elaborado, e o parlamento brasileiro vai discutir, o Plano Plurianual brasileiro para 2008/2011.

Essa proposta foi a uma consulta pública da qual participamos, nós e outros pesquisadores, mas com a troca de ministro, governo Lula trocou o ministro de Ciência e Tecnologia ao final do primeiro ano, e a consulta pública foi devidamente engavetada. Não houve qualquer resposta às contribuições que lá foram colocadas sobre esse programa de nanotecnologia no Brasil.

Em 2004 ainda, uma Portaria 612, de 1º de dezembro, constitui a Rede Brasil Nano. Esta Rede Brasil Nano passa a fazer parte do Programa de Desenvolvimento em Nanociência e Nanotecnologia e da Política Industrial Tecnológica de Comércio Exterior. Então, há uma tentativa de articular as políticas de nanotecnologia com a política industrial, tecnológica e de comércio exterior. Essa portaria e esse programa geraram depois a instituição de um conselho. Ele é o que podemos caracterizar como um conselho concebido para que a sociedade não faça parte. E aí é uma das características do desenvolvimento da nanotecnologia no Brasil: a exclusão da participação da sociedade nesse desenvolvimento.

Em 2004, houve dois editais importantes, o nº 12 e o nº 13. O nº 12 foi destinado à área de nanobiotecnologia, com R\$ 2 milhões. O de nº 13 foi o único edital até o presente momento que possibilitou estudos no campo das Ciências Humanas; é esse o edital dedicado a estudos de impactos sociais, ambientais e éticos. Este edital estava previsto para R\$ 200 mil. Ele foi configurado com a aprovação de cinco projetos no valor de R\$ 92 mil e pouco. Então, de todo o desenvolvimento da nanotecnologia no Brasil de 2001 a 2006 que veremos um pouco para frente, com financiamento de R\$ 140 milhões, o valor aplicado em estudos no campo das Ciências Humanas, estudos na área de impactos sociais, ambientais e éticos foi de 92 mil reais, entre os quais computados um projeto de uma pesquisadora, da área de patentes. De tal forma que, pegando o valor total colocado, R\$ 140 milhões, e comparando com os R\$ 92 mil, é algo próximo de zero. Ou seja, o desenvolvimento da nanociência e da nanotecnologia no Brasil contemplou praticamente com 0% para estudos nesse campo.

Então aí já há duas características do desenvolvimento. Uma é a exclusão da participação social; outra é a exclusão de pesquisas no campo das Ciências Humanas.

O Edital 29 foi importante porque constituiu 10 redes de pesquisa em substituição àquelas quatro redes de pesquisa que já apresentei. Esse edital acabou por contemplar 10 redes e também, mais uma vez, não há entre as 10 redes nenhuma da área de Ciências Humanas. Nós concorremos com a nossa rede de pesquisa e não fomos contemplados. O argumento do CNPq, foi que eu, como coordenador,

não tinha currículo para desenvolver esse projeto. Nós recorremos. Considero que eu sou capaz de constituir uma rede com 30 doutores, e que faz três seminários internacionais, publica etc. Mas para o CNPq não serve. Tudo bem. O edital exigia que o coordenador e o vice fossem da mesma instituição. O vice-coordenador, no caso quando apresentamos o projeto de pesquisa, era o Prof. Henrique Rattner. Quem milita nessa atividade de tecnologia e sociedade conhece o Prof. Henrique Rattner; na época tinha 82 anos, tinha 40 anos de docência e pesquisa uma dezena de livros publicados etc... Na verdade, a avaliação que fazemos é que o grupo que analisou o Edital 29, tem a Comissão Julgadora, não tem ninguém das Ciências Humanas. Os componentes são todos majoritariamente físicos; fundamentalmente não há ninguém das Ciências Humanas. Então, como os recursos são escassos, é aquela máxima popular: "Farinha pouca, meu pirão primeiro". Embora o CNPq faça uma introdução dizendo que reconhece todo o mérito etc... o concreto é que não foi aprovado.

Outra modalidade de edital foram os projetos institucionais com empresas. Existia uma obrigatoriedade de que cientistas se articulassem com empresas para que os projetos cumprissem esta formalidade explicitada no referido edital. Tive a oportunidade de discutir isto com o Prof. José Roberto Leite, que infelizmente já faleceu, que era diretor do CNPq. Ele fazia editais que diziam o seguinte: para apresentar um projeto, grupos de cientistas deveriam articular-se com empresas para apresentar o projeto ao CNPq. Eu argumentava com ele: "Dr. José Roberto Leite, como pode o dinheiro público ser apropriado somente dessa forma? Como pode o dinheiro público só ser apropriado se eu me articular com empresas? Quando nós, que fazemos estudo no campo das Ciências Humanas, vamos poder participar disso?". Evidente que não vamos. Evidente que o dinheiro público não pode ser apropriado privadamente só dessa forma. Por que não podemos nos articular com entidades de defesa do direito difuso da sociedade, entidades do meio ambiente, do consumidor, direitos à saúde, direitos humanos, para discutir as questões relativas ao impacto da nanotecnologia?

Quais são as características de todos os editais? Incrementar o desenvolvimento científico-tecnológico; incrementar a competitividade internacional de ciência, tecnologia, inovação brasileiras; desenvolvimento regional igualitário; integração entre centros de pesquisa públicos e privados e empresas; criação de empregos qualificados; incrementar o nível tecnológico da indústria brasileira; incrementar o desenvolvimento econômico brasileiro. Não há algo referente às questões relativas à sociedade. Não há para melhorar o padrão de vida, não há a questão de melhorar os salários, não há a questão relativa a combate à desigualdade.

O presidente Lula, no discurso em Campinas, 18 de agosto de 2005, na abertura do Programa Brasileiro de Nanociência e Nanotecnologia, disse: "O Brasil precisa exportar conhecimento. Inovação tecnológica é a base do novo Brasil que queremos para o futuro. O Brasil é um país desigual, ao mesmo tempo tem setores que estão na primeira revolução industrial e outros que estão na terceira. A comunidade científica deve ser responsável pelas decisões de pesquisa". Este é um item importante: a comunidade científica acha que é ela e somente ela que deve definir as diretrizes de pesquisa, as prioridades. Se falar que a sociedade deve participar disso, a comunidade tem arrepios.

"A ciência e tecnologia são ferramentas essenciais ao desenvolvimento econômico e social. São prioridades do governo. O melhor investimento é colocar dinhei-

ro em ciência, tecnologia e educação. É necessário incrementar a articulação entre universidades e empresas. O Programa Nacional de Nanotecnologia é parte da política industrial tecnológica de comércio exterior.”, discursou o presidente Lula.

A concepção dominante é que as novas tecnologias conseguem criar inovação que por sua vez vai aumentar a competitividade quer seja da indústria, quer seja do país. Isso vai gerar crescimento econômico e o crescimento econômico vai gerar bem-estar. Esta é a concepção geral adotada até o presente momento por quem está dirigindo a questão da nano.

Na verdade isto é uma falácia. Vendo, ao longo do desenvolvimento recente, como isso se deu no Brasil ou como isso se dá em relação entre o Brasil e outros países, na verdade a inovação e a competitividade serviram para distanciar o Brasil de outros países. O final disso é que uma política de ciência e tecnologia é encarada como uma política social, dado que ela vai alcançar o melhor bem-estar social.

Esta é a concepção hegemônica. “Política de C&T e de nanotecnologia é igual à política social. Não se pode perder o bonde da história da nanotecnologia ou questionar essa trajetória tecnológica”. Isto é outra idéia dominante. O Brasil já perdeu o bonde da história na informática, na genética, não pode perder na nanotecnologia.

Portanto, não se pode criticar a nanotecnologia. Produzir nano para este fim, por que não produzir para o outro? Produzir nano copiando aquilo que é a prioridade externa ou produzir nano segundo a nossa biodiversidade? Quem procura fazer um debate certamente está entervando a ciência.

Exclusão da participação e controle social: só a comunidade científica e o Estado decidem sobre o assunto. Quem está no Estado são representantes da comunidade científica; como no Ministério de Ciência e Tecnologia.

Portanto, a minha reflexão é que, se não houver por parte do Ministério da Saúde nesse Plano Plurianual questões relativas ao desenvolvimento da nanociência e da nanotecnologia em relação às áreas da Saúde e as preocupações que isso pode ter, certamente o Ministério da Ciência e Tecnologia não vai colocar. Não vão aparecer no PPA brasileiro, que tem origem no MCT, preocupações em relação a possíveis decorrências e impactos em relação à saúde.

Considerações finais

As questões que temos que discutir são: Para que serve esta nanotecnologia? Quais os riscos dessa tecnologia? Quem será seu proprietário ou irá dela apropriar-se? Quem irá responsabilizar-se se as coisas não derem certo? Em quem podemos confiar? Quais serão os incluídos e os excluídos? Estas são as questões centrais. Se não houve esse tipo de discussão, a sociedade civil vai reinterpretar a nanotecnologia. Isto já foi realizado pelo grupo inglês T.H.O.N.G. (Topless Human Organized for Natural Genetics) Este grupo inglês afirma que não somos cobaias (We’re not Guinea-pigs). Apresentam-se de costas com inscrições nas costas referente a um discurso de Richard Feynman, conhecido como o pai da nanotecnologia. É uma referência sarcástica ao discurso original “There’s plenty of room of the botton” transposto para “Plenty of room at this bottom” Not for nano “. O sentido é que a sociedade se recusa a ser cobaia.

Balanço da Participação Brasileira nas pesquisas em Nano(bio)tecnologia

Nelson Eduardo Durán Caballero

Gestor do Núcleo de Ciências Ambientais da Universidade de Mogi das Cruzes e Professor Titular do Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas

A Rede de Nanobiotecnologia do CNPq/MCT no Brasil surgiu em 2001. Mostrarei aqui o trabalho desenvolvido até agora na primeira parte deste texto. Na segunda, mostrarei algumas novidades internacionais da nanobiotecnologia.

A Rede de Nanobiotecnologia está formada por três subáreas. A primeira está relacionada com a liberação controlada de fármacos; a segunda tem a ver com nanosensores; e terceira enfoca nanobiomagnetismo.

É uma rede que envolve 19 universidades distribuídas no Brasil, desde Pernambuco até Rio Grande do Sul. Esta rede foi iniciada com 92 pesquisadores, e após o ano 2006, contávamos com 82 pesquisadores ainda com interesse de continuar nas linhas programadas.

Os objetivos gerais dessa rede eram: a) desenvolvimento de novos métodos de preparação de fármacos encapsulados em nanopartículas: tratamento de câncer, tuberculose, leishmaniose e esquistosomose; b) síntese e caracterização de fluidos magnéticos com aplicação em diagnóstico e terapias em câncer; c) métodos instrumentais em materiais nanoestruturados com finalidade de caracterização de nanoestruturas e aplicação em diagnósticos.

A nanotecnologia, mais ainda a nanobiotecnologia, é multidisciplinar. As quatro áreas mais importantes dentro da nanobiotecnologia são: medicina, alimentos e indústria agrícola, a farmacologia e a biologia com todas as metodologias de conhecimento que estão inseridos nessa ciência (Fig.1, na próxima página).

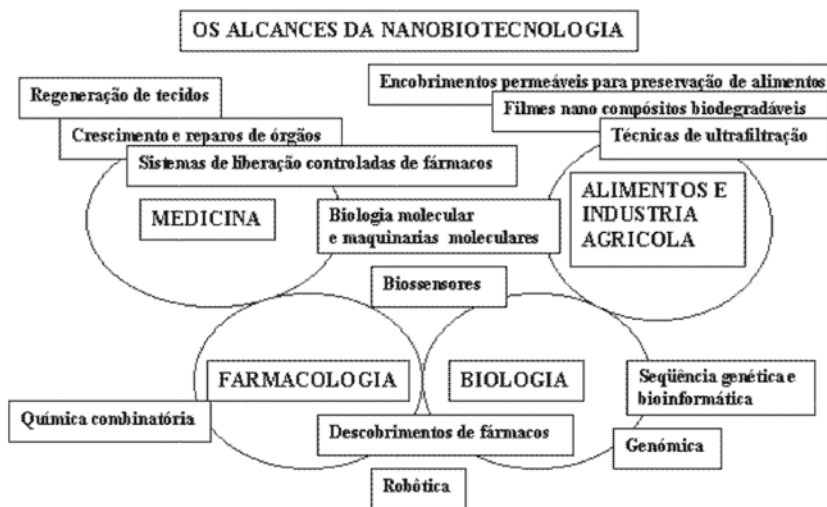


Figura 1: Os alcances da nanobiotecnologia

Um exemplo da sub-área é a liberação controlada de fármacos e vacinas coordenada pela Dr^a. Silvia Gutierrez, da Universidade de Porto Alegre. A estratégia seguida neste caso é a produção, caracterização e escalonamento de novos carregadores de princípios ativos. Este processo contempla desde o nível de laboratório, semi-industrial e piloto. Dentro destes aspectos, são estudados sua liberação, mecanismos de ação e distribuição no organismo destes novos materiais, como também seus efeitos biológicos. Neste aspecto se tem preocupação com os efeitos deletérios ou de toxicidade sobre os alvos estudados.

Um excelente exemplo dos efeitos biológicos é a aplicação da nanobiotecnologia em vacinas. No caso de infecção por parasitas, como em leishmaniose amazônica foi usada em camundongos infectados uma vacina protéica em forma oral (LaAg) (Profa. Bartira Rossi-Bergmann da UFRJ) diminuindo significativamente a extensão de lesões no camundongo até um período de 25 dias, porém logo atingindo a mesma velocidade de infecção que o controle sem vacina. Entretanto, uma vez que a vacina foi encapsulada em um polímero biodegradável (PLGA) esta infecção foi inibida até o fim da experiência (40 dias). Isto prova que uma vez que a vacina esteja encapsulada, esta fica protegida do meio ambiente (enzimas) atingindo um maior tempo de circulação e de ação ativa sobre o parasita. Quando estudado o efeito deste encapsulamento nos aspectos de imunogenicidade, um aumento significativo de interferon-gama (IFN- γ) foi induzido, comparando LaAg livre (40 ng/mL) para o encapsulado (105 ng/mL).

No caso da Sub-Rede de Nanobiomagnetismo, coordenada pelo Prof. Dr. Paulo César de Moraes em Brasília, foram desenvolvidas nanopartículas magnéticas que são rapidamente acumuladas em tecidos cancerosos. Uma célula cancerosa na

qual estão localizados esses materiais pode facilmente ser detectada por um campo magnético. Os pesquisadores podem detectar pequeníssimas metástases através de um campo magnético. Através de uma ressonância magnética, por exemplo, esse material pode ser localizado facilmente. Uma vez localizado, podem ser tratados fazendo com que sofram vibrações devido ao campo magnético aplicado (magnetohipertermia). Um aparelho que foi patenteado em nossa rede permite estas aplicações. Coloca-se na região onde está localizada essa metástase e se aplica um campo magnético produzindo uma variação de temperatura de 4 a 5 graus eliminando a célula sem fazer um processo invasivo no paciente.

Estes materiais magnéticos também permitem transporte de fármacos que sejam de interesse, para um alvo localizado. Um bom exemplo deste material é a associação de doxorubicina que é uma droga anti-câncer. Pode-se fixar a droga dentro ou na superfície dessa partícula e orientá-la a um alvo definido no paciente.

Ao injetar este material, ele será localizado nas regiões que são mais sensíveis e que têm permeabilidade de membrana mais adequada para este material. Isto permite a localização do tumor ou das células cancerosas, possibilitando o tratamento com cura localizada.

A micrografia deste material mostra que não há oclusão, inclusive na artéria, e como são nanométricos, não interferem no caminho das artérias.

Sobre a outra Sub-Rede de Nanossensores, coordenada pelo Prof. Dr. Luis H. C. Matosso, esta utiliza novos materiais e novos equipamentos para diagnose. A EMBRAPA, junto com esta sub-rede, desenvolveu uma linha eletrônica; essa linha eletrônica tem dispositivos específicos pelos quais se pode detectar componentes químicos diferentes em um tempo muito rápido, nanossegundos, e em misturas bastante complexas.

Por esse método posso qualificar um vinho ou um café ou fármacos em poucos segundos, colocando os eletrodos com componentes nanométricos definidos para essa função. Isso significa que posso fazer também com drogas ou em mistura de fármacos.

No desenvolvimento de novos fármacos na indústria farmacêutica, vários aspectos devem ser considerados. Há uma série de problemas no desenvolvimento de drogas: solubilidade baixa, danos ao tecido, liberação de fármaco numa região que não corresponde etc. Todos esses problemas com os fármacos, sendo colocados livremente na corrente sanguínea podem ser resolvidos pela nanobiotecnologia. Como?

Encapsulando esses materiais, mudando os parâmetros de solubilidade, falta de seletividade, etc. como indicado na Tabela 1 com sistemas de liberação controlada ou sustentada (SLC). Uma droga anti-câncer, por exemplo, ataca a célula cancerosa e ataca as células normais. Essa é uma das funções e um dos objetivos mais importantes da nanobiotecnologia: fabricar um novo material alvo dirigido, ou seja, que não ataca as células normais e sim as que estão com câncer.

Na página seguinte, veremos uma tabela que sintetiza os principais problemas encontrados em fármacos e suas implicações terapêuticas.

TABELA 1. PROPRIEDADES NÃO IDEAIS DE FÁRMACOS E DE SUAS IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

PROBLEMAS	IMPLICAÇÃO	EFEITOS DOS SLC
Solubilidade baixa	Uma formulação adequada é difícil de atingir com moléculas hidrofóbicas já que precipitam em água.	SLC permite ambos hidrofóbico como hidrofílico melhorando a solubilidade
Danos nos tecidos	Derramamento inadvertido de fármacos citotóxicos (p.ex. doxorubicina).	Liberação regulada por SLC não permite esse problema.
Rápida quebra de fármaco <i>in vivo</i>	Perda da atividade (p.ex. captotecinas em pH fisiológico).	SLC protege a fármaco de degradação prematura e baixas concentrações do fármaco podem ser usadas.
Farmacocinética desfavorável	Fármaco eliminado rapidamente pelos rins e deve ser adicionado altas concentrações.	SLD pode modificar substancialmente a farmacocinética.
Biodistribuição	Distribuição sistêmica e podem afetar tecidos normais (p.ex. toxicidade cardíaca de doxorubicina).	SLC abaixa os vol. de distribuição diminuindo efeitos secundários.
Falta de seletividade por tecidos alvos normais	Distribuição de fármacos em tecidos leva efeitos secundários restringindo a dosagem alta.	SLC podem aumentar a concentração do fármaco em tecidos tumorais pelo efeito permeabilidade aumentado e retenção (EPR effect).

Uma das qualidades do sistema de liberação controlada é a diminuição das doses e a diminuição da toxicidade. Isto se atinge através de liberação controlada de um fármaco permitindo somente os níveis terapêuticos do fármaco e não em níveis tóxicos ou sub-terapêuticos.

O que faz este tipo de material? O que faz uma partícula encapsuladora e como libera controladamente esses fármacos, mantendo a liberação nessa forma sustentada na faixa terapêutica?

Quando falamos sobre encapsulamento, estamos falando em alguns dos casos de nanoesferas ou nanocápsulas. As nanoesferas são materiais rígidos como uma bola de tênis, dura e compacta. A outra, uma nanocápsula, é oca (Figura 2).

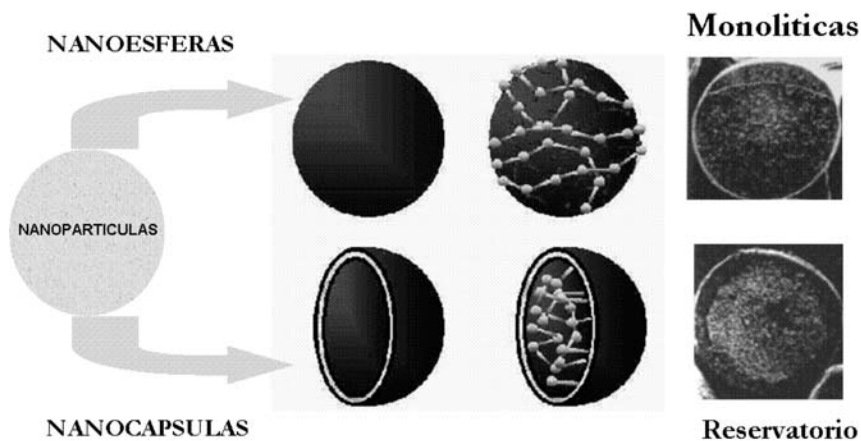


Figura 2: Estrutura de nanopartículas.

Cada uma destas partículas podem ser preparadas por metodologias diferentes.

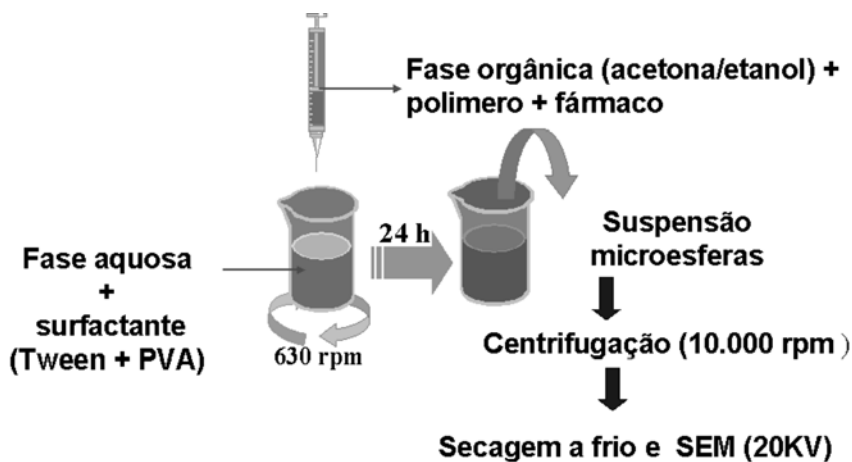


Figura 3: Método de emulsão e evaporação de solvente para microsferas

A Figura 3 mostra um método bastante simples de preparação de microsferas. Existem vários métodos, entretanto o que mais se utiliza é evaporação do solvente. Pode-se objetivar micro ou nano esferas, dependendo de alguns fatores de agitação e quais são os surfactantes utilizados.

Quando se fala em nanotecnologia, argumenta-se que ela é o futuro, etc. O que é ciência e o que é ficção? Lemos muita coisa fantasiosa, mas de fato, nos momentos atuais, parece ser não ficção o que se mostra pelas grandes revisões a respeito de novos tratamentos para câncer e outras doenças. Quais são os desafios que tem a nanotecnologia em câncer, por exemplo? (Figura 4).

É CIÊNCIA OU FICÇÃO?

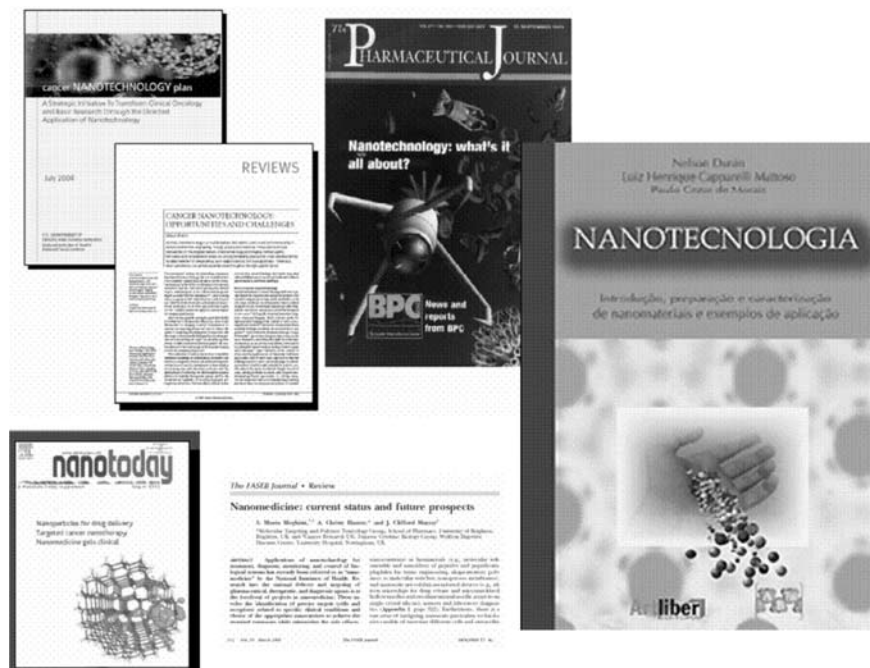


Figura 4: Alguns fatos e a realidade da nanobiotecnologia

A Rede de Nanobiotecnologia também preparou um livro de princípios da nanotecnologia e que mostra alguns exemplos desta área e sua relevância atual na medicina, assim como os avanços em outras áreas, mostrando inovação em nanobiomedicina.

A necessidade de medicina inovadora é clara no contexto desta nova tecnologia. Por que isto é tão importante atualmente? Uma pessoa morre de câncer a cada quatro segundos, onze segundos de AIDS, 36 segundos de diabetes, 86 segundos de Alzheimer. Na Inglaterra, por exemplo, uma farmácia tem quatro pacientes com esclerose múltipla. Uma em cada dez também sofre de câncer. Essas são informações da Organização Mundial de Saúde. É claro que isto é um grande problema. Nanobiotecnologia e nanomedicina neste caso são aplicáveis para esse tipo de doença.

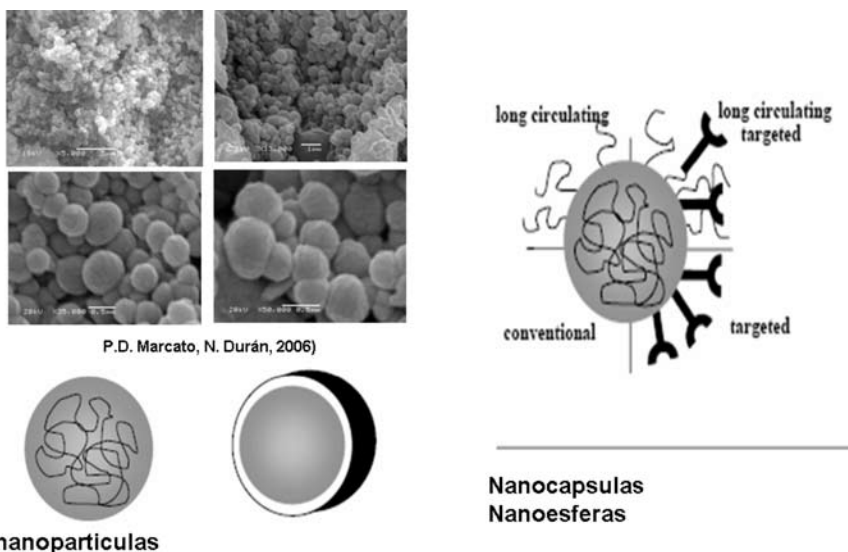
E o que é nanomedicina? Esta sub-disciplina foi definida como a ciência e tecnologia de sistemas complexos na escala nanométrica, que consiste ao menos de dois componentes, um dos quais é o ingrediente ativo. Neste campo, o conceito de nanoescala foi considerado na faixa de 1 a 1000 nm (R. Duncan, ESF Forward Look on Nanomedicine 2005).

Quais são as tecnologias? São as mais variadas tecnologias que estão envolvidas em nanobiotecnologia, desde química supramolecular, auto organização de carregadores de fármacos e sistemas de liberação de genes; nanopartículas e nano-cápsulas; tecnologias de produção e modificação de anticorpos; polímeros e fár-

macos conjugados, polímero- proteína e anticorpos, conjugados; nano-precipitação Omo em nanocristais; tecnologias de emulsificação; polimerização in situ; engenharia de tecidos e reparo; tecnologias de dendrímeros; impressão molecular etc.

Já há uma série de tecnologias envolvidas, tanto na química como na física. Por exemplo, vetores que superam barreiras biológicas (para liberação efetiva de genes e proteínas; novas rotas de administração oral, pulmonar, pele...), alvos para câncer, liberação para o cérebro, combinação do potencial de alvos com anticorpos com tecnologia de lipossomos e nanopartículas.

As nanopartículas são apresentadas na Figura 5. Estas partículas podem ser utilizadas aproveitando as propriedades do polímero envolvido. Dependendo de qual seja o polímero e a carga na superfície, dará propriedades diferentes. Podem ser feitas também modificações na superfície para orientar essa partícula a um alvo definido.



I. Brigger, C. Dubernet, P. Couvreur. Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis *Adv. Drug Del. Rev.* 54, 631 (2002).

Figura 5: Nanopartículas.

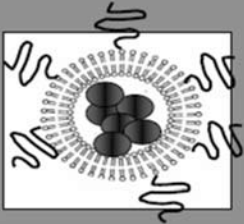
Dois produtos, já comerciais, mostram a qualidade das nanopartículas: o EN-DOREM[®] - Agente para imagem baseado em óxido de ferro que se utiliza em micrografia para fazer contraste e ABRAXAME[®] - Agente anticâncer alvo-dirigido. O Paclitaxel é uma formulação do Taxol em nanopartículas de albumina. As nanopartículas de albumina foram usadas porque são essencialmente biológicas e não tem problema de toxicidade. Logo, é um polímero natural e toda essa toxicidade que o Taxol tem é diminuída completamente quando é aplicado.

Muitos nanomedicamentos estão agora em uso comum em clínica ou em desenvolvimento clínico (R. Duncan. *Nanotechnology- impact on healthcare and regulations*, 2006).

Há também alguns produtos lipossômicos:

FORMULAÇÕES LIPOSSOMAIS EM USO CLÍNICO E DESENVOLVIMENTO

Cancer		
Doxil [®] /Caelyx [®]	Market	
Daunoxome [®]	Market	
Myocet [®]	Market	
Liposomal-MTO	Phase I	
Aroplatin	Phase I/II	
ATRA-IV	Phase I/II	
NX211	Phase I/II	
Other		
Ambisome [®]	Market	Fungal infections - Leishmania
Amphotec [®]	Market	Fungal infections



V.P. Torchilin, Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. *Nature Rev, Drug Discov.* 4, 145 (2005).

Figura 6: Formulações lipossomais

Nanobiotecnologia e a nanomedicina, em geral, estão dirigidas a doenças que são terminais. Serão vistas raríssimas aplicações para outro tipo já aprovado pela FDA. Na figura 6, o câncer tem sete produtos diferentes, todos eles lipossomos, três deles já estão em fase de mercado. Outro está nas fases I e II FDA e tem um processo de análise diferente do que os outros fármacos com doenças terminais ou sem cura. São chamados *fast track*. Este sistema é aplicado para fármacos ainda em fases preliminares mas com baixa toxicidade. Se aprovados pela FDA, estes serão aplicados para uma doença específica.

O Ambisome e Amphotec são os mais conhecidos no Brasil para tratamento de leishmaniose, é lipossomo de anfotericina B. Ele melhorou as condições enormemente do funcionamento desse composto.

Também existem produtos baseados em anticorpos monoclonais. São vários para câncer de mama, cólon, leucemia, linfoma de Hodgkin etc. (T.M. Allen, Ligand-targeted therapeutics in anticancer therapy, *Nature Rev. Drug Discov.* 2, 750 (2002)).

Existem nanopartículas de polímeros biodegradáveis que estão sendo estudadas em fase I e II. Quase todas para câncer ou algumas doenças como Alzheimer ou outras desse tipo (P.D. Marcató e N. Durán, *J. Nanosci. Nanotechnol.* submitted (2007)).

Existem polímeros terapêuticos também. Estão sendo estudados, mas por enquanto não posso relatar nada interessante, apenas que estes polímeros não são tóxicos, já foram estudados e são associados, por exemplo, a proteínas, a DNA, etc. Alguns destes produtos foram citados por alguns autores (R. Duncan, The Dawning era of polymer therapeutics. *Nature Rev. Drug Discov.* 2, 347 (2003)).

O que há de concreto? Os polímeros terapêuticos com fármacos têm vários compostos, alguns deles também no mercado. Agora, quais são as doenças alvo:

esclerose múltipla, degeneração macular, síndrome de fadiga crônica, AIDS. Então pode ser notado que a aprovação desses fármacos pela FDA não é para qualquer doença, são apenas para doenças graves ou terminais (Figura 7).

POLÍMEROS TERAPÊUTICOS COMO FÁRMACOS MACROMOLECULARES DE TAMANHO NANO

Copaxone® Renagel® Emmelle®	market market market	multiple sclerosis end-stage renal failure HIV/AIDS prevention	oral topical
Macugen® (PEG-aptamer)	market	Age-related macular degeneration	topical
Ampligen®	Phase III	chronic fatigue syndrome	
Vivagel™ (Dendrimer) 	Phase I	HIV/AIDS prevention	topical




R. Duncan. Nanotechnology- Impact on Healthcare and Regulations, 2006.

Figura 7: Polímeros terapêuticos.

Recentemente foi apresentado um resumo sobre compostos com atividades importantes (M. Ferrari e G. Dawing, Biodrugs 19, 203 (2005)). Nesse resumo aparece um composto nas últimas notícias sobre nanomedicina, que é o VivaGel, de uso tópico para prevenir AIDS, em fase I. Isso é interessante já que é um dendrímero, composto ramificado.

Saiu uma notícia em fevereiro de 2006 sobre o mecanismo de ação (*Chemical Engineering Progress*; Feb 2006; 102, 2; ABI/INFORM Trade & Industry, pg. 35). Em resumo, o que ele faz? O HIV, quando infecta a célula, tem uma proteína na superfície que reconhece as células T. O que faz o dendrímero? Ele se encaixa na proteína de superfície do HIV, gp120, e não deixa que o HIV infecte. Segundo a publicação, os resultados são muito promissores. Caminhou muito rápido na FDA, estando já na fase I e já aprovada a fase II.

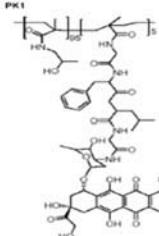
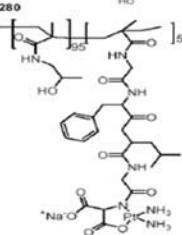
Existem alguns complexos de polímero com proteína em estudos (Fig.8). Todas para tratar câncer. Entretanto, já começam a surgir alguns compostos novos para hepatite C já que existem pouquíssimos remédios para esta doença. Os únicos remédios comerciais são o Interferon e a Ribavirina, entretanto, estes remédios somente funcionam por um ano e logo mostram resistência. No Brasil há registro de quatro milhões de pessoas com hepatite. No entanto, deve ter, segundo as previsões do OMS umas três vezes mais não detectados. Então, hepatite C é uma doença grave, mas felizmente estão surgindo alguns materiais como os peguilados como o PEG-INTRON e PEGASYS. Também existem outros para câncer, artrite reumde, etc. que representam outro problema sério (Fig. 8).

Adagen® 	market	SCID syndrome	injection
Zinostatin Stimaler® (SMANCS)	market	cancer	local injection
Oncaspar®	market	cancer	injection
PEG-INTRON™	market	hepatitis C	injection
PEGASYS® 	market	hepatitis C	injection
PEGvisomant®	market	acromegaly	injection
Neulasta™	market	cancer	injection
CD870 	Phase III	rheumatoid arthritis	injection

J.M. Harris, R.B. Chess, Effect of pegylation on pharmaceuticals. *Nature Rev. Drug Discov.* 2, 214 (2003)

Figura 8: Polímero-Proteína Conjugadas

A Fig.9 mostra alguns polímeros fármacos conjugados para o tratamento de câncer. Os polímeros conjugados a um anti-câncer estão em fases 2 e 3. Alguns já estão na fase 3, ou que permite quase sua comercialização, o que depende de algumas exigências da FDA.

PK1, FCE28068	Phase II	cancer	- 1994	
PK2, FCE28069	Phase I/II	cancer		
PNU166945	Phase I	cancer	PNU16614	
AP5280	Phase I/II	cancer		
AP5346	Phase I/II	cancer		
XYOTAX cancer	Phase III	NDA to be filed	in lung	
CT-2106	Phase I/II	cancer	Pr	
NK911	Phase I/II	cancer	cancer	

R. Duncan, Polymer-drug conjugates. In *Handbook of Anticancer Drug Development* (D.Budman, H. Calvert and E. Rowinsky (Eds.), pp. 239-260 (2003)

Figura 9: Polímero-Fármaco Conjugados

Quais são os itens específicos que governam o índice terapêutico de fármacos de tamanho nano? Isso muda totalmente o conceito que se tem de fármacos cor-

rentes. Quando se utiliza lipossomos, imunoconjugados, polímeros terapêuticos e nanopartículas, estes itens devem ser considerados:

A) biodistribuição (todo o organismo ao nível celular); B) imunogenicidade (produção de IgG/IgM; indução de citocinas); C) destinos metabólicos e D) persistência de sistemas não biodegradáveis (possibilidade de toxicidade por estocagem no lisossomos).

Impacto em nanobiotecnologia

A toxicidade dos nanofármacos deve ser sempre considerada. Essa é outra preocupação que temos como rede. Na fabricação deve ser considerado o limite de exposição de funcionários. Neste aspecto devemos considerar os perigos que nossos alunos que trabalham com nanopartículas estão correndo. Eles devem ter ciência do que estão trabalhando e saber o que pode ocorrer em caso de erro de manipulação. O pesquisador deve ser responsável frente a qualquer mau uso ou má manipulação desses materiais.

O Impacto ambiental em geral deve ser conhecido. Como agem estas novas partículas no meio ambiente? Os itens de segurança podem ser apresentados através destas perguntas: O que acontece quando esse material é excretado?. Para onde vai, o que se faz, o que acontece com ele?

A segurança para uso humano dependerá da rota de administração; da dose, frequências, liberação de fármacos relacionados à toxicidade de carga total do fármaco. Essa é uma preocupação já presente, referente à toxicologia experimental na nanobiotecnologia (R. Duncan et al. Human and Experimental Toxicology. 17, 93-104 (1998)).

Condições de vias metabólicas (Fig.10): Sempre se deve ter a preocupação de que a partícula, quando liberada, seu ativo ficará livre, assim como o polímero também. Logo se deve ter a preocupação com acumulação ou eliminação e degradação. Isso é muito importante.

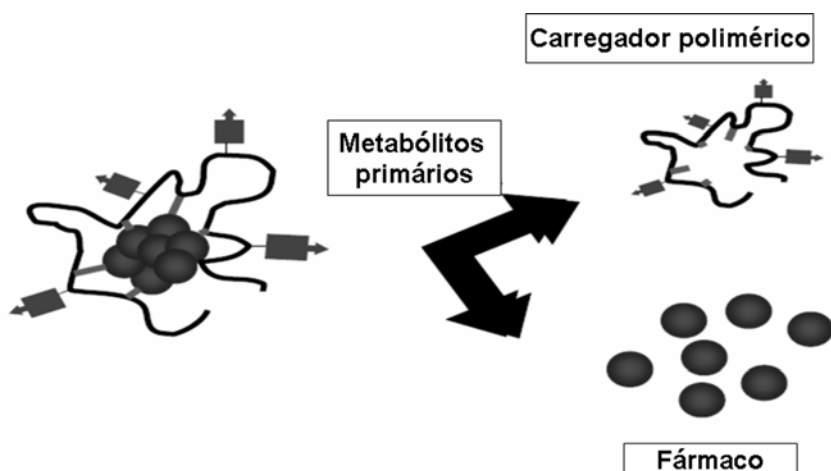


Figura 10: Preocupação das vias metabólicas

A biocompatibilidade é importante nesses materiais (Fig.11). Efeitos adversos ou efeitos positivos devem ser analisados. A toxicologia é fundamental em todos esses estudos. Os pesquisadores estão obrigados a fazer esse tipo de estudos. Não deve permitir simplesmente o uso desses materiais em seres humanos se não tiver toda a informação do nível toxicológico.

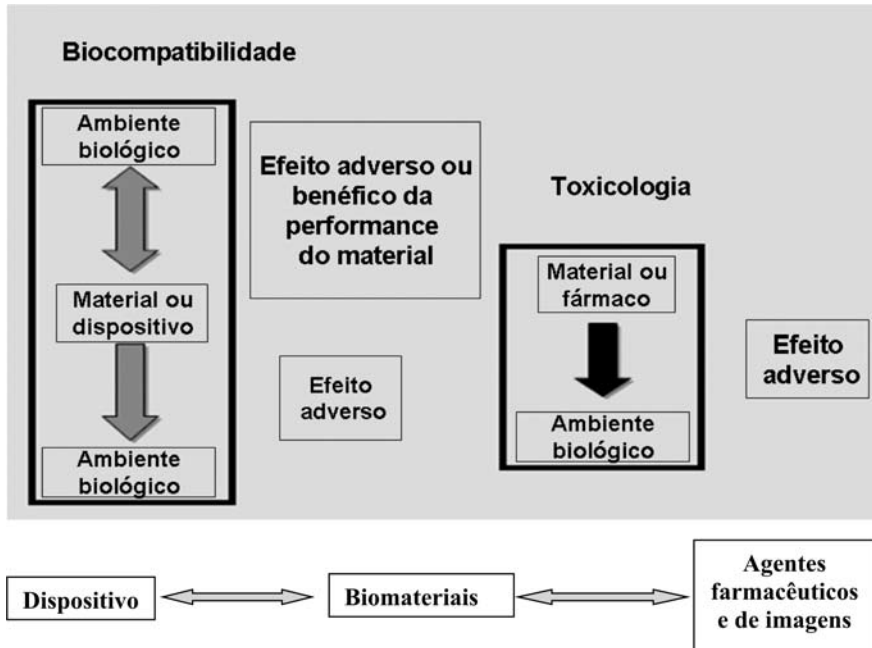


Figura 11: Biocompatibilidade

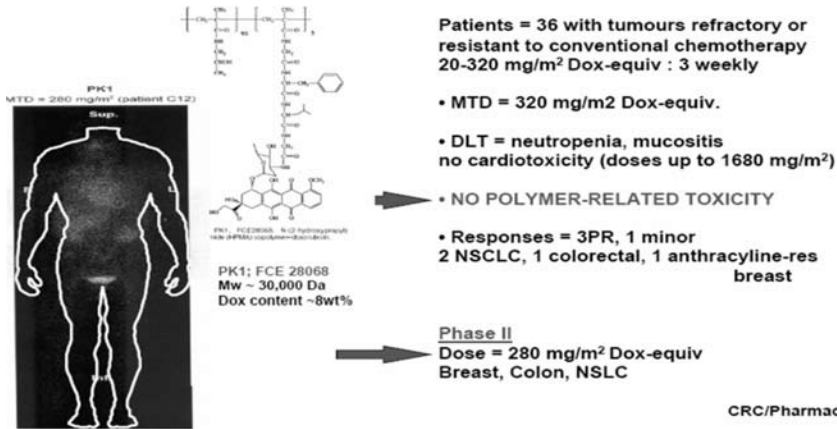
Há preocupações com o risco para a saúde como alteração de genes em células hepáticas ou destruição de células lipídicas que são muito sensíveis à nanopartículas. Há liberação gradual do fármaco, e preocupação em como se está translocando, onde se acumula no organismo, entre outras.

A preocupação central é: como o corpo lida com esses nanomateriais? Essa é uma resposta que ainda não se tem em muitos casos. Logo, temos que ter uma grande precaução com esses materiais.

Há na literatura um estudo de caso de como se estudam esses materiais. A Fig. 11 mostra um estudo clínico em fase I. O material em estudo é um polímero com uma droga anti-câncer no qual se faz estudos de concentração tóxica mínima, máxima etc., e se o polímero é ou não tóxico. Em função desse estudo aqui, pode-se saber ao final exatamente onde se pode aplicar com possibilidade de maior efetividade. Na fase 2 já será com uma dose fixa, conhecida, e o alvo mais definido. Neste caso ficou claro que os alvos seriam mama, cólon e pulmão.

Phase I Results with PK1; FCE28068

Vasey et al. Clin Cancer Res. 5 83-94 (1999)



MTD: clinically used dose and schedule; *DLT: dose limiting toxicity;

Doxorubicin: dox. NSCLC: Non-small cell lung cancer.

Figura 11: Exemplo de estudo de novo nanofármaco.

Um exemplo interessante de como se trabalha essas partículas modificadas (Lewin et al. Nat Biotechnol. 18, 410 (2000)) está representada por uma partícula de ferro magnética (no núcleo), que tem uma superfície orgânica, um biopolímero, na qual estão colocados vários grupos funcionais na superfície. Uma delas é a seqüência TAT. Essa seqüência foi tirada do HIV, e é a parte que ajuda a infecção do sistema celular. Ou seja, é o elo pelo qual o HIV penetra na célula. Fez-se essa seqüência protéica associada a um marcador fluorescente de tal maneira que se pôde monitorar a localização da partícula por fluorescência (Fig.12).

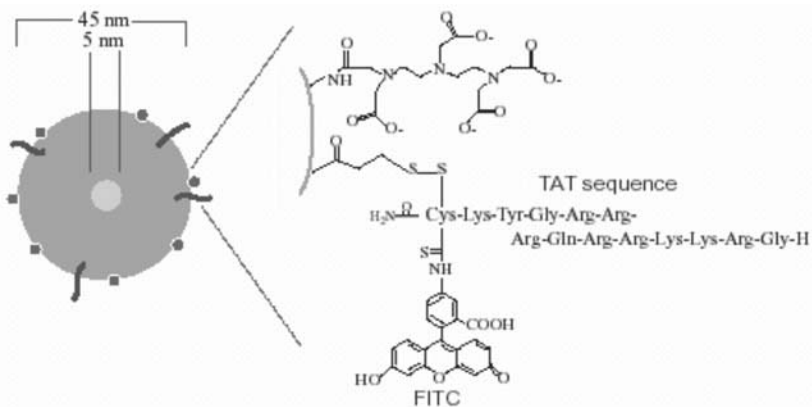
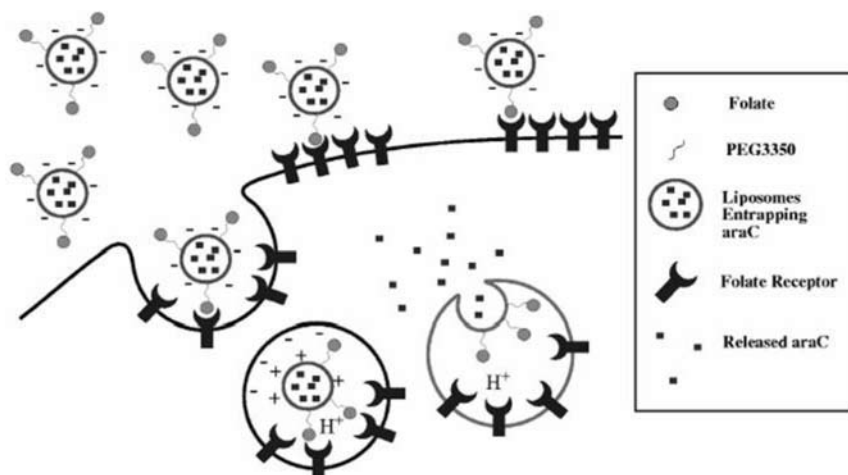


Figura 12: nanopartícula de ferro magnético associado a grupos funcionais.

A penetração deste tipo de partícula quando associado a estes elementos permite uma grande eficiência para atingir as células. Os elementos de superfície podem ser transformados em um material nanométrico específico. Logo, pode-se dirigir eficientemente o fármaco encapsulado a um sistema celular.

A Fig. 13 mostra um caso típico, no qual as células cancerosas têm receptores de ácido fólico em forma exacerbada. As células normais não têm. O que é feito para dirigir a nanopartícula? Faz-se uma partícula na qual é colocada o antitumoral, e na superfície coloca-se um derivado do ácido fólico. O que vai fazer a célula? Esta vai reconhecer esse material pelos receptores do ácido fólico da célula cancerosa, e a partícula penetrará com a droga anti-câncer eliminando a célula cancerosa. Como este processo é próprio da célula cancerosa, as células normais não serão atacadas. (Fig. 13).



G. Shi et al. *J. Control. Release* 80, 309-319 (2002).

Figura 13: Seletividade de nanopartículas em células cancerosas.

Novas experiências

A Fig. 14 a seguir mostra um novo material que tem a mesma finalidade de ser seletivo, mas com uma forma diferente. Este novo material liga uma droga anti-câncer (violaceína) a uma partícula de ouro. Este permite ser seletivo quando o anti-câncer está associado a ciclodextrina, entretanto o anti-câncer somente associado a ciclodextrina se apresenta absolutamente inespecífico. Quando é encapsulado em ouro, ele é seletivo: na célula normal não faz nada e na célula cancerosa a destrói.

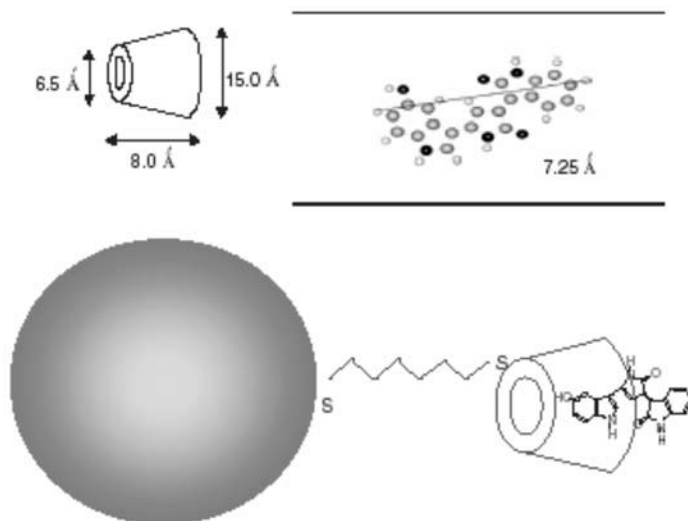


Figura 14: Nanopartículas de ouro associadas a ciclodextrinas e violaceina .

Cytotoxicity on V79 and HL60 Cell Lines by Thiolated- β -Cyclodextrin-Au/Violacein Nanoparticles
 I.F. Gimenez, M.C. Anazetti, P.S. Melo, M. Haun, M.M. M. De Azevedo,
 N. Durán and O.L. Alves, *J. Biomed. Nanotechnol.*1, 1-7 (2005).

Existem alguns estudos também com o uso de antibióticos com partículas de prata.

Se vocês trabalham com concentrações de prata mais baixas que MIC para o microrganismo este não atua. Entretanto quando usado na presença de um antibiótico (também abaixo do MIC) observa-se um efeito sinérgico (P. Li, J. Li, C. Wu, Q. Wu, J. Li. Synergistic antibacterial effects of β -lactam antibiotic combined with silver nanoparticles. *Nanotechnology* 16, 1912–1917 (2005)).

Estudos feitos com clindamicina, visando tratamento de leishmaniose, observou resultados similares (Brocchi et al. *J. Nanosci. Nanotechnol.*, submitted (2007); Durán et al., *Crit. Rev. Microbiol.* Submitted (2007)).

Um trabalho com nanopartículas associada à vancomicina mostrou resultados similares (H. Gu, P.L. Ho, E. Tong, L. Wang, B. Xu). Presenting vancomycin on nanoparticles to enhance antimicrobial activities. *Nano Lett.* 3, 261 (2003)).

Estas são as pesquisas que fazemos em termos de nanobiotecnologia. Há uma variedade de produtos já desenvolvidos nesta área.

Recall de Genes e de Nanogenes?

Silvio Valle

Pesquisador titular e coordenador dos cursos de Biossegurança da FIOCRUZ

O grande gargalo da moderna biotecnologia no Brasil é sem dúvida o seu processo de regulamentação, devido à falta de política e de programa de biossegurança. Fazendo um paralelo com o que ocorre com a tecnologia biológica, podemos vislumbrar que o mesmo vêm acontecendo com a nanotecnologia, com o agravante de que o conceito de nanosseguurança sequer é discutido.

O discurso de alguns setores da comunidade científica é de que os transgênicos não são revolucionários, são simples evoluções das técnicas genéticas, e que eles vem da natureza. Alega-se que no laboratório ocorre apenas o “corte e cola” onde se colam genes para acelerar o processo de transformação genética. Nanocientistas também afirmam que a natureza desenvolve partículas nano e que a miniaturização é um processo natural.

Vejam que os discursos envolvendo a utilização e uso de ambas as tecnologias são idênticos e seguem trajetórias muito similares, no entanto, a nanotecnologia segue uma rota de apresentação para a sociedade mais palatável, pois apela para a beleza e para o status quando lança cosméticos, computadores e acessórios para a indústria automobilística.

A verdade é que os transgênicos são revolucionários sim e os Organismos Geneticamente Modificados só podem ser desenvolvidos em laboratório. Eles são revolucionários porque permitem a transferência de características genéticas, em especial plantas e animais, entre espécies não relacionadas, o que é uma mudança total, portanto uma revolução e não são feitos pela natureza porque precisam passar pelo laboratório. Na área da nanotecnologia, o raciocínio é o mesmo: é preciso o laboratório para a transformação de átomos em nanopartículas. A criação de materiais com tecnologia nano também não é obra da natureza.

O conceito de nanotecnologia é de se partir de um átomo e chegar a uma estrutura nano e neste caso a substância que se forma pode não possuir características do seu homólogo natural. Por exemplo, uma peça de carbono produzida a partir do átomo de carbono pela nanotecnologia possui características totalmente diferentes de uma feita de carbono extraído da natureza.

Resumindo, testes toxicológicos, de estabilidade, de viabilidade e de impacto ambiental necessitam ser realizados e não podem ser extrapolados dos atuais testes realizados nas diversas substâncias encontradas na natureza.

No Brasil existe um razoável número de centros de pesquisa fazendo nanociência e pouca nanotecnologia. Acredito que a ciência deva ser estimulada, no entanto, a nanotecnologia deva ser bem regulada devido aos seus potenciais impactos na sociedade.

Mesmo considerando a necessidade de estimular as pesquisas em nanociência, a questão da segurança dos pesquisadores e estudantes precisa ser monitorada, mas o que observamos é que não existe norma e fiscalização dos laboratórios brasileiros que atuam no campo da nanotecnologia.

Os procedimentos de segurança atualmente existentes no campo da nanociência no Brasil são de caráter voluntário e dependem da consciência de cada pesquisador, o que coloca em risco a sociedade.

O Brasil não possui normas que atendam o nível de complexidade da nanociência nem marco regulatório para a nanotecnologia.

O fomento à nanotecnologia existente no âmbito do Ministério da Ciência e Tecnologia é modesto e não existe qualquer tipo de financiamento público ou privado para estudos envolvendo a nanosegurança. Os ministérios envolvidos em vigilância (Saúde, Agricultura e Meio Ambiente) não possuem programas de segurança.

A proposta de regulação da nanotecnologia chegou a ser iniciada no parlamento brasileiro, mas por falta de vontade política e por iniciativa de setores que discordam de qualquer forma de controle, o projeto de lei foi arquivado.

Apesar da falta de regulação, provavelmente já existem disponíveis no mercado brasileiro produtos elaborados com nanopartículas e que são consumidos sem nenhum processo específico de vigilância pós-comercialização.

Cientificamente está provada a capacidade que algumas nanopartículas tem de passarem pela barreira hematoencefálica, e outras de obstruírem os vasos do glomérulos renais.

Quando a nanociência serve de plataforma para incorporar os organismos geneticamente modificados, os riscos se amplificam.

O Brasil acumula dez anos com experimentos envolvendo liberação de transgênicos. Ficou provado que estes transgenes não ficam confinados onde foram liberados. De um lado, o isolamento utilizado para evitar polinização cruzada tem sido eficiente para diminuir, mas não eliminar o fluxo gênico.

Com as sementes, a questão é ainda mais séria devido à sua vulnerabilidade. De um lado, os agricultores têm uma prática milenar de troca de sementes. Por outro, o comércio movimentava sementes entre países e continentes. Resultado disso foi a contaminação de variedades crioulas de milho no México com milho transgênico, sem que este país tenha autorizado o cultivo.

No caso de nanobiopartículas, a movimentação e disseminação pode ser ainda maior. Pelo fato de formarem agregados e apresentarem grande superfície de contato, podem receber como vetores também água, sedimentos, o homem, os veículos e o descarte no ambiente.

O Princípio da Precaução no caso da bionanotecnologia precisa ser levado ao extremo, pois no caso da nanotecnologia aplicada aos processos e produtos não biológicos, como por exemplo, iPod, automóveis e roupas, ainda é possível se fazer um Recall.

Podemos afirmar que, no caso da liberação ambiental de um organismo transgênico, é impossível se fazer um Recall genético e certamente a plataforma nanotecnológica amplifica o potencial de disseminação dos transgênicos.

Debate

Nanotecnologia . Biossegurança e patentes

Maria Celeste Emerick – Há alguma norma ,no âmbito da Anvisa, de como o produto advindo da nanotecnologia deve chegar ao mercado? Por que não há preocupação nos editais do governo sobre esse tipo de assunto? Sou do mundo da inovação, não temos medo de tecnologia. Queremos que a ciência avance, mas sem impactos negativos à saúde humana e ao meio ambiente.

Propaganda de produtos com nanopartículas

Participante – Assisti há pouco tempo algumas publicidades que estão veiculadas, não sei se só na TV fechada, sobre medicamentos com nanopartículas e uma linha de eletrodomésticos, Helf Life, que anunciaram utilizar nanopartículas de prata para deixar o ambiente asséptico. Era ar-condicionado, máquina de lavar roupa, refrigerador etc. Chamou-me atenção justamente porque estamos num debate bem inicial e estes produtos já estão na televisão para serem vendidos, comprados...

Comentário:

Nelson Eduardo Duran Caballero – A FDA aprovou esses fármacos novos. O único que está chegando ao Brasil, é Ambison, que é aquela enzima B, para leshimânia, que é um lipossoma, mas é nano. Não sei realmente qual foi o caminho. Sei que a Anvisa está negando todos os registros de nanopartícula ou que tenham a ver com nanotecnologia no Brasil. Por uma razão simples: não tem assessoria suficiente para definir quais seriam os testes a serem feitos, já que inclusive até os Estados Unidos têm o mesmo problema; sei que está sendo solicitado a técnicos e a cientistas na área de nanotecnologia o apoio na tomada de decisões. É preciso fazer um protocolo mínimo pelo menos para nanotecnologia e produtos de nanotecnologia. A cosmética foge um pouco ao sistema; é raro que apareçam; eles falam em partículas pequenas, mas não falam de nanotecnologia. A indústria apresenta nomes diferentes e consegue importar cosméticos em nanotecnologia, de forma não controlada. Essa é uma preocupação que nós também temos na nova rede de nanocosméticos.

Sobre o produto com nanopartículas de prata. A prata metálica é liberada no meio ambiente. Já foram retirados todos os produtos na Europa. É um produto da Samsung, não é?

Participante – Samsung. É isso mesmo.

Nelson Eduardo Duran Caballero – Eles foram retirados na Europa e seguramente agora, por cascata, serão eliminados também aqui.

Silvio Valle – Recebi um e-mail de um cidadão de São Paulo querendo saber porque há uma empresa que está divulgando que está vendendo travesseiros ou fronhas, com partículas de prata, para evitar problemas alérgicos. Por quê? Esses objetos para dormir e o sofá têm uma contaminação por ácaros, fungos, e aí eles estão usando em roupa, em tecidos, a nanop prata. A prata é um fungicida. Nesse caso específico, acredito que temos um vácuo, porque não é muito a área da Anvisa controlar roupa. A informação que tive é que a Anvisa já se deu por essa situação, mas essa empresa já está comercializando estes produtos.

Silvio Valle – Essa questão da imagem, da propaganda, há também o inverso: Há muita propaganda usando nano, mas que não está trabalhando nesse nível de tecnologia de nano. Usa nano como propaganda. Como, por exemplo, uma vez recebi um e-mail de um aluno que veio fazer o meu curso de biossegurança em engenharia genética e queria saber o que era esse DNA da Shell, se gasolina tinha DNA. Por quê? A Shell fez propaganda que a gasolina dela tem DNA. Já viram isso, essa propaganda da Shell? Gente, aquilo ali é uma retórica de imagem: “a minha gasolina, eu tenho um marcador e eu vejo o teste de paternidade da gasolina”. Ela usa isso como metáfora.

Na área de cosméticos, temos um probleminha de regulação. Os grandes grupos de cosméticos do mundo são europeus. L’Oréal, todos eles são europeus. E o cosmético na Europa não é tratado como um produto farmacêutico. Ele tem uma regulamentação não restrita na questão da toxicologia como um produto farmacêutico. Já o cosmético na regulação norte-americana, o norte-americano tende mais a colocar o cosmético para fazer uma análise de um produto farmacêutico, uma toxicologia mais acurada. E aí temos um embate de regulação. No Brasil, vejo a Anvisa Tateando se adota um pouco a lógica europeia que é o cosmético: “Ah, é cosmético, não vende em farmácia” e aí libera com mais facilidade; ou se trata o cosmético como um produto mais da linha farmacêutica que teria que ter um rigor toxicológico maior. Esse embate regulamentar é um embate que está dado e certamente já temos cosméticos no Brasil com tecnologia nano mesmo. Mas a Anvisa, nessa área de cosméticos, está tentando chegar e sem contar que, quan-

do regulamentarmos no Brasil essa análise de risco de nano em cosméticos, não podemos esquecer que podemos esbarrar em barreiras técnicas, que encontrarão problemas no comércio internacional. A outra questão é sobre a regulação. Tem-se que ter claro que não há em nenhum lugar, nem na Europa, nem nos Estados Unidos. Só que nestes países, as histórias anteriores levam a que se tenha mais critérios e preocupações. O protocolo falta na Europa, falta nos Estados Unidos etc. Mas o que é que estão fazendo lá agora nesse último edital da Europa, o chamado FP7? Toda a pesquisa que se vai fazer num campo que envolve nanotecnologia, se você quer produzir partículas, processos, produtos, você tem que fazer paralelamente, concomitantemente pesquisa no campo da ecotoxicologia e da toxicologia. Por definição, por política da União Européia, para financiar pesquisa, tem que botar as duas coisas, senão, não sai.

Este é um exemplo que devíamos ter aqui. Quem quer fazer pesquisa em nano, tem que ter claro que tem que desenvolver a pesquisa no campo da ecotoxicologia e da toxicologia paralelamente para que nós possamos ter algum tipo de resultado. Do ponto de vista de produtos no âmbito internacional, há mais de 800 produtos com nano e que também não têm absolutamente nenhuma coisa. Do ponto de vista das empresas em geral, o argumento em relação a produtos que antes já existiam na praça e que elas passam a fazer com processo nano, é que o produto é o mesmo. Protetor solar é um caso. Estão dizendo: “O que é isso? Por que tenho que fazer outros testes? Protetor solar já existe há não sei quantos anos aí. Estamos fabricando protetor solar”. Só que agora é o óxido de titânio com tamanho nano. E aí as empresas colocaram na praça. O Brasil idem. Quem passar protetor solar que não ficar branco, ficar incolor, esse é nano. O que dá? Se o óxido de titânio penetra na pele, penetra na célula e ultrapassa a célula, vai para a corrente sanguínea, o que tem? Como é o comportamento de óxido de titânio em tamanho nano na corrente sanguínea, nós não sabemos. Mas está aí.

Essa é a regra geral internacional. A lógica do mundo capitalista e das empresas etc não é a lógica de cumprir o princípio da precaução. Antes de colocar o produto na praça, é fundamental fazer todos esses testes, e após cinco anos de resultado positivo, pode-se colocar no mercado. Não é essa a lógica que se estabelece quando não se tem regulação. Quer dizer, a regulação é uma forma de estabelecer algum critério nesse negócio.

Redes de pesquisa em nanotecnologia

Maria Celeste Emerick – A nanotecnologia está toda organizada em redes no Brasil? Como ficam as questões de Propriedade Intelectual?

Comentário

Nelson Eduardo Duran Caballero – Trabalhar em rede é muito interessante. O avanço que tivemos em quatro anos é impressionante. Publicamos 700 trabalhos em revistas internacionais e mais de 30 patentes surgiram. Isso não poderíamos ter feito sozinhos. Por quê? Pela interação de alunos e professores, pesquisadores através do Brasil inteiro. Equipamentos específicos podiam ser utilizados no lugar, cursos especiais dados por pessoal que era da especialidade e intercâmbio de alunos – foi o mais positivo, grande parte do nosso dinheiro foi utilizado para transporte de alunos de um lado para outro para fazer algumas experiências. É difícil, e eu reconheço, fiquei escravo quatro anos coordenando a rede de 90 e tantas pessoas. É complicado. Mas, quando todos entendem o que é uma rede, acaba o problema. Não necessariamente trabalhavam 90 com 90. Há grupo que interage melhor que outro. Então, patente não é problema. E patente, se são dois pesquisadores, três pesquisadores em três universidades, eles têm que escolher qual será a universidade que apresentará a patente e os outros são os co-donos da patente. Nunca tive problema com isso. Agora, há que reconhecer que as universidades têm que ter um sistema de patentes ágil, senão perde o sentido. A USP tem problemas com patente; a Unicamp não. A Universidade Federal de Porto Alegre também não tem problema com patente. Mas, há que aperfeiçoar esse sistema. Temos a famosa Inova na Unicamp. Em dois, três meses temos pedido de privilégio aprovado. A patente demora porque o INPI demora a fazer. Mas, uma vez que temos pedido de privilégio aprovado, você pode publicar, está protegido. Esse é outro ponto: O pesquisador não pode mais argumentar: “Não quero fazer patente porque vou ficar quatro anos sem publicar e o CNPq não vai querer dar dinheiro porque não publico”. Não existe mais isso. Em dois ou três meses se obtém pedido de privilégio e está coberto.

Mas, nem sempre tudo funciona perfeitamente. No Edital 12 do CNPq, seis eram de nossa rede. Há alguns sistemas funcionando, alguns grupos funcionando bem, outros não, porque às vezes a universidade exigia todos os direitos de patente. Indústria não entra para fazer pesquisa se não tem controle da patente. Ou seja, é a inovação, portanto teria que ter a patente em algum momento. E a grande dificuldade que tivemos em dois ou três projetos destes seis que eram da nossa rede era aquela que universidade não aceitava que a indústria tivesse. E o segundo problema era o CNPq. Como coloca dinheiro, quer ser o dono da patente. Patente significa dinheiro. A indústria visa dinheiro. Meu projeto teve problemas com a indústria por esse tipo de coisa. Mas já foram resolvidos, em parte, pelo menos as universidades concordaram em fazer algum tipo de acordo. O CNPq supõe-se que vai liberar, não exigirá mais ser o dono da patente. Como a Fapesp já faz. Depende muito da indústria, depende muito da universidade e, do CNPq também. Precisaria ser iniciativa de algum deputado ou do Executivo. Apresentar um novo projeto de lei para regulamentar a nanotecnologia no Brasil.

Propriedade Intelectual nas Redes de pesquisa

Maria Celeste Emerick – Temos uma posição bastante enérgica aqui na FIO-CRUZ, pelo menos alguns gestores tem, de entender que nessas questões de novas tecnologias, onde há um desconhecimento quanto aos riscos e quanto à segurança, a responsabilidade é do Estado, é da Instituição e é também do pesquisador. São três níveis de responsabilização que não podemos disputar. O pesquisador tem que entender, dentro do seu espaço, a questão de cautela e prudência, mas não é suficiente porque ele pode não ter essa compreensão mais holística do assunto; a instituição tem um nível de responsabilização onde estes projetos estão locados; e o Estado mais do que nunca. A pergunta que eu faria para o Prof. Duran era, na visão do cientista que está trabalhando no avanço da técnica, como ele vê essa questão? Paulo Martins já se pronunciou o Estado deve regulamentar. Na visão de vocês, é importante uma regulamentação? Não é fácil ter um bom projeto, não é fácil saber com muita segurança que limites devem ser dados. As regulamentações não podem ser de forma tão rigorosa que engessem as pesquisas, têm que ser flexíveis. Ao mesmo tempo, uma lei leva muito tempo para sair, participam muitos atores, não há clareza quanto à condução desse processo; no final, eventualmente, saem projetos, saem leis e instrumentos legais extremamente inadequados, como é o caso do acesso e uso da biodiversidade, questões da biossegurança que ainda não estão bem resolvidas e coisas do tipo. É muito importante a participação de todos. Muitas vezes a comunidade científica reclama dos projetos, mas também não participa intensivamente do debate. Tudo dá trabalho, mas hoje temos que nos transformar em vários para dar conta de todos esses assuntos que estão na nossa pauta, nós que lidamos com esses temas.

Comentário:

Nelson Durán Caballero – Não sou o típico pesquisador de nanotecnologia do Brasil. Paulo Martins já me ensinou, aprendi muito com ele. Ele me convenceu em todas essas reuniões que participei com ele e, aliás, sempre tivemos um representante de nossas redes nas reuniões. Estamos muito por dentro, discutimos bastante esse tipo de coisa. Concordamos com alguns aspectos, outros não. A regulamentação é fundamental para todos se sentirem mais tranqüilos. Muitos pesquisadores da nanotecnologia não estão muito preocupados com esse tipo de coisa. Já levei várias vezes esta preocupação na rede de nanotubos de carbono, que é um elemento extremamente tóxico, e os pesquisadores não estão muito preocupados. Nas redes biológicas, de farmacologia, de cosméticos, já está inserido o conceito de cuidados com esse tipo de risco, mas há outros que não. A regulamentação poderia apoiar bastante esse pessoal. Pelo menos ter um regulamento a seguir, queiram ou não.

Seria interessante. Como vão controlar isso, não sei. O que vai seguir, quem vai monitorar se está aplicando esse regulamento ou não? É meio complicado. Mas acho que seria importante.

Produtos da nanotecnologia

Fernanda Marques – (Jornalista da Assessoria de Comunicação da Fiocruz). Na própria Unicamp, outro pesquisador Dr. Gallenbeck, tem um trabalho que está chegando ao mercado, Byphor, tem uma trajetória de 20 anos de nanotecnologia, é um pigmento branco para tinta. O Byphor já está num nível de planta semi-industrial, sendo distribuído para empresas, para que elas testem esse pigmento e avaliem a possibilidade de incorporá-los a seus produtos. Há algum estudo toxicológico desse pigmento Byphor? Ele não é uma vacina, não é um remédio....

Nelson Eduardo Duran Caballero – Não sei.

Fernanda Marques – O produto é incorporado a uma tinta e todos estão expostos a ela. Há alguma coisa nesse sentido?

Nelson Eduardo Duran Caballero – Esse é um nanomaterial um pouco diferente de outros de partículas. Não são voláteis, não são fáceis de tirar do sistema. É um pouco complicado. Mas é totalmente diferente. Não sei se foi feito ou não. Nanomateriais são coisas diferentes porque são fixos. São materiais que não estão circulando para lugar algum.

Fernanda Marques – Não entendi qual seria a diferença. Esse seria menos arriscado?

Nelson Eduardo Duran Caballero – Porque são partículas, tudo bem, mas essas partículas são associadas a um suporte. Esse suporte não permite que elas circulem por todos os lados, não vão à água, não são solúveis. O maior problema é nosso fármaco. Você ingere e tem um monte de caminhos metabólicos possíveis, não é este o caso. Mas deveria ter de qualquer jeito toxicidade.

Fernanda Marques – Esta é uma questão que eu coloco um pouco nessa medida: o medicamento você ingere, a vacina você toma. É uma exposição muito mais crítica.

Nelson Eduardo Durán Caballero – Mas não tira a obrigação do controle.

Fernanda Marques – Colocando partículas dentro de um microondas, dentro de uma geladeira, dentro de um ar-condicionado, de alguma forma também estamos expostos...

Nelson Eduardo Durán Caballero – Não sei o efeito desse material. Mas supõe-se que deve ter obrigatoriedade a respeito disso também.

Silvio Valle – Essa sua preocupação, do ponto de vista da vigilância em saúde, só é possível se tiver um eficiente programa de saúde ocupacional nos laboratórios e nas empresas, porque é justamente nesse ambiente que infelizmente acontecerá os primeiros efeitos adversos desses produtos. Por exemplo, no caso de tinta, eu não tenho teste toxicológico para tinta porque, como ele falou, não é um produto, mas procede. Só é possível isso se houver um eficiente programa para monitorar quem está no laboratório e pode sofrer um efeito adverso de uma nanopartícula ou quem está numa fase de piloto ou até industrial, para ver o efeito adverso dessa possível droga. E não é só para nano, é para qualquer tipo de produto.

Produtos Nanobiotecnológicos

Giselda Khalil – Trabalho em laboratório de genética humana e gostaria de perguntar ao Dr. Nelson Duran. Durante sua fala, foi dito que os produtos baseados na nanotecnologia para diagnóstico e liberação de drogas em câncer já estão no mercado. Acho que na sua fala você frisou bem a questão das doenças que consideramos terminais.

Nelson Eduardo Duran Caballero – Isso no exterior.

Giselda Khalil – Será que a FDA liberou tão rapidamente pelo fato de considerar esses pacientes como cobaias?

Nelson Eduardo Duran Caballero – Não. Ela liberou simplesmente porque não tem nenhuma outra chance. E fast track é exatamente isso. São aquelas doenças que não têm cura e há um remédio novo que mostra segurança. Há todos os testes de segurança, não é qualquer um que chega lá. Não tem aquelas fases: fase 1, fase 2, fase 3; são 15, 20 anos. Nesse caso, ou se faz alguma coisa para estas pessoas que vão morrer amanhã, ou não se tenta nada. Estes medicamentos são específicos. Eu já li a bula de um, é específico para uma doença determinada. Não pode ser usado, autorizado, para outro tipo de tratamento. As pessoas não são cobaias.

Giselda Khalil – Mas eles podem morrer também com o tratamento.

Nelson Eduardo Duran Caballero – Estou dizendo em termos de segurança. Eles fazem teste de segurança. Isso é exigido. Faz *fast track*, tem teste de segurança, e, ainda assim, todos os pacientes são monitorados pela FDA, o que é interessante porque a Anvisa não tem *fast track*. Na Anvisa ou você registra o produto ou não faz nada com esse produto. Então, não há chance. Por exemplo, se alguém desenvolve um produto interessante para curar câncer ou qualquer dessas doenças que não têm tratamento, ou resistência a algum microorganismo qualquer, não pode fazer nada. E o que faz o brasileiro? Vai aos Estados Unidos e compra dez vezes mais caro e traz para cá.

Silvio Valle – Esse *fast track*, que era para essas doenças terminais e algumas chamadas órfãs, recentemente foi ampliado para vacinas e alguns anticorpos monoclonais envolvidos também no chamado bioterrorismo. As vacinas contra Antrax e outros tipos de doença, vacinas recentes, também foram incluídas nesse *fast track*. A aplicação e o acompanhamento dessa terapia são particulares. Não é um produto que está ao alcance da prescrição de qualquer médico nos Estados Unidos. Eles ampliaram também para algumas vacinas relacionadas a bioterrorismo. Mas é um programa muito particular do FDA para essas questões.

Análise de Riscos em nanotecnologia

Muriel – Sou aluna de biomedicina. Estou entrando agora nesse mercado de pesquisa e pergunto: Esse avanço tão rápido que está ocorrendo com as pesquisas, no Brasil, há análise de riscos? A tinta, o travesseiro, Por que a maioria das pessoas não tem essa informação ou acaba aceitando determinadas coisas sem se preocupar com o risco?

Nelson Eduardo Duran Caballero – Não há controle. No Brasil ainda estamos na fase da pesquisa, não estamos aplicando. Não pense que estaremos vendendo, amanhã, um produto contra leishmaniose. Estamos em fase pré-clínica, inclusive, nem em clínica ainda. Mas é uma preocupação que temos, deve existir um controle. O que está acontecendo com esses materiais, são materiais que vêm de fora. Isso não se faz no Brasil. Ou, se faz, é oculto porque também não é permitido.

Eu, por exemplo, estou fazendo uma pesquisa com partículas de prata geradas biologicamente, não é quimicamente. Portanto, eu elimino já na produção qualquer elemento tóxico que seja relacionado com solvente. Fazemos a partícula biologicamente, essa partícula é aderida em um tecido para que o tecido, como aventais que são estéreis, que é avental que se usa, utiliza várias vezes, não se joga fora, a idéia é que tenha um ciclo, mas é importante saber quanta prata sai de lá quando se lava. Por causa daquelas almofadinhas lá, quanta prata fica mesmo entre o tecido e não está saindo. Todos os testes são fáceis de fazer e temos como fazer, tanto que estamos fazendo isso. Queremos fazer um tecido de prata, em nanopartícula de

prata, gerada biologicamente, que não se solte dentro do tecido. Ainda assim, na preparação, temos partículas que não ficam no tecido. O que se faz com essa? Joga na torneira? Não, fazemos um tratamento. Será o primeiro trabalho na literatura que faz preparação, caracterização, aplicação e controle ecológico do material que sai. Temos um biofilme de proteção da saída de todo o processo com bactérias que acumulam todo esse material. Pode-se retirar e não passa para o sistema água.

Então, não estamos preocupados com isso. Acho que não há trabalho na literatura no qual se faz o processo inteiro. Ou seja, pelo que tenho visto na Europa tem-se que fazer paralelo. Qualquer efeito e controle de toxicidade posterior. Dizia na minha apresentação, você tem que preocupar-se também, além do problema de contaminação ambiental imediata, pelo que vai acontecer depois. Se dá um material nanotecnológico, tem que ser do mesmo jeito. O que vai fazer com isso? O que vai acontecer com nanopartículas, com certas propriedades que ainda vão para um rio? Como se sabe, por exemplo, e não é muito longe, dos antibióticos; há antibióticos que você não detecta e estão fazendo mal porque se trabalha em nanoconcentração em dobro. Antibióticos que não são detectados pelas técnicas normais. A indústria que faz o antibiótico está contaminando.

Regulamentação em nanotecnologia

Maria Celeste Emerick – Não existem regulamentações ainda em nenhum país, nem nos Estados Unidos, nem na Europa sobre a nano?

Silvio Valle – Não. A Inglaterra está começando, inclusive na área de saúde do trabalhador tem muita coisa. A Comunidade Européia também tem coisas interessantes.

Maria Celeste Emerick – Estados Unidos nada, ainda?

Silvio Valle – Nos Estados Unidos, quem está é o National Niyoshi e o EPA (Agência de Proteção Ambiental nos USA). O EPA é o principal órgão norte-americano que está testando essas questões de nano, mas ainda não saiu nada.

Paulo Roberto Martins – Primeiro vou responder uma coisa que você perguntou ao o Duran. Por que vou responder? O que pensa o cientista sobre a regulação? Porque, naquele Edital 12, um dos projetos contemplados foi o meu: Nanotecnologia, sociedade, meio ambiente no Estado de São Paulo, Minas e Brasília. O projeto é qualitativo. Nós fizemos 25 entrevistas; tínhamos definido o público que entrevistariamos; eram os pesquisadores da universidade e da academia que estão fazendo nano, pessoal que está fazendo política pública em nano, pessoal de empresas e entidades representativas de empresas que têm base nano, pessoal das entidades

de defesa de interesses difusos da sociedade, meio ambiente, consumidor etc e representação dos trabalhadores. Fizemos essas entrevistas. Um dos pontos da entrevista é regulação. Então, dos 25 que entrevistamos, sabemos como eles pensam a questão da regulação. Esta é uma questão polêmica. Se não começarmos hoje a discutir isso, levaremos cinco anos para chegar a alguma conclusão de como deverá ser feita a regulação em nano: se terá que haver um órgão semelhante a CTNBio, se não tem que haver o órgão; se houver o órgão, qual é a sua abrangência; se vai discutir A, B ou C; quais serão os componentes desse órgão etc.

Esta é uma questão polêmica. Quanto mais longe, quanto mais tempo demorarmos para começar essa discussão, menos tempo teremos para concretizá-la. Portanto, a sugestão que faremos no trabalho que será publicado é: começar agora a discutir como será essa regulação.

Aí vem a segunda questão, que é o projeto. O projeto foi de autoria de um deputado chamado Edson Duarte, no qual colaboramos com alguma coisa, lendo, criticando. Qual foi o problema do projeto? Ele entrou justamente na Comissão de Indústria, Comércio na Câmara e que um relator primeiro leu e: “Parecer desfavorável” e enterrou o bicho. Você diz “Bem, o pessoal lá da política industrial tem opinião contrária a nossa”. É ler e dizer: “Qual é o argumento do relator? Está muito cedo para regular. Não tem nenhuma atividade, não tem nada para regular, então engaveta esse negócio aí”. Isso daí, para mim, é um erro fundamental, deixar para regular depois que tudo estiver na praça, depois que o fato consumado estiver lá. Então, se no Ministério da Saúde é possível fazer alguma coisa infra-institucional, acho que deve ser feito. Acho que devemos refletir sobre o que fazer nesse campo.

Dr. Silvio Valle — No âmbito do Ministério da Saúde é possível, sim. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária tem competência legal para regulamentar, do ponto de vista infra-legal, essas áreas. Ela tem o poder de falar: “Este produto entra ou não no Brasil”. Qualquer produto, ela tem esse poder, não importa. Lógico, na área da saúde. Na área da agricultura, há outro órgão lá.

André Bento — (estudante de Ciências Biológicas). Os produtos que não são alimentícios em que se usa essas nanopartículas têm uma vida útil razoavelmente grande. A maioria da população não sabe que está comprando produto com nanopartículas. Como fica o descarte desses produtos? E quando chegar ao ecossistema contaminando algum nível tóxico, pois sabemos que algumas nanopartículas não são biodegradáveis? Já se pensa nesse impacto ambiental, algum problema que pode causar? Estamos pensando só no ser humano, problemas para o ser humano. Mas e os níveis tóxicos no ecossistema?

Silvio Valle — Tem que ser pensado. Tem que se ter meios para evitar essa dispersão, caso ocorra essa dispersão uma mitigação e avaliar os riscos.



PARTE III

**BIOÉTICA: GENÉTICA E
OS NOVOS DESAFIOS
EM DEBATE**

Pesquisas com células-tronco embrionárias: o diálogo necessário em busca de um entendimento entre cidadãos

Sérgio Rego

*Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca/Fiocruz*

Este texto é uma versão editada da intervenção que fiz no evento promovido pelo projeto Ghente sobre o uso de células tronco em pesquisas. Embora tenha procurado minorar esta condição mediante a adaptação de algumas das expressões usadas então à linguagem escrita, preservei a característica geral de uma palestra, sem citações ou referências bibliográficas. As que apresento aqui são as que referi na oportunidade. Assim, iniciando com uma discussão um pouco conceitual sobre moral e ética, situo a ética em pesquisa no âmbito da Bioética e apresento de forma breve um pouco de sua história. Em seguida ao identificar a questão central na discussão moral sobre o uso de células tronco embrionária, defendo a importância do diálogo permanente entre todos, especialmente os principais interessados no sucesso das pesquisas nesta área – os portadores de deficiência e seus familiares. Mas passemos às reflexões sobre o tema.

Para iniciarmos, gostaria de propor uma primeira pergunta: como reconhecer que uma questão pertence ao campo da moral? Ou seja, como reconhecer que determinado problema deve ser discutido em termos morais? O que seria uma questão moral? Partirei dessa primeira tentativa de definição para mostrar que não é tão simples como pode parecer essa definição.

Por exemplo, matar uma pessoa, em geral, é discutido como uma questão moral. Já matar um animal, nem todos acharão que seja algo a ser discutido como uma questão moral. Temos, no Rio de Janeiro, uma Lei aprovada que proíbe a realização de experiências com animais¹. E existem pessoas que dizem: “Ora! Que bobagem. Isso não é uma questão para ser discutida em termos de ser certo ou errado, se é correto ou não! Qual o problema de fazer experiências com ratinhos?”. Vimos os camundongos fluorescentes e não houve quem não achou graça daqueles bichinhos. Mas, por outro lado, há pessoas que vão achar que isso não só é uma questão passiva de ser discutida moralmente, como acham inaceitáveis determinados procedimentos. Ou seja, nesse campo, não há um consenso, mas há algumas questões que não estão no campo da moral que poderíamos dizer que são questões de preferência, questões de gosto.

¹ Esta lei foi posteriormente vetada pelo prefeito da Cidade do Rio de Janeiro.

Vejamos um outro exemplo: eu não estou vestido com essa camiseta riscadinha de azul por acaso, mas porque dizem que listas verticais nos fazem parecer mais magros. Mas se, por acaso, eu estivesse usando um calção de banho ou talvez com a tanguinha de crochê que o Gabeira usou quando voltou do exílio? Que tipo de questão eu estaria suscitando? Isso deveria ser discutido em termos morais? Ora, se eu for com calção de banho para a praia é algo adequado; mas, para uma situação formal, em princípio eu estaria violando o que? Um preceito moral? Ou uma convenção social? Agora, se eu estivesse usando ao invés de uma camisa listrada, com uma riscadinha de outra forma ou com outra cor, essa seria uma questão moral ou convencional? Não. Seria uma questão de gosto. Essas outras seriam as questões convencionais que estou falando. Ou seja, se eu viesse aqui vestido com calção de banho, estaria infringindo uma convenção social. Se não chamasse o reitor de magnífico reitor, eu estaria infringindo uma questão convencional. Não são questões morais. Mas então o que seriam as questões morais?

Essa distinção é importante porque, quando partimos para identificar o que está no campo da moral, também não há um consenso, embora possamos dizer que algumas coisas das relações inter-pessoais pertencem ao domínio pessoal e pertencem ao domínio das convenções sociais.

Mas como identificar o que está no campo da moral? Temos dicas. Por exemplo, a linguagem moral. Há gente que vai dizer que é dessa forma que você identifica as questões morais. Ou seja, tudo aquilo que pode ser expresso como certo ou errado, justo ou injusto, faria parte do campo da moral. É claro que podemos falar que inicialmente o ajuste aqui da nossa sistemática de informática não foi feito corretamente, demoramos para acertar e nem por isso era uma questão a ser discutida no campo da moral. Você pode usar a linguagem moral, pode atribuir coisas como certo ou errado e não necessariamente estar incluso no campo da moral.

Há gente que vai dizer que está no campo da moral tudo que é reconhecido pela sociedade como sendo desse campo. Deveríamos ver as letras de música, as peças de teatro, os programas de televisão, a literatura, o que está incluído nessa percepção do campo da moral para então reconhecermos. Poderíamos dizer algo como sendo senso comum, essa moral espontânea. Mas como reconhecer como a “sociedade” como um todo percebe? Já que essa mesma sociedade manifesta sua diversidade em suas manifestações culturais e não há um canal ou uma expressão que capte ou manifeste esse suposto consenso.

Outros dirão que é tudo aquilo que afeta o bem-estar ou provoca o sofrimento, seja de humanos, seja de todos os seres sencientes, aqueles capazes de sentir dor. Dessa forma já nos vamos aproximando um pouco mais. Se bem que na nossa sociedade, embora saibamos que fumar na presença de uma criança provoca-lhe potencialmente dano, dificilmente alguém vê um pai fumando na frente do filho e trata isso como uma questão moral. Talvez devesse, mas, em geral, nossa sociedade não lida com isso como uma questão moral.

Em relação a “todos os seres sencientes” então, o próprio exemplo dos animais já mostra como há diversidade de percepção entre incluir ou não todo e qualquer animal senciente dentro desse campo das coisas passíveis de serem discutidas moralmente. Existem pessoas inclusive que são vegetarianos exatamente por uma questão ética, como é o caso, para citar um exemplo bastante conhecido, o Professor Peter Singer da Austrália.

Humberto Maturana, biólogo, filósofo chileno, num dos seus livros mais recentes apresenta uma discussão que acho ilustrativa para compreendermos essa diversidade de compreensão sobre o que está inscrito e como reconhecer o que está inscrito no campo da moral. Maturana conta um episódio que se passou com ele. Ele tinha ido a uma exposição sobre o holocausto nuclear em Londres com um grupo de amigos e, quando estava saindo dessa exposição, um dos amigos lhe disse: “Que me importa que tenham morrido milhões de japoneses se eu não conhecia nenhum?”. Maturana diz que tomou um susto e depois foi refletindo sobre isso e entendeu que aquele ponto de vista expressava uma questão bastante significativa para o entendimento de nossas sociedades: se não incluímos o outro como objeto de minhas preocupações sobre a repercussão dos meus atos e dos atos da sociedade em geral, não chegamos a ter uma questão ética. Ou seja, há que incluir o outro para ter uma questão ética.

Daí que há pessoas apenas preocupadas com seu umbigo. Elas agem de tal forma preocupadas apenas com si que nem estão aí para a repercussão desses atos em outras pessoas. O que não justifica, estou só reconhecendo este tipo de comportamento. Há aquelas pessoas que estão preocupadas com seus familiares ou com seus concidadãos ou, de repente, com toda a Humanidade ou com mesmo toda a Gaia. Ou seja, há âmbitos de inclusão que você passa a considerar como uma questão ética. É claro que, na minha perspectiva, esse âmbito maior é o âmbito em que eu gostaria que as pessoas tivessem essa percepção e essa preocupação. Mas é preciso entender que há pessoas que, por conta de um desenvolvimento moral limitado, não têm esse tipo de preocupação.

Para fecharmos este preâmbulo, gostaria de distinguir a idéia de moral e de ética. Assim, moral se refere aos conteúdos, normas morais, princípios morais e a ética, a aspectos formais e teóricos. Kant dizia que a moral se refere às normas de conduta vigentes, intuitivas e vindas de fora do indivíduo, enquanto a ética se refere às normas de condutas resultantes do exercício da razão crítica. Esta é a definição que me parece mais simples e esclarecedora sobre a distinção.

Apenas também para fundamentar conceitualmente, o que seria bioética dentro desse campo da ética? Entendemos a bioética como um campo da filosofia moral que se preocupa em analisar os argumentos morais a favor e contra determinadas práticas humanas que afetam a qualidade de vida e o bem-estar dos humanos e dos outros seres vivos e a qualidade de seus ambientes. Não é algo contemplativo apenas. A bioética tem duas dimensões indissociáveis. Uma, a descritiva; outra, a prescritiva.

No Rio de Janeiro, a partir das reflexões do Prof. Schramm e do Prof. Kotow, temos propugnado uma terceira dimensão, a dimensão protetora - profundamente relacionada com a prática da saúde pública e que visa justamente a proteger os atores em conflito com destaque principal na proteção dos mais fragilizados e desamparados – aqueles que além de poderem ser considerados como quaisquer outros seres biológicos como “vulneráveis”, posto que sujeitos a doenças e também finitos, são chamados por Schramm de vulnerados.

A história da bioética está relacionada diretamente com a história da ética em pesquisa. Trago aqui um pensamento de Edgar Morin: “A ciência moderna só pode se desenvolver em se livrando de qualquer julgamento de valor, obedecendo a uma única ética, a ética do conhecimento”. Defende ele: “A ciência deve reatar com a reflexão filosófica como a filosofia deve reatar com as ciências. A ciência deve

reatar com a consciência política e ética”. Quando estamos trabalhando e discutindo ética em pesquisa de maneira geral, eu acho correto considerar que existe uma preocupação legítima e uma boa intenção da maioria dos pesquisadores. Realmente acredito nisto. É uma preocupação de realmente fazer aquilo, acreditando que aquilo é o melhor, acreditando que aquilo é importante. Há, porém e lamentavelmente, um pensamento ainda muito freqüente no meio acadêmico de achar que se uma pesquisa é cientificamente adequada, se a técnica usada em uma pesquisa é correta do ponto de vista metodológico, então essa minha pesquisa deve ser considerada eticamente aceitável. Isso não é verdade. O fato de uma pesquisa ser científica e metodologicamente correta não implica que ela seja eticamente aceitável. A história é cheia de exemplos disso: desde as experiências realizadas pelos médicos nazistas até exemplos mais recentes ocorridos, por exemplo, nos Estados Unidos, como a pesquisa de Tuskegee e mesmo aquelas pesquisas denunciadas pelo jornal Correio Braziliense em 2001, para ficarmos apenas nos exemplos mais tradicionalmente citados.

Um problema que ainda temos quando falamos em avaliar eticamente uma pesquisa está relacionado com a percepção, por parte de alguns pesquisadores, que a avaliação ética que será feita tem implicações para a avaliação do seu caráter. E é claro que não é assim. Analisa-se a pesquisa, ou melhor, no início o que se analisa não é nem a pesquisa, mas o projeto de pesquisa. Mesmo quando avaliamos uma pesquisa já em andamento, nosso foco não está na moralidade do agente – como a discussão típica das éticas profissionais, corporativas fazem – mas a moralidade dos atos relacionados com a prática da pesquisa propriamente dita. Entendemos que os pesquisadores costumam ter boas intenções, e o que dizemos agora é que essas boas intenções não são mais suficientes para assegurar que um ato seja bom. É preciso analisar o ato e suas conseqüências também.

Há alguns trabalhos que mostram como a nossa percepção de problemas às vezes é fortemente prejudicada quando estamos envolvidos direta ou indiretamente. Vejamos, por exemplo, uma pesquisa muito simples publicada em 2001 e que está disponível na Internet², sobre associação entre propaganda farmacêutica e prescrição. Perguntou-se aos médicos se eles achavam que a propaganda que recebiam dos propagandistas farmacêuticos interferia em sua prescrição, no seu dia-a-dia. Sessenta e um por cento deles respondeu que não, que a propaganda que recebiam não interferia em sua deliberação sobre o que prescrever ao pacientes. Apenas 1% deles consideraram que eram muito influenciados pela propaganda e 38% referiram apenas uma pequena influência. Em seguida fez-se outra pergunta: “E você acha que a propaganda interfere na prescrição do seu colega?” Houve uma grande mudança agora: 33% consideraram que os colegas eram muito influenciados pela propaganda, 51% um pouco e apenas 16% consideraram que os seus colegas eram igualmente insensíveis aos apelos propagandísticos. E o que podemos concluir disso? Estavam deliberadamente mentindo quando falaram de si próprios? Não creio. O mais provável é que ele esteja tão convencido de suas boas intenções, de seu firme propósito de fazer o melhor para o paciente que ele não percebe como essa influência também se produz nele.

² Steinman et al. Of principles and pens: attitudes and practices of medicine housestaff toward pharmaceutical industry promotions *Am J Med* 2001;110:551 Disponível em <http://www.science-direct.com> doi:10.1016/S0002-9343(01)00660-X

Por que normas para realização de pesquisas com seres humanos? Esta é uma pergunta que, vira e mexe, alguém faz no âmbito da Escola. Será que elas são mesmo necessárias? Às vezes eles dizem:- Isso é uma *invenção* recente!

Não é bem assim. Ok, no Brasil uma norma específica sobre o tema foi tentada em 1988 e depois em 1996, mas antes disso havia uma regulamentação do exercício profissional que já incluía aspectos éticos relacionados com a pesquisa em humanos. Há quem diga que está havendo uma burocratização das pesquisas. Será que as normas são efetivamente necessárias? E, se são necessárias, por que a cada dia elas vão se tornando mais complexas? Quer dizer, criamos uma norma e daqui a pouco já surge outra norma para regular mais um detalhe, mais um aspecto. Também é comum as pessoas perguntarem: “É a minha integridade que está sendo questionada?”. Não.

O histórico da regulamentação da ética em pesquisa vem na medida em que a sociedade vai amadurecendo, que a sociedade já defini cada um dos pontos, vai amadurecendo de tal forma que consegue produzir alguns consensos sobre o que deve ou não ser aceito na realização de uma pesquisa. Por quê? Porque as coisas vão acontecendo e há um determinado momento que a pessoa fala: “Espere, isto não pode mais. Isto chega”.

A primeira regulamentação foi da Prússia, em 1901. Chamava-se Instrução sobre Intervenções Médicas com Objetivo Outros que não o Diagnóstico Terapêutico a Imunização. Imaginem isso em alemão. Diretrizes para novos terapêuticos e pesquisas em seres humanos em 1931, na Alemanha. Como vocês podem ver, essa história da regulamentação surge na Alemanha, o que torna todas as experiências desenvolvidas lá, durante a II Guerra particularmente, mais perversas. Porque eles já tinham uma regulamentação que dizia como proceder, já tinham um consenso local sobre não fazer pesquisa com seres humanos sem que as pessoas concordassem com a realização dessas pesquisas. Mas não foi o que aconteceu.

Não estou aqui querendo comparar dano ou buscar equivalência entre países, mas existem fatos históricos relatados, por exemplo, no livro “Strangers at the bed side”, do David Rothman, um bioeticista norte-americano da Universidade de Columbia, que demonstram que os abusos cometidos em nome do esforço de guerra não ocorreram apenas entre os alemães. Ocorreram pesquisas com prisioneiros com gonorréia; utilização experimental da Sulfa em crianças deficientes mentais; transmissão intencional de malária em psicóticos, entre outras experiências tão assustadoras quanto essas.

Na Alemanha, as pesquisas sobre o efeito do frio, oxigênio, pressão atmosférica, calor, fome, as cirurgias experimentais, e assim por diante, sempre com a população internada em campos de concentração.

Em ambos os casos as pesquisas foram realizadas em populações vulneráveis, em populações cuja possibilidade de se recusarem a participar era muito pequena, se não inexistente. Pois tendemos a pensar que essas pesquisas são absurdas – e elas são! Mas elas eram absurdas do ponto de vista moral, não do ponto de vista científico. Cientificamente foram corretas e muitas tiveram até mesmo resultados que foram publicados. O que suscita problemas até hoje: devem-se usar os dados produzidos com prisioneiros em campos de concentração durante a II Guerra Mundial ou não? Isso é ético ou não? Após o fim da guerra, foram tomadas “providências”: criou-se o Código de Nuremberg. Este Código apresenta um decálo-

go extremamente restritivo para a realização de pesquisas: exige o consentimento voluntário; exige que antecipe benefício; exige a experimentação animal primeiro; exige compromisso de evitar o sofrimento e proteger contra danos. E o pesquisador tem que parar a pesquisa se ocorrerem danos. Embora seja a primeira regulamentação com validade internacional e tenha apresentado requisitos que posteriormente foram reproduzidos em outras regulamentações, é razoável afirmarmos que ela foi criticada desde a sua criação.

A Associação Médica Mundial, criada pouco depois do referido código, nasceu com o compromisso de estabelecer uma nova regulamentação, o que acabou sendo concluído apenas em 1964 com a divulgação da Declaração de Helsinque, que já sofreu diversas atualizações, sendo a última de 2002.

A primeira normatização brasileira sobre ética em pesquisa é a Resolução 1 de 1988, do Conselho Nacional de Saúde. Até então, quem tinha alguma regulamentação sobre ética em pesquisa? Eram os conselhos profissionais, Conselho de Medicina, o Serviço Nacional de Fiscalização de Medicina e Farmácia, precursor da grande Anvisa. A resolução 1/88 não teve maiores impactos na sociedade brasileira porque foi um pequeno grupo sem maiores contribuições da sociedade que ajudou o Conselho Nacional de Saúde a produzi-la, tendo em vista apenas um modelo de pesquisa. Ela não teve nenhum impacto na sociedade brasileira e muito menos na forma que as pesquisas eram realizadas em nosso país.

Já em 1996, foi publicada a Resolução 196, como já dito aqui, construída a partir de um amplo debate entre comunidade científica, sociedade civil e governos. Produziu-se uma resolução que veio com a força daquilo que é negociado entre os mais diversos atores sociais, em meio ao forte desenvolvimento que o segmento do controle social obteve no Brasil. Várias resoluções adicionais foram criadas, mas vou tecer umas breves considerações a cerca de uma específica: a Resolução CNS 340 de 2004. Esta resolução disciplina as pesquisas realizadas em genética e inclui as pesquisas realizadas com células-tronco e dispõe: “a finalidade precípua das pesquisas em genética deve estar relacionada ao acúmulo do conhecimento científico que permita aliviar o sofrimento e melhorar a saúde dos indivíduos e da humanidade”. Eu não tenho nenhuma dúvida de que as pessoas fazem pesquisa com esse propósito. Mas isso ainda nos ajuda pouco a dizer que pesquisa pode ser feita, que pesquisa não pode ser feita, ou sob que condições ou objetivos. Há que se discutir ainda muito – e como faz falta o debate livre e crítico. É uma pena que tantos que deveriam, por sua inserção social, estar entre os principais defensores do debate, prefiram ações que buscam impor seus pontos de vista e crenças ao conjunto da população.

Abriremos aqui um pequeno parêntese: as legislações em geral e inclusive as Resoluções do Conselho Nacional de Saúde são expressões dos consensos que foram possíveis de serem forjados. Estes consensos temporários, todavia, não devem ser um porto seguro onde devamos ou possamos abandonar nossos navios para um descanso eterno. São sim etapas de um processo. Etapas de um processo que jamais terminará, posto que fazem parte das intrincadas relações sociais que constituem as sociedades.

Voltemos então a Resolução 340/04. Como se sabe existem diferentes tipos de células-tronco. Nas pesquisas com células-tronco adultas temos questões específicas que devem ser abordadas para a sua discussão ética, inclusive as referentes a novos procedimentos e necessidade de fazer um balanço entre riscos e benefícios,

questão da autonomia, estudo prévio em animais. O que é importantíssimo, algo que eu entendi como tendo sido defendido hoje pela manhã na discussão, é que se crie um comitê de acompanhamento, independente, da pesquisa. Um comitê que possa dizer quando essa pesquisa tem informações suficientes para definir qual braço tem o melhor desempenho, que tornem mais do que dispensável, não recomendável, sua continuação. É o momento em que, em conformidade com a atual versão da Declaração de Helsinque, a pesquisa deve ser interrompida e todos os participantes devem receber o melhor tratamento identificado. Não faz sentido manter pessoas doentes recebendo um tratamento que se sabe que não é o melhor. Esse é um grande drama, um conflito com uma solução clara que a indústria farmacêutica, em geral, tem grande resistência em aceitar.

Nas pesquisas com células embrionárias, as questões éticas estarão especialmente relacionadas com a utilização de embriões. Não tenho dúvida de que a intenção da maioria dos pesquisadores envolvidos nessas pesquisas é boa. Mas há um forte questionamento sobre a partir de quando e até quando se deve considerar razoável, ou aceitável, a utilização dos embriões para a obtenção dessas células. A questão básica é o embrião. Não adianta focarmos outras questões. E por quê? Porque há uma discussão sobre quando se considera que há vida? Há gente que vai dizer: “Há vida a partir da concepção. Logo, aquilo ali é um ser humano; logo, não deve haver uma interdição”. Kant já dizia, e o Dr Praxedes repetiu aqui mais cedo, que o homem não pode ser usado como mero meio, mas deve ser sempre considerado como um fim em si mesmo.

Mas existem aqueles que consideram que a vida humana não se configura pela simples fecundação, que se deve considerar a idéia de pessoa. E quando podemos considerar que existe uma pessoa, nas células humanas agrupadas? Há também uma diversidade de opiniões: “Existe pessoa quando todas as conexões nervosas são feitas tornando-se possível formar consciência e o indivíduo realizar-se como pessoa”. Outros dirão: “Você só tem pessoa a partir da relação”. Então, a partir do momento em que mãe e feto interagem com aceitação daquela condição você teria a pessoa”. Outros, porém, dirão que neste ou naquele momento do desenvolvimento humano você pode até considerar que haja vida, mas deveria considerar se esta vida é moralmente relevante. A vida de 6, 18 células que vai ter nessa fase de totipotente não se compara, não é moralmente relevante como a vida de um adulto ou de uma criança já formada e nascida. Outros argumentam que embriões que não estão implantados, que não estão fixos, não têm o mesmo valor moral enquanto valor intrínseco da pessoa. Esta é a discussão.

Longe de ter terminado, essa discussão chegou a um acordo temporário por ocasião da negociação da Lei de Biossegurança. O acordo foi fruto de uma negociação. Foi uma negociação restrita ao Parlamento e às pessoas que estavam envolvidas diretamente lá? Foi. Mas é claro que houve uma negociação: nem foi aceita a idéia de que não há vida moralmente relevante em um embrião recém-formado, nem foi aceita aquela idéia de que toda interdição deve ser implementada. Achou-se um meio termo, que é questionável. E é questionável até por não se tratar de uma questão apenas no campo da ciência (até porque a própria ciência, como é probabilística, também não tem verdades eternas), mas com profundas implicações morais. Temos que ter isso em mente. O “corte” dos 3 anos para a autorização do uso dos embriões congelados foi dado porque, probabilisticamente, embriões

com mais de 3 anos têm maior probabilidade de desenvolver problemas. É probabilístico. Esse “corte” foi dado nessa perspectiva. Assim como sabemos que mulheres com mais de 40 anos têm maior probabilidade de ter fetos com problemas. Não é um destino; é probabilidade. E me parece que esse “corte” foi feito dessa forma porque aí utiliza-se uma justificativa moral. “Ah, não! Não são fetos; são embriões inviáveis”, logo, entre descartar embriões inviáveis e utilizar para pesquisa é dada uma justificativa moral para o seu uso.

A rigor, e posso deixar claro aqui, não estou defendendo ou apresentando aqui minha avaliação do que é certo, ou melhor, nesse tema concreto, mas tentar compreender o que está havendo e enfatizar que o único caminho possível em uma sociedade democrática e laica é o da negociação. Não é uma barganha, é de diálogo entre indivíduos que se aceitam. Não dá para aceitarmos a imposição de um ponto de vista sobre o outro, ainda mais quando a imposição que tenta ser feita tem sua fundamentação na interpretação de escrituras religiosas. O diálogo tem que partir do reconhecimento da legitimidade da posição do outro. Se vou conversar com Eliane e digo: “Ah, não. Tua posição é ilegítima. Você não tem direito de ter essa posição.”, eu não estou dialogando. Estou negando o outro. Estou negando o ponto de vista do outro e daí nada sairá, pois um buscará derrotar o outro. Negociação no campo moral, negociação no campo da ética não pode também ser resolvida como se resolve votação de projeto de lei, com base no voto. Não é voto, é a busca do entendimento que não derrote ninguém. Esse entendimento não será nenhum dos dois extremos. Mas tem que ser algo que aceite o argumento do outro como válido e como algo a ser construído dentro de uma posição que será pactuada, comum.

É importantíssimo nesse ponto, também marcando um pouco posição, que os diretamente interessados na questão sejam reconhecidos e participem dessa negociação. É lamentável a crítica que algumas pessoas andaram fazendo através da imprensa e em manifestos pela internet contra a Prof^a. Mayana Zatz da USP por uma atitude dela que reputo totalmente acertada. O que ela fez, para despertar tantas iras? No processo de negociação da lei de biossegurança ela acompanhou, ou se fez acompanhar, tanto faz, portadores de necessidades físicas especiais (inclusive crianças). Esteve com esses indivíduos e suas famílias mostrando aos parlamentares e para toda a sociedade, exemplos de indivíduos que têm todo o interesse que o desenvolvimento científico neste campo ocorra, por mais que haja uma quase certeza de que não chegará a tempo de salvá-los. Esses indivíduos são pessoas indispensáveis nessa negociação, nesse diálogo. Não adianta fingirmos que não temos os lesionados da vida. A sociedade os esconde com seu preconceito, mas eles existem e, particularmente nesse processo, estiveram lá como legítimos interessados. A sociedade tem que olhar para a carinha do menino com paralisia cerebral, para o olhar do menino que tem uma deficiência grave física e mental e construir sua posição a partir dessa realidade. Não é porque eu não o vejo que ele deixa de existir. É importante, politicamente, que ele esteja presente para que seja reconhecido, para fazer parte. E embora não façam o discurso político com palavras, eles fazem com sua presença. Eles interferiram no processo com suas presenças. E é bom que seja assim. Afinal, nunca é demais lembrarmos-nos do tradicional slogan contra a discriminação dos portadores de deficiência: “*Nothing about us without us*” (Nada sobre nós sem nós).

Células-tronco: A Tecnologia do Sangue do Cordão Umbilical - Algum Conflito Bioético?

Marlene Braz

Pesquisadora em Bioética do Instituto Fernandes Figueira e da Escola Nacional de Saúde Pública/FIOCRUZ

As pesquisas com células-tronco embrionárias ainda estão distantes de darem resultado. Os defensores da pesquisa com células-tronco embrionárias geraram falsas esperanças porque as aplicações médicas são, ainda, promessas conforme declaração de um dos principais especialistas em bioética do Reino Unido, Robert Winston, em entrevista ao jornal "The Guardian". Os bioeticistas do Reino Unido convenceram os parlamentares de que os tratamentos médicos já estavam muito perto de resultados fantásticos no sentido de aprovarem a legislação sobre este tipo de pesquisa, uma das mais liberais do mundo. Segundo ele houve exagero na campanha. Diz o bioeticista: "Quando a decepção vier, o que é possível, podemos esperar um efeito boomerang da parte dos grupos de defesa do direito à vida"

Entretanto, a expectativa é de que em futuro não próximo elas tragam benefícios. Atualmente, o Brasil, tem sido destaque na utilização de células tronco adultas, retiradas da medula óssea do próprio paciente. As experiências com pacientes cardíacos à espera de transplante tem sido animadoras. Também já se está começando sua utilização em alguns casos graves de pacientes que necessitam de transplante de fígado. Há que se aguardar. O papel do médico nessa discussão é o de manter-se atualizado e não passar para a população ou para seus pacientes falsas esperanças.

Rede pública brasileira de bancos de cordão umbilical: Brasilcord

O Ministério da Saúde, em 2004, lançou uma rede pública de bancos de cordão umbilical denominada Brasilcord para atendimento de pacientes que necessitam de células-tronco que aguardam transplantes de medula óssea.

Atualmente o Brasil registra 2.500 indicações anuais para transplante de medula óssea, das quais 1.500, quer dizer, praticamente 2/3, não encontraram um

doador com laços de parentesco e compatibilidade genética. O tempo de identificação, se o Brasilcord funcionar muito bem, vai de seis meses cair para 40 dias se a rede funcionar de forma integrada e única, como em relação ao transplante, por exemplo.

O sangue de cordão umbilical e placentário é uma rica fonte de células-tronco da medula óssea do próprio bebê. Essas células são obtidas e vêm sendo utilizadas em modelos terapêuticos onde é indicado o transplante de medula óssea.

Qual a principal utilização? Uso terapêutico comprovado na reconstituição de células do sangue substituindo a medula óssea nos pacientes que não têm doador definido.

Entrarei agora em algumas questões técnicas que serão essenciais para entendermos todas as questões éticas envolvidas. Em primeiro lugar, como é feita a coleta de sangue? Em quatro etapas: A triagem: as mães que estão dispostas a doar esse cordão umbilical para esse *pool* do Brasilcord passam por uma triagem desde o pré-natal. São excluídas aquelas que apresentarem desordens genéticas; com o histórico de neoplasia; e aquelas que tenham deixado de realizar pelo menos duas consultas no pré-natal. São pessoas bem acompanhadas.

A segunda é a coleta. Passada essa fase da triagem, o sangue do cordão é coletado tanto em partos naturais quanto em cesariana. A coleta é acompanhada por três formulários: um relatório do histórico clínico materno e familiar; um histórico do parto do recém-nascido; um termo de consentimento que regulariza a doação do material. Também é retirada uma amostra do sangue materno para triagem sorológica de doenças como hepatite e AIDS.

Em seguida vem a análise. O material então é acondicionado sob refrigeração, depois passa por uma contagem do número de células e de volume. Se esses volumes forem baixos, a unidade coletada é desprezada. O Brasilcord só armazena se tiver, no mínimo, 75 ml de sangue do cordão umbilical, o que não é comum e nem praxe. Existe cordão umbilical que só tem 25, 30, 40, 50 ml. Então isso já é um fator importantíssimo. Quer dizer, não colheu 75 ml, não armazena aquele cordão. Caso apresente essa boa celularidade, a unidade é processada.

Após o processamento, ocorre a consulta com a mamãe e o bebê. Há uma consulta de 2 a 6 meses após o nascimento para novos exames de sangue e observações do estado geral do bebê, para ver se esse bebê é saudável de fato. Caso tenha ocorrido alguma anormalidade, a unidade de sangue é descartada. Só após esses exames a unidade tem sua tipagem realizada e disponibilizada no registro de doadores. Então, aquele cordão vai entrar no *pool* de doadores.

Não há certeza prévia de que todo o sangue do cordão será armazenado para futura utilização, pois depende desses critérios que eu acabei de falar.

Quais são os procedimentos necessários para doação? Mães com menos de 36 anos cujo bebê venha a nascer com idade gestacional maior de 35 semanas e

peso maior que 2 kg. Então, também já há uma exclusão de determinadas mães e determinados bebês, além do volume do cordão umbilical. Antes do parto, a mãe deverá passar por uma triagem clínica e uma entrevista para colocar-se essa disponibilidade.

Segundo a legislação, entre 60 e 180 dias após o parto a mãe deverá retornar ao banco de sangue para uma nova entrevista e coleta de sangue para a realização de novos exames.

Garantias da qualidade. O sangue do cordão passa por vários testes, é armazenado em tanques de quarentena até a liberação final após o retorno da mãe para essa coleta nova de sangue, como já falei. Isso evita a contaminação por doenças transmissíveis pelo sangue, que são várias, inclusive a malária, além das mais conhecidas como AIDS, hepatite etc.

O número de células-tronco que vem do cordão e da placenta é geralmente insuficiente para transplantar pessoas adultas. Aí já entra uma questão: para quem serve esse sangue do cordão estocado? Crianças e adultos com até 50 kg.

Para adultos uma bolsa de sangue não basta. Então, se houver mais de uma compatível e o número de células for suficiente, é possível realizar o transplante dessas células-tronco. O que se faz no adulto? Pegam vários sangues de cordão coletado e juntam numa bolsa para fazer o transplante. Uma só então, não serve.

Tempo de armazenamento. A mais antiga amostra que existia congelada tinha 15 anos e estava intacta. Outros tipos de células humanas preservadas com sucesso mantêm-se viáveis por mais de 55 anos, inclusive células da medula óssea. Em tese, quando processadas corretamente, elas podem ficar preservadas por décadas. Em tese.

Não se pode doar para o Brasilcord para uso exclusivo da mesma criança, caso ela precise no futuro. O Brasilcord é um banco público e todo paciente que precisar, se houver compatibilidade, poderá usar o material doado.

Por que doar o sangue do cordão umbilical? Ao doar o sangue, pode-se ajudar a salvar a vida das pessoas que ano a ano precisam do transplante e não encontram doador compatível.

O banco de cordão umbilical do INCA (pertencente a REDE Brasilcord) – eu tirei isso do *site* do INCA para, pelas próprias palavras publicadas no site, falar da importância deste banco. Quais são as vantagens? Primeiro, as células-tronco do cordão estão imediatamente disponíveis. Não há necessidade de localizar o doador e submetê-lo à retirada de medula óssea, porque já há um banco lá de quem precisa e dos doadores, já está feito. Existem desvantagens? Sim, mas não para a doadora. A maior desvantagem é a dose de utilização, uma vez que a doação ocorre em uma única coleta, sem possibilidade de nova coleta e o volume é bem restrito. O número de células-tronco pode ser limitado; isso reduz a possibilidade de utilização de pacientes de maior peso geralmente; serve muito bem para pacientes pediátricos.

Bancos Privados de Sangue de cordão umbilical

Guardar o sangue do cordão umbilical para uso do próprio filho não tem respaldo na Medicina. Esta é uma questão que muitos não sabem. A probabilidade de uma pessoa precisar das próprias células durante seus primeiros 20 anos, período que se admite que as células congeladas se mantenham viáveis, é de apenas 1 em 20 mil, pois uma das suas principais utilizações é no tratamento da leucemia. Então, é uma probabilidade pequena para o seu filho vir a necessitar daquele próprio cordão. Por isso é mais interessante que se doe para um *pool* (Rede brasilcord, por exemplo) porque ali certamente haverá compatibilidades maiores e servirá para outras pessoas. Nesses casos, transplante do sangue do cordão do próprio indivíduo é pouco utilizado e o transplante halogênico de terceiros é o mais utilizado na prática.

Outra limitação é que a quantidade de células obtidas de um único cordão pode vir a servir para o tratamento de pacientes com o máximo de 50 kg, como já falei. Por meio do cordão, então, é possível combinar cordões geneticamente compatíveis e tratar pacientes de maior peso.

O cordão umbilical de um filho também não é igual ao do outro. Cada filho é único e a probabilidade de irmãos serem perfeitamente compatíveis é de 1 para 4. Além disso, não é possível prever se uma das crianças e qual delas eventualmente necessitará de um transplante. Você guarda o cordão umbilical para usar na sua própria família; isso não quer dizer que ele poderá ser utilizado.

A coleta e o armazenamento de cada unidade custam em torno de 3 mil reais. A unidade de cordão umbilical vinda de centros internacionais sai por 32 mil dólares. Existem mais ou menos 100 bancos com mais de 130 mil unidades. Esse *pool* que foi feito é justamente para diminuir o custo brasileiro, porque o INCA recorria muito aos bancos de sangue internacionais pela pouca adesão ao programa. Quando entra uma pessoa necessitada de transplante no INCA, se não tem no nosso país, onde seria mais fácil de encontrar compatibilidade, dentro do seu próprio povo, custa ao Estado essa verdadeira fortuna fazer uma captura lá fora.

A legislação brasileira proíbe que o sangue armazenado em bancos privados seja utilizado para outra pessoa que não a própria criança. Isso está na legislação. Em 2006, um banco privado de cordão umbilical recebeu autorização da ANVISA para liberar o uso de cordão no transplante halogênico aparentado – quando é feito entre parentes. O fato é inédito já que, desde que o setor foi regulamentado, em 2004, bancos privados só podem coletar e armazenar cordão umbilical autólogo – para uso da própria pessoa que doou. Então, havia já um entrave e aí houve um ganho na utilização.

O caso levanta polêmica sobre a atuação dos bancos privados e a eficácia de transplantes autólogos. A compatibilidade é garantida, mas o sucesso terapêutico

não. O Hospital Albert Einstein descartou 40% dos cordões para uso autólogo quando entrou para a rede pública. Por que ele teve que tirar 40%, foram quatro mil amostras que jogou fora? Porque estavam fora dos padrões. Porque na realidade, quando um bebê nasce e você quer colocar o cordão umbilical congelado numa clínica privada, a clínica privada vai coletar o sangue do cordão; Se tiver 10 ml, ela vai coletar e congelar. Depois não servirá porque aquilo não é suficiente, nem para a criança. Então, quando o Einstein resolveu entrar no sistema público, teve que jogar fora, um verdadeiro absurdo. Só que as pessoas pagam para ter isso armazenado de forma errada. Até hoje foram feitos 5 transplantes autólogos no mundo e 4 mil halogênicos, para vocês verem a diferença. Do próprio cordão só cinco pessoas foram beneficiadas, enquanto que no *pool* já fizeram quatro mil transplantes de medula; aumentam as chances de encontrar-se um doador num banco público.

Questões éticas envolvidas na captação e congelamento de células-tronco advindas de cordão umbilical

O primeiro ponto a se perceber é a propaganda enganosa das empresas particulares, que vendem ilusões envolvendo o potencial de cura das células-tronco.

Eu troquei o nome das clínicas porque não estou aqui para fazer denúncia pública das firmas, esta informação pode ser lida nos sites das prestadoras deste serviço. Os órgãos responsáveis deveriam entrar no *site*, porque está tudo exposto lá, não é segredo algum. Eu substituí o nome das clínicas pela palavra “Firma”.

Na Firma 1, está escrito no site: “O objetivo da firma é usar todos os recursos disponíveis em tecnologia, conhecimento, procedimento e segurança para que células-tronco conservadas estejam sempre disponíveis e em condições para cumprir sua missão: proteger a vida”.

A propaganda. “As células-tronco também podem ser encontradas na medula óssea. Entretanto,”– eles vendendo o peixe – “as células do cordão apresentam algumas vantagens. Quais são? São células mais jovens; não sofreram os efeitos do tempo, da exposição a vírus, bactérias etc; as células são 100% compatíveis com a própria criança; não correm risco de rejeição; e ainda têm a possibilidade de ser compatíveis “com irmãos e pais”. Nós sabemos que o adulto que pesa mais de 50 kg e que tem 75 ml não será beneficiário, quer dizer, o adulto não será beneficiário quase nunca. Vai precisar de mais cordões, mais células. “Em caso de necessidade, estarão imediatamente disponíveis sem o drama das longas e muitas vezes infrutíferas buscas por doador compatível”. Quer dizer, se você tem o banco público funcionando, em vez de as pessoas pagarem para ter um cordão umbilical numa possibilidade ínfima de ser utilizado pelo seu próprio filho, foi colocado que aumenta a possibilidade de 2, 3 se beneficiarem.

Outro argumento exposto no site da Firma 1: “A coleta da medula é invasiva e exige anestesia geral. Já a do cordão umbilical é simples e indolor”. “Você está diante de uma oportunidade única”, está escrito lá no *site*. “O nascimento é uma possibilidade única de coletar as células do tronco do sangue do cordão umbilical do bebê. A firma traz para o Brasil a mais avançada tecnologia em armazenamento de células-tronco do sangue do cordão. Agora você pode oferecer ao seu filho uma fonte preciosa de vida e o ingresso na medicina do futuro.”

Depoimentos do *site*. Peguei os depoimentos das pessoas que usaram. Está lá: Pessoa X, do Rio Grande do Sul, “Porque é muito difícil o arrependimento depois de pensar que eu não fiz.” Pessoa Y, de São Paulo. ‘ Eles vendem uma coisa que se a pessoa não fizer se sente culpada. Pessoa G “É uma atitude preventiva”, Pessoa H, do Rio de Janeiro: “Imagine armazenar e muitos anos depois não poder usar. Você precisa de confiança e a firma me passou essa confiança”. Esta vai ter problemas.

Pessoa K, de São Paulo: “Eu fui até à firma, conheci as instalações dela, vi os aspectos do trabalho, a retaguarda, a infra-estrutura e os planos de contingência. O banco é muito bem montado, parece até o laboratório da NASA”.

Esses são os leigos, mas há os médicos também. Médico L “Depois de conhecer a firma, não posso indicar outro banco de sangue de cordão aos meus pacientes”. Antes de termos a nossa filha, já sabia que queria armazenar o sangue do cordão, decisão endossada inclusive pelo meu pai e pelo meu avô, ambos médicos.” “Quando tivemos o nosso filho pensamos o que podíamos proporcionar de bem e fizemos a opção pela saúde.”

Há também os artistas, e há até fotografia deles. A artista L, “Hoje em dia tendo essa possibilidade que a Ciência nos oferece, é uma loucura não fazer o congelamento. Com certeza fizemos para o M e faremos para os outros filhos.”

“Escolhemos a Firma porque, ao fazermos uma pesquisa, vimos que é a melhor empresa de congelamento de sangue de cordão umbilical no Brasil.”

Artista B, mãe de gêmeos, clientes da firma desde 23/4/2005: “O futuro da medicina está caminhando para isso. Tratamento utilizando recursos genéticos é algo novo e muito provavelmente não vai demorar a ser adotado em larga escala. Quando decidimos pelo procedimento, pedimos auxílio ao obstetra que fez todos os meus partos. Ele então nos indicou a firma”.

Artista M: “É uma decisão que todos os pais deveriam tomar. Você tem mais respaldo em relação a doenças futuras e prevenções. Por isso durmo e acordo tranquila, pois sei que se meu filho tiver qualquer problema de saúde sei onde e como recorrer”. Jornalistas famosos também aparecem no site : “Decidimos preservar a célula-tronco do fulano, pois quando ele nasceu esse era um novo recurso que a Medicina oferecia para defender a saúde de nosso filho. Tomara que nunca precisemos usá-las e que as células continuem ferradas em seu sono congelado. Talvez possa servir a algum parente. Talvez a Ciência encontre outros caminhos e esse mé-

todo se torne ultrapassado. Hoje considero natural que todos os pais que tenham condições façam a mesma coisa. Congelar as células deveria ser um procedimento tão obrigatório e corriqueiro quanto aplicar as vacinas disponíveis.” Concordo com ele, só que no banco público, não na firma.

A médica V declarou no site: “E no futuro, em vez de fazer substituição de uma articulação por uma prótese, poderemos regenerar a cartilagem com as próprias células do paciente, numa solução sem todos os riscos e inconvenientes que uma cirurgia dessas tem. Além disso, muitas vezes essas lesões acontecem em pacientes jovens, pois fraturas em acidentes, por exemplo, ou não se pode fazer a prótese. Nesse caso a solução possível nos dias de hoje resulta na perda de movimento daquela articulação. Assim, o ideal seria o tratamento de regeneração utilizando as células-tronco retiradas do cordão umbilical e preservadas.”

É uma coisa que ainda está no futuro do futuro do futuro, mas que é vendida já como uma realidade.

Um administrador de empresas diz: “Apesar de esperar nunca precisar usar, seria imperdoável de minha parte ter essa oportunidade e não a usar. Senti-me no dever de dar esse presente para minha filha”.

Outras. “É uma espécie de poupança para a minha filha. É um seguro. Espero nunca usar mas, se for preciso, não quero ter o peso na consciência de não tê-lo feito. É uma oportunidade única imperdível de garantia de um futuro certo de nossos filhos. Essas são as duas coisas que quero dar para minha filha: o sangue do cordão e uma boa educação.”

As perguntas mais freqüentes e as respostas. Você tem lá: Perguntas mais freqüentes. As dúvidas dos consumidores e as respostas que eles dão.

“As células-tronco do meu bebê poderão ser utilizadas para tratar outros membros da família?” – “Sim, desde que seja obtida uma autorização específica da Anvisa para tanto ou, se for o caso, judicial”. A firma está dizendo que, se algum parente precisar, sim, o que alimenta mais a vontade de dar o cordão.

Vejam os absurdos que estão escritos no *site*.

“Que razões levam os pais a coletar o sangue? – A maioria dos pais decide guardar as células-tronco para proteger a saúde dos seus filhos. Se um dia houver necessidade, esse material estará à disposição de imediato”. O negócio é vender o imediato e não SUS. No SUS demora. Essa é a mensagem.

“Algumas famílias também decidem porque acreditam nas possibilidades de tratamento que se vão abrir na Medicina do futuro”. Está lá guardada. Se inventarem lá de transformar algum tecido, vocês já têm para o seu filho o negócio.

“E outras ainda por ter histórico de doença hereditária tratável com células-tronco”. Se alguém tiver algum problema hereditário, tem lá a célula-tronco para tratar.

Quais as doenças potencialmente tratáveis? Você vê que é uma porção. Não lerei todas, mas na realidade a mais utilizada é a leucemia.

De novo, o reforço para dizer: “Do contrário, se você não tiver células em banco privado ou um irmão compatível, uma busca incansável será necessária para encontrar células-tronco compatíveis”.

Firma 2:

Missão. “Estimular a coleta, o processamento, a preservação a baixíssimas temperaturas, garantindo à sua família uma reserva celular estratégica que poderá ser de utilidade durante muitos anos. Prestar esses serviços a custos razoáveis através de um relacionamento ético e responsável com a família. Utilizar equipamentos de última geração e técnicas de procedimento que assegurem o mais completo controle da qualidade.”

“Preço. Valor total à vista. Taxa de serviços descritos e a primeira anuidade de estocagem, R\$ 3.350,00”. Há firmas mais caras. “Valor total para pagamento em 6 parcelas mensais”. Facilidade. “R\$ 558,33 por parcela. Acima de 6 parcelas, mediante acordo com juros de 0,99% ao mês”. “Anuidade da estocagem”. Todo ano tem que pagar R\$ 450,00 para manter o cordão estocado. Vale reiterar que Brasilcord é de graça.

O Conselho Nacional de Ética para Ciências da Vida, em Portugal, foi o único lugar em que vi uma posição em relação a esse problema. Ele fala: “Do ponto de vista ético-jurídico, a técnica é legítima desde que haja o consentimento verdadeiramente informado sobre o procedimento técnico-cirúrgico e os benefícios científicos que, contudo, não são claros”. “Se os pais devidamente informados quiserem comprar esse serviço, podem fazê-lo, mas não devem ser induzidos a gastar um montante significativo numa técnica cujos benefícios não são nada claros do ponto de vista científico”.

Concluindo, os problemas éticos, neste campo, referem-se à propaganda enganosa de alguns laboratórios que não informam de forma adequada a pouca utilidade em se gastar muito dinheiro para preservar poucas células que dificilmente serão utilizadas pela própria criança e, principalmente, pelos parentes, dado o pouco volume de sangue coletado (cerca de 70 ml).

Bioética e Ciência: Os Limites da Manipulação da Vida Humana

Volnei Garrafa

Professor Titular e Coordenador da Cátedra UNESCO de Bioética da Universidade de Brasília

Os avanços alcançados pelo desenvolvimento científico e tecnológico nos campos da biologia, da saúde e da vida, de um modo geral, principalmente nos últimos trinta anos, têm colocado a humanidade frente a situações até pouco tempo inimagináveis. São diárias as notícias provenientes das mais diferentes partes do mundo relatando a utilização de novos métodos investigativos ou de técnicas desconhecidas, a descoberta de medicamentos mais eficazes, o controle de doenças tidas como fora de controle. Se, por um lado, todas estas conquistas trazem na sua esteira renovadas esperanças de melhoria da qualidade de vida para as sociedades humanas, por outro, criam uma série de contradições que necessitam ser analisadas responsabilmente com vistas ao equilíbrio e bem-estar futuro não só da espécie e como da própria sobrevivência do planeta.

Tanto a discussão sobre os “limites” ou o “controle” sobre a manipulação da vida, quanto a defesa de uma ética da responsabilidade e a busca da equidade no tratamento dos sujeitos sociais, são fundamentais para o bem-estar futuro da humanidade, seja na discussão sobre a descoberta e utilização de novas técnicas e medicamentos no campo médico-biológico, seja no controle de alimentos e outros setores relacionados não somente com a saúde de pessoas e populações, mas também com a proteção ambiental e planetária.

Inicialmente, é indispensável fazer um esclarecimento aos iniciados no assunto, sobre o estatuto epistemológico da bioética, uma vez que grande parte daqueles que têm utilizado esta expressão no Brasil, o tem feito de forma errônea. A bioética não chegou pautada em proibições, limites ou vetos; e muito menos na necessidade imperiosa que alguns vêm de que tudo seja regulamentado, codificado, legalizado. Pelo contrário, baseada na multidisciplinaridade, na irreversível secularização dos costumes e na necessidade de respeito ao pluralismo moral constatado nas sociedades modernas, para ela, o que vale é o desejo livre, soberano e consciente dos indivíduos e das sociedades humanas, desde que as decisões não invadam a liberdade e os direitos de outros indivíduos e outras sociedades (1).

A modernidade da bioética está, exatamente, em libertar-se dos paternalismos que se confundem com beneficência. Historicamente, a humanidade vem carregando o peso do maniqueísmo entre o “certo” e o “errado”, entre o “bem” e o “mal”, entre o “justo” e o “injusto”. Para a bioética laica, o que é bem, certo ou justo para uma comunidade, não é bem, certo ou justo para outra, já que suas moralidades (mores: costumes) podem ser diversas. Desta maneira, ao invés de pautar-se

em proibições, vetos, limitações, normatizações ou mesmo em mandamentos, ela atua afirmativamente, positivamente. Para ela, portanto, a essência é a liberdade, porém, com compromisso, com responsabilidade (2).

Atualmente a bioética se apresenta como a procura de um comportamento responsável de parte daquelas pessoas que devem decidir tipos de tratamento, de pesquisa ou de outras formas de intervenção com relação à humanidade...Tendo descartado em nome da objetividade qualquer forma de subjetividade, sentimentos ou mitos, a racionalidade científica não pode - sozinha - estabelecer os fundamentos da bioética...Além da honestidade, do rigor científico ou a procura da verdade - pré-requisitos de uma boa formação científica - a reflexão bioética pressupõe algumas questões humanas que não estão incluídas nos currículos universitários.

No sentido amplo do conceito que se pretende dar à bioética, seus verdadeiros fundamentos somente podem ser encontrados por meio de uma ação multidisciplinar que inclua, além das ciências médicas e biológicas, também a filosofia, o direito, a teologia, a antropologia, a ciência política, a comunicação, a sociologia, a economia. A rapidez já referida dos avanços científicos e tecnológicos, exigiu que as diversas áreas de conhecimento envolvidas com os fenômenos relacionados ao nascimento, vida e morte das pessoas, além das intervenções sobre a natureza, se adequassem à nova realidade.

Dentro desse novo contexto, a filosofia viu-se repentinamente obrigada a caminhar com agilidade compatível à evolução dos conceitos e das descobertas e com as conseqüentes mudanças que passaram a se verificar no cotidiano das pessoas e coletividades. Parâmetros morais secularmente estagnados passaram a ser questionados e transformados, gerando a necessidade do estabelecimento de novos referenciais éticos que, por sua vez, requerem da sociedade, também, ordenamentos jurídicos pertinentes à nova realidade frente à ruptura da gasta polarização entre o bem e o mal, o certo e o errado, o justo e o injusto...

Com relação à vida futura, não deverão ser regras rígidas ou "limites" exatos que estabelecerão até onde poderemos ou deveremos chegar. Para justificar esta posição, vale a pena levar em consideração alguns argumentos de Morin sobre os sistemas dinâmicos complexos. Para ele, o paradigma clássico baseado na suposição de que a complexidade do mundo dos fenômenos devia ser resolvida a partir de princípios simples e leis gerais não é mais suficiente para considerar, por exemplo, a complexidade da partícula subatômica, a realidade cósmica ou os progressos técnicos e científicos da área biológica (3). Enquanto a ciência clássica dissolvia a complexidade aparente dos fenômenos e fixava-se na simplicidade das leis imutáveis da natureza, o pensamento complexo surgiu para enfrentar a complexidade do real, confrontando-se com os paradoxos da ordem e desordem, do singular e do geral. De certa forma, incorpora o acaso e o particular como componentes da análise científica e coloca-se diante do tempo e dos fenômenos.

Segundo Jonas, o tema da "liberdade da ciência" ocupa posição única no contexto da humanidade, não limitada pelo possível conflito com outros direitos (4). Para ele, no entanto, o observador mais atento percebe uma contradição secreta entre as duas metades dessa afirmação, porque a posição especial alcançada no mundo graças à liberdade da ciência significa uma posição exterior de poder e de posse, enquanto a pretensão de incondicionalidade da liberdade de investigar, juntamente com o conhecimento, esteja separada da esfera da ação. Porque, na-

turalmente, toda liberdade tem suas barreiras na responsabilidade, nas leis e nas considerações sociais. De qualquer maneira, sendo útil ou inútil, a liberdade da ciência é um direito supremo em si, inclusive uma obrigação, estando livre de toda e qualquer barreira.

Abordando o tema da “ética para a era tecnológica”, Casals diz que trata-se de atingir o equilíbrio entre o extremo poder da tecnologia e a consciência de cada um, bem como da sociedade em seu conjunto: “Os avanços tecnológicos nos remetem sempre à responsabilidade individual, bem como ao questionamento ético dos envolvidos no debate, especialmente aqueles que protagonizam as tomadas de decisão” (5).

De acordo com o que já foi colocado anteriormente, para as pessoas que defendem o desenvolvimento livre da ciência, embora de forma responsável e participativa, não é fácil conviver pacificamente com expressões que estabeleçam ou signifiquem “limites” para a mesma. O tema, contudo, é de difícil análise e solução. Por isso, enquanto não encontrar uma expressão (ou iluminação moral suficiente...) que se adeque mais às minhas exatas intenções, prefiro utilizar a palavra “limites” entre aspas, procurando, com esse artifício, certamente frágil, expressar minha dificuldade sem abdicar de minhas posições.

Assim sendo, é necessário que se passe a discutir sobre princípios ou referenciais mais amplos que, sem serem quantitativos ou “limítrofes” na sua essência, possam proporcionar contribuições conceituais e também práticas no que se refere ao respeito ao equilíbrio multicultural e ao bem-estar futuro da espécie humana e do próprio planeta na sua integralidade.

Para algumas pessoas, neste momento histórico pelo qual passa a humanidade, existe o perigo de a técnica vir a dominar o mundo, a sociedade, a natureza, sem mediação científica e anulando (ou esquecendo...) os conflitos sociais. As mudanças genéticas possíveis - vegetais, animais e humanas - já alteraram irreversivelmente o curso da história. A história, que no dizer de Lucien Sfez (6), tinha uma narrativa longa, é substituída por pequenas narrativas curtas, fragmentadas. Desmentindo a teoria reacionária e simplista de Francis Fukuyama sobre o “fim da história”, a engenharia genética, as técnicas reprodutivas ou os medicamentos de última geração, entre outros procedimentos científico-tecnológicos, nos devolvem uma nova história.

Trata-se, assim, da superação do esgotamento dos mitos, do envelhecimento irreversível do mundo e das pessoas, e de voltarmos ao fundamental, à essência de nossa vida. Contra o fracasso da história e da precariedade da nossa passagem terrena, somente a ideologia e as decisões humanas têm capacidade para recriar a imagem do eterno retorno e da eterna permanência, da busca da nossa imortalidade quanto espécie, em megaprotesto contra a fragilidade de nossa transitória condição social e humana.

Hans Jonas (7), mais uma vez, foi um dos pensadores do século XX que detectou com mais lucidez a caducidade dos termos em que tradicionalmente se exprimiam os questionamentos dirigidos pela ética ao progresso tecnocientífico: “Continuamos a discutir a técnica do ponto de vista da verdade antropológica, quer na direção dela realizar o verdadeiro sentido do humano, quer, opostamente, no sentido dela constituir a própria negação do ser humano ou da natureza”. Ora, a técnica não pode ser nem eticamente submissa nem histericamente dominadora.

Em outras palavras, as coisas que devemos evitar a todo custo devem ser determinadas por aquelas outras coisas que devemos preservar a todo custo. Uma filosofia da natureza deve articular o “é” cientificamente válido com o “deve” das injunções morais. Entre os grandes problemas práticos da bioética está a dificuldade em trabalhar a relação entre a certeza do que é benéfico e a dúvida sobre os “limites”, sobre o que deve ser controlado e sobre o como isso deva se dar. E é precisamente nesta fronteira insegura, que conta com tão pouca iluminação moral, que, com doses generosas de boa vontade, nos deparamos com a virtude da prudência.

Apesar de alguns críticos radicais (principalmente oriundos do fundamentalismo religioso) considerarem grande parte dos avanços da ciência como “perigosos”, é impossível imaginar a atual estrutura biológica e societária como eterna e imutável. Como disse o rabino Henry Sobel durante o Encontro Internacional sobre Clonagem e Transgênicos promovido pelo Senado brasileiro em 1999: “A natureza é imperfeita, cria imperfeições biológicas nos campos vegetal, animal e humano; é papel da ciência, pois, ‘consertar’ essas imperfeições”. Um dos compromissos da ciência, portanto, é gestar o futuro, antecipando-se a ele por meio de descobertas que venham realmente proporcionar benefícios e segurança à espécie humana. A mutabilidade da sociedade e do mundo é uma certeza; a dúvida reside em estabelecer o “limite” ou “ponto” concreto até onde (e em que momento...) os avanços da ciência devam acontecer.

Procurando sintetizar um pouco do que foi dito até aqui, sente-se a necessidade de, por um lado, que não deixemos de investir no desenvolvimento científico e tecnológico; e, pelo outro que, frente as dúvidas e incertezas, é indispensável que exista um controle prudente sobre estas novidades. A história recente, no entanto, principalmente no que se refere aos campos da pesquisa com seres humanos e do respeito ao equilíbrio ambiental, mostra-nos que a ação humana tem sido, em diversas ocasiões, mais agressiva e degradadora do que construtiva (8). Neste sentido, parece que nos encontramos frente à necessidade de mudanças não somente de alguns antigos paradigmas técnico-científicos, como também dos compromissos e responsabilidades sociais, o que não significa obrigatoriamente a dissolução de certos valores já existentes, mas sua transformação. Devemos avançar de uma ciência eticamente livre para outra eticamente responsável, de uma tecnocracia que domina o homem para uma tecnologia que esteja a serviço da humanidade do próprio homem..., de uma democracia jurídico-formal a uma democracia real que concilie liberdade e justiça (9).

Estas transformações, no entanto, são de difícil execução, pois a resultante moral da modernização não tem conseguido articular a agenda moderna da autonomia com o ideário aristotélico da felicidade, colocando em perigo a própria sobrevivência do planeta no seu conjunto, como já foi dito. As conseqüências da aliança entre ciência, técnica e economia em um contexto de liberalismo político e capitalismo trouxeram progresso, desenvolvimento, riqueza e liberdade política somente em uma parte do mundo, gerando pobreza, subdesenvolvimento e desigualdades nas suas outras 2/3 partes (10). Salvat, mesmo traindo seu desencanto frente às dificuldades presentes, tentou dimensionar o problema entre “a necessidade e a impossibilidade de fundamentar a ética na era da ciência e da técnica” (11). Deste diagnóstico sombrio, nascem preocupações éticas como as de Karl Otto Apel, no

sentido que as morais dependentes da racionalidade estratégico/instrumental, do decisionismo, do irracionalismo subjetivista ou do pragmatismo, se mostram incapazes para fazer frente aos desafios, isto é, para fundamentar as bases de uma macro ética da responsabilidade solidária (12).

Retornando mais uma vez a Jonas (4), vale a pena lembrar a passagem onde ele analisa que a liberdade da pesquisa apoia-se exatamente no fato de que a atividade de investigar, juntamente com o conhecimento, deve estar separada da esfera da ação. Porque, arremata ele, “na hora da ação, naturalmente, toda liberdade tem suas barreiras na responsabilidade, nas leis e nas considerações sociais”. Se a ciência como tal, não pode ser ética ou moralmente qualificada, pode sê-la, no entanto, a utilização que dela se faça, os interesses a que serve e as conseqüências sociais de sua aplicação (13). Está inserido nesta pauta, também, o tema da democratização do acesso a todas as pessoas, indistinta e equanimente, aos benefícios do desenvolvimento científico e tecnológico (às descobertas e invenções). Neste sentido, parece-me indispensável agregar à discussão alguns referências que tangenciam as fronteiras do desenvolvimento, sem obrigatoriamente limitá-lo: além da pluralidade dos valores morais, da responsabilidade e da prudência, já mencionados, é conveniente agregar a equidade e a justiça distributiva dos benefícios, além da participação e do controle social no campo da democracia participativa e dos direitos humanos (14).

Um dos problemas relacionado com toda a questão aqui debatida, não está na utilização ou aplicação de novas tecnologias ou propostas apresentadas, mas no CONTROLE, caso a caso e devidamente contextualizado, de cada uma das novidades. E este controle deve se dar em patamar diferente ao dos planos científicos e tecnológicos: o controle é ético. É conveniente recordar que a ética sobrevive sem a ciência e a técnica; sua existência não depende delas. A ciência e a técnica, no entanto, não podem prescindir da ética, sob pena de transformarem-se em armas desastrosas para ao futuro da humanidade nas mãos de minorias poderosas e/ou mal intencionadas (15).

O “xis” da questão, portanto, está no fato de que dentro de uma escala hipotética de valores vitais para a humanidade, a ética ocupa posição diferenciada em comparação com a pura ciência e a técnica. Nem anterior, nem superior, mas simplesmente diferenciada. Além de sua importância qualitativa no caso, a ética serve como instrumento preventivo e prudencial contra abusos atuais e futuros que venham a trazer lucros abusivos para poucos, em detrimento do alijamento e sofrimento da maioria da sociedade e do próprio desequilíbrio planetário (15).

Referências

1. GARRAFA, V. Bioética e ética profissional: esclarecendo a questão. Medicina - Conselho Federal. 1998, 97, p. 28.
2. GARRAFA, V. Bioética e ciência - até onde avançar sem agredir. In: Costa, S.I.F.; Garrafa, V. & Oselka, G. Iniciação à bioética. Brasília, Conselho Federal de Medicina, 1998, p. 99-110.
3. MORIN, E. Ciência com consciência. Rio de Janeiro, Bertrand Brasil, 1996.

4. JONAS, H. Il principio responsabilità. Un'etica per la civiltà tecnologica. Turim, Einaudi, 1990.
5. CASALS, J.M.E. Una ética para la era tecnológica. Cuadernos del Programa Regional de Bioética (OPS/OMS), 5:65-84, 1997.
6. SFESZ, L. A saúde perfeita - crítica de uma nova utopia. São Paulo, Loyola, 1996.
7. JONAS, H. Ética, medicina e tecnica. Lisboa, Passagens, 1994.
8. GARRAFA, V. & PRADO, M. M. Mudanças da Declaração de Helsinki: fundamentalismo econômico, imperialismo ético e controle social. Cadernos de Saúde Pública, 17(6):1489-96, 2001.
9. KÜNG, H. Projeto de ética mundial: uma moral ecumênica em vista da sobrevivência humana. São Paulo, Ed. Paulinas, 1993, pp. 39-40.
10. SASS, H.M. La bioética: fundamentos y aplicación. In: Organización Panamericana de la Salud. Bioética: temas y perspectivas. Washington, 1991, p. 18-24.
11. SALVAT, P. Karl Otto Apel o la pretensión de fundamentar la ética en tiempos de desencanto (notas sobre la ética del discurso). Persona Soc. 8(1/2): 211-244, 1994.
12. APEL, K.O. Estudios eticos. Barcelona, Alfa, 1986, p. 94.
13. GARRAFA, V. Transgênicos, ética e controle social. O Mundo da Saúde, 23 (5):286-289, 1999.
14. GARRAFA, V. A hora e a vez da bioética. Agroanalysis (FGV), 19 (8) : 33-35, 1999.
15. GARRAFA, V. Bioética e manipulação da vida. In: Novaes, A. (org.). O homem-máquina – a ciência manipula o corpo. São Paulo, Companhia das Letras, pp. 213-225, 2003.

Conhecimento das Informações Genéticas: Benefícios e Riscos Individuais

Marlene Braz

Pesquisadora em Bioética do Instituto Fernandes Figueira e da Escola Nacional de Saúde Pública/FIOCRUZ

“A doença nunca é enobrecedora e, na medida em que o Projeto Genoma Humano for capaz de evitá-la, a vida humana será melhor”.

James Watson

Os cientistas são notoriamente desprovidos de ética se comparados à população em geral. Muitos deles não se interessam em participar desses debates sequer em seu próprio campo de trabalho, a menos que as circunstâncias sociais os empurrem literalmente para a discussão ética. A maioria dos cientistas nunca teve uma formação ética e enfrenta consideráveis dificuldades quando obrigada a expressar seus próprios princípios éticos em relação à sua disciplina.

Robert Edwards

Algumas mutações genéticas são responsáveis pelo aparecimento de uma determinada doença. Outras mutações apenas predis põem o indivíduo a ter uma doença no futuro. Neste último caso, fatores ambientais seriam os responsáveis pela eclosão da doença e é nesse sentido que os geneticistas falam em prevenção. O problema consiste em que não se sabe bem que fatores ambientais, quando e como agem, o que implica em mudanças de hábitos e condutas baseados em critérios de risco, o que em si, já se torna um problema ético.

Existem vários testes genéticos sendo realizados e na tabela na próxima página listamos alguns deles pelo seu impacto:

**Testes Genéticos Pré-sintomáticos para Doenças de Ocorrência Familiar
que se Manifestam Somente na Vida Adulta.***

Marcador	Doença	Penetrância
Expansão CAG em 4p16.3	Huntington	100%
21q21.3	Alzheimer	100%
14q24.3	Alzheimer	100%
STM2 - cr.1	Alzheimer	100%
BRAC1	Câncer de Mama	85%
	Câncer de Ovário	63%
BRAC2	Câncer de mama	40%
	Câncer de mama (homem)	aumentado
APC	Câncer de Cólon	100%
HPC1	Câncer de Próstata	aumentado

* Reproduzido de Llerena Jr. (1999)

Problemas Éticos Relacionados aos Testes Preditivos

Penna e Azevedo (1998), listam alguns problemas éticos a serem considerados quando se propõe a um paciente a realização de testes preditivos:

- a) se seria ético fazer um vaticínio, já que determinadas doenças não têm cura;
- b) se os testes genéticos são confiáveis, já que necessitam de técnicas complexas e cálculos probabilísticos;
- c) as conseqüências físicas e emocionais de saber-se um portador, um paciente virtual;
- d) se a regulamentação e o controle dos laboratórios são suficientes para evitar erros danosos;
- e) se os portadores sadios serão discriminados pelas seguradoras, planos de saúde e empregadores;
- f) a inexistência de verdadeiras balizas para saber os prós e contras dos testes preditivos;

Os testes são usados com as seguintes finalidades:

- confirmar o diagnóstico clínico;
- detectar uma predisposição genética para prevenir seu aparecimento ou ajudar o paciente a preparar seu futuro;

- dar aos pais a opção de interromper a gestação ou iniciar o tratamento o mais cedo possível, através da amniocentece.

Responsabilidades éticas e legais acompanham o avanço do conhecimento genético na prática da medicina, por várias razões, tais como:

- as implicações da informação genética são, simultaneamente, individual e familiar;
- a informação genética é freqüentemente relevante para a doença futura;
- a testagem genética, muitas vezes, identifica doenças para as quais não existem tratamentos efetivos ou medidas preventivas.

A questão do consentimento para a realização dos testes

Obter o consentimento para a testagem genética é particularmente desafiante em vista da complexidade da informação genética, a controversa natureza das opções clínicas como o aborto ou cirurgias profiláticas de eficácia desconhecida, e as implicações sociais e psicológicas da testagem.

Por outro lado, os pacientes têm o direito ao controle de toda informação médica sobre eles mesmos, incluindo a informação genética. A predição ou avaliação do risco inerente a informação genética pode ser valiosa para o planejamento dos cuidados em saúde, mas pode haver discriminação por parte das seguradoras e empregadores, daí a importância da confidencialidade dos resultados.

O consentimento informado e esclarecido é requerido porque traz um risco social considerável em forma de discriminação. O paciente deve pesar os prós e contras, isto é, o benefício do teste *versus* a discriminação ou porque não há cura para a doença virtual.

Outras questões que também devem ser levadas em conta na clínica genética:

- padrão de cuidado que inclua aconselhamento genético para adultos e grávidas esperando passar pela testagem;
- dever de advertir os membros familiares que podem ser de risco.

Em relação ao pré-natal, a paciente deve ser advertida do risco de abortamento espontâneo em função da amniocentece ou o exame de vilosidade coriônica.

Quanto ao dever de advertir outros membros da família, isto só é válido se houver medidas preventivas ou curativas como a polipose adenomatosa. Só se deve advertir a família se três afirmativas podem ser dadas as seguintes perguntas:

- a) O membro da família tem um sério risco de adoecer?
- b) A brecha na confidencialidade está amparada no fato de se poder prevenir ou minimizar o dano?
- c) A brecha na confidencialidade é necessária para prevenir ou minimizar o dano (seja o paciente recusando ou permitindo o uso da informação).

Existem normas e recomendações em relação ao aconselhamento genético pré e pós teste e faz-se necessário a competência profissional para fazer o aconselhamento porque os testes podem levar ao suicídio ou a episódios depressivos.

O aconselhamento pode levar a questão controversa do aborto ou a mudança do estilo de vida. Isto implica que a ética requer o consentimento informado e o suporte necessário para os pacientes que quiserem ser testados. Não podemos esquecer que o teste pode ajudar a planejar o futuro.

Apesar destes cuidados os conselheiros genéticos ou geneticistas não podem prever como a pessoa reagirá a um teste positivo.

Fatores associados ao teste preditivo

Alguns fatores devem ser lembrados quando algum médico solicita o teste genético para seu paciente.

Em primeiro lugar, é bom lembrar que a percepção de risco é variável entre as pessoas e a maneira de comunicar influencia esta percepção, daí a importância de ser um geneticista a solicitar e a aconselhar. É necessário um alto grau de profissionalismo e/ou experiência para o aconselhamento genético porque as estimativas de risco são complexas de serem avaliadas e comunicadas aos pacientes. Os riscos são, em sua maioria, de nível intermediário, mas os únicos tratamentos são drásticos, como a mastectomia bilateral e a ooforectomia (nos casos de mutações para câncer de mama e/ou ovário).

“Para que haja um aconselhamento apropriado é indispensável que o médico tenha conhecimentos suficientes sobre genética. Lamentavelmente, mesmo nos Estados Unidos, a falta de uma compreensão clara e segura sobre o significado dos percentuais de risco está se constituindo em grave problema ético no diálogo entre a maioria dos médicos e seus pacientes”. (Pena e Azevedo, 1998: 141).

Querendo-se ou não, em função da alta prevalência de câncer de mama, a realização de tais testes crescerá mesmo que não informem ou sejam úteis, isto é, o resultado pode ser negativo mesmo que a pessoa pertença a uma família de risco de desenvolver o câncer de mama e/ou ovário, pois podem existir outras mutações não pesquisadas. Entretanto é preciso evitar que pessoas que não possuam história de risco familiar façam tais testes, pois, dificilmente o exame dará algum resultado.

Não se deve esquecer que qualquer dado genético tem impacto sobre a reprodução, ou seja, quando a pessoa sabe ser portador de uma mutação ela entende que seu filho (a) poderá herdar este gene mutado, implicando na possibilidade de não querer ter filhos ou, então se submeter aos testes pré-natais para saber se o embrião também é um portador.

Existe uma falta de clareza nas pessoas sobre a probabilidade e não a certeza de vir a ter uma doença ou, em outras palavras, entre ser portador e ser doente. Esta não discriminação pode dar origem a falsos alarmes ou negações;

Também é importante lembrar a questão que envolve a problemática da prevenção, isto é, se as medidas preventivas, no caso do câncer de mama, como mamografias recorrentes e a ablação das mamas são realmente necessárias.

Deve-se levar em conta, também, os aspectos emocionais envolvidos na testagem. Diz Whittle (1994):

“Reações psicológicas nas pessoas examinadas são comuns: negação e minimização nos portadores, e ‘culpa do sobrevivente’ nos não portadores são amplamente reconhecidos, mas algumas dificuldades específicas podem surgir. Num caso de susceptibilidade a câncer de mama e do ovário, em uma família que estava sendo testada e aconselhada, a condição da consulente principal, já afetada, piorou, por causa da recorrência das metástases. Com isso, a família inteira ficou perturbada e uma mulher que recusara o teste recuou e o solicitou, junto com apoio psicológico. Além disso, outros familiares com risco aumentado de desenvolver tipos de câncer acharam que a decisão de submeterem-se a mastectomia e/ou ovariectomia profiláticas tornou-se menos difícil” (p. 49).

Princípios Éticos Ligados Ao Projeto Genoma Humano

Quando o Projeto Genoma Humano (PGH) foi criado, também foi estabelecido o *Ethical, Social and Legal Issues* (ELSI), um Comitê de Ética com um orçamento de 3% do total destinado ao genoma, que tem como objetivo traçar diretrizes morais a serem seguidas a cada passo das descobertas. Os princípios estabelecidos pelo ELSI são: Respeito à autonomia do paciente, a privacidade das informações, a questão da justiça que garante a proteção de grupos mais vulneráveis da população, a igualdade ao acesso das descobertas e a qualidade dos testes realizados.

No Brasil os princípios são basicamente os mesmos: Privacidade da informação genética; a segurança e eficácia da medicina genética; a justiça no uso destas informações; Autonomia: deve ser preservada a vontade do paciente em se submeter ao teste não podendo este ser imposto e somente realizado após o aconselhamento genético; O resultado é estritamente pessoal e a privacidade deve ser resguardada. O resultado não poderá ser comunicado a nenhuma outra pessoa, nem aos familiares. Exceção a essa privacidade: quando familiares apresentem alto risco genético e após falhar *“todos os esforços para obter a permissão do probando”* (Penna e Azevedo, 1998: 141).

Há que se ter em mente a diferença entre o exame de DNA e um exame laboratorial de rotina. O primeiro é imutável, *“está presente durante toda a vida da pessoa e representa sua programação biológica”* (Penna e Azevedo, 1998: 141). O outro pode mudar e variar de acordo com medicações e dietas, por exemplo.

O princípio da justiça garante proteção aos grupos vulneráveis, como grupos culturais específicos, crianças, deficientes mentais e portadores de distúrbios psiquiátricos.

A igualdade prevê que todos que necessitam poderão ter acesso aos testes, porém, esta é uma missão impossível, dada a deficiência de profissionais capacitados para tal, aos elevados custos dos exames, a demora de que se revestem seus resultados e o número insuficiente de laboratórios para dar conta de toda a demanda.

A qualidade dos testes que poderão ser oferecidos, passando pela sua especificidade e sensibilidade adequados até a qualidade dos laboratórios que deverão contar com uma monitoração profissional e ética. Quanto aos dois últimos princípios, infelizmente, no caso do Brasil, não há acesso aos testes para todos que deles necessitam e nem controle adequado seja dos laboratórios seja do aconselhamento e muito menos preocupações éticas. A propaganda dos laboratórios chega a nossas casas pelo correio.

Considerações Finais

O caráter problemático das intervenções genéticas requer sua submissão a um discurso ético, democrático e universal. Apesar disto há notáveis resistências a uma participação ativa da ética na condução da indagação científica e a aplicação social da genética. Os cientistas advogam que os fins terapêuticos da genética são suficientemente importantes para justificar os esforços e para tolerar efeitos secundários negativos. A genética sendo uma ciência não deve se submeter à reflexão ética, a qual deveria ser postergada quando da aplicação. Entretanto, é bom lembrar que a ciência não é mais pura investigação. Há um entrelaçamento do heurístico com o pragmático. Neste sentido, o único modo sustentável de seguir desenvolvendo esta vertente do saber humano é mediante a presença permanente e notória da análise ética, de tal modo que toda investigação, toda aplicação e toda estratégia no campo da genética estejam acompanhadas de uma assessoria ética oportuna, eficaz, de inspiração plural e democrática.

Referências

- BRAZ, M. Aceitação pragmática, otimismo utópico ou reflexão sistemática ? Nanobiotecnologia, bioética, psicanálise...e os testes preditivos de câncer de mama . Tese de doutoramento. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2001.
- LLERENA JR, J. C., 1999. Dilemas no aconselhamento genético voltado para o câncer de mama familiar. In: *A moralidade dos atos científicos: questões emergentes dos Comitês de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos*, pp. 121-124. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz,
- PENA, S. D. J. & AZEVÊDO, E. S., 1998. O projeto genoma humano e a medicina preditiva: avanços técnicos e dilemas éticos. In: *Iniciação à Bioética*, pp. 139-156. Brasília: Conselho Federal de Medicina.
- WHITTLE, R., 1994-95. *Screening* genético: implicações e perspectivas. *Revista USP*. (24): 43-53.

Debate

Medicamentos para todos?

Sérgio Rego – (*Coordenador CEP da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca*) – Gostaria de fazer uma pergunta a Volnei Garrafa. Todo desenvolvimento tecnológico gera tecnologias bastante caras que nos levam a pensar da necessidade, por questão também de princípios, de pensar essas terapias, para a incorporação destas no SUS. Eu gosto de dar como exemplo a terapia do Glivec para leucemia. É uma terapia bastante cara, como podemos estar pensando nesse balanço necessário de oferta de terapias bastante onerosas e pensando numa questão de justiça sanitária com uma população tão carente de recursos básicos. Pensaríamos então como o Prof. Engelhard de que se o indivíduo puder pagar então tudo bem, se não, fica no básico?

Comentário

Volnei Garrafa (Professor Titular e Coordenador da Cátedra UNESCO de Bioética da Universidade de Brasília)– Sérgio Rego perguntou sobre o uso de Glivec. Eu teria duas respostas para dar. O Glivec realmente está curando leucemia mielóide crônica. Faço parte há alguns anos do Comitê de Bioética do Instituto Nacional do Câncer do Rio. Quando o Glivec surgiu, Sérgio, começavam a baixar lá no INCA liminares judiciais obrigando o hospital a dar Glivec para todos; e o hospital tem dado. Agora, uma dose de Glivec aqui no Brasil custa R\$ 4.400,00 por mês por paciente. Sabe o que a Índia fez, há dois meses? Quebrou a patente; está custando 200 dólares por pessoa/mês na Índia, R\$ 400,00, 10%. A questão de quebra de patente é outra questão ampla. Uma aluna minha, Ana Tapajós, que é da Coordenação Internacional do Ministério da Saúde, que representa o Brasil nesses certames internacionais, fez a dissertação de mestrado dela e está trabalhando no doutorado agora em Bioterrorismo. Mas no de mestrado foi exatamente Análise Bioética do Acordo de Doha, do Acordo Trips. O que foi isso? O ex-ministro da Saúde José Serra, hoje governador de São Paulo, que é um homem inteligente, foi um dos bons ministros da Saúde do Brasil, não votei nele mas respeito muito a sua inteligência, foi convidado a dar conferência de abertura da Assembléia Anual da Organização Mundial de Saúde em Genebra em março de 2001; e o Serra botou o ovo de pé; disse: “Remédio é direito humano. Acesso a medicamento é um direito humano”. Só que você tem que concretar essas coisas. E como o Brasil concretou?

Em novembro daquele ano, o Brasil, através do Ministério das Relações Exteriores - a Ana Tapajós, minha aluna que estava lá-, levou essa questão para a reunião anual da Organização Mundial do Comércio; o Brasil fez a seguinte proposta: que medicamentos que envolvam risco de vida para contingente significativo de pessoas é ético o país quebrar a patente. Até hoje o Brasil não teve a coragem, infelizmente, de quebrar nenhuma patente. Nós pressionamos com essa legislação do Acordo de Doha e conseguimos baixas substanciais, principalmente em anti-retrovirais.

Vamos pegar o exemplo dos Estados Unidos de novo. Depois daquele incidente das Torres Gêmeas, vocês lembram que nos Estados Unidos houve aquela história toda de uma epidemia de Antrax em todo o país, que eram os árabes, que era o Osama Bin Laden que estava escondido por lá. Não era. Depois que aquilo saiu da mídia, era um maluco um norte-americano, estadunidense da CIA, que conseguiu pegar a bactéria do Antrax, colocou numas cartas. Morreram dois estadunidenses com Antrax naquela ocasião. Os Estados Unidos ameaçaram a Bayer da Alemanha de quebra de patente da ciprofloxacina, o Cipro, que é o medicamento eletivo para o Antrax. E a Bayer - isto quem me disse foi o gerente geral da Bayer para a América Latina num debate que fiz com ele em Bogotá, na Colômbia, há três anos - teve que baixar de 120 para 38 o preço, senão, os Estados Unidos quebravam. Esses Estados Unidos que é o país que não assina o Tratado da Biodiversidade, que tem 3% da população do mundo e polui o mundo com mais de 19% da emissão de gases nocivos, esse país que protege dois cidadãos mortos pelo Antrax não se importa que milhões de negros africanos ou latino-americanos pobres morram com o vírus HIV, porque eles são contra qualquer discussão de quebra de patente. São dois pesos e duas medidas. Esses são os países que pregam ética e querem exportar ética para nós.

Sérgio, sob o ponto de vista bem prático: Quebra patente ou não? No grupo que eu coordeno em Brasília, estamos criando mestrado e doutorado em Bioética, encaminhando para a CAPES, vai ser o primeiro mestrado e doutorado em Bioética laico do Brasil. Defendemos uma linha da ética, da filosofia escocesa e inglesa que é utilitarista e consequencialista. Frente à escassez de recursos, você tem que privilegiar o maior número de pessoas pelo maior espaço de tempo possível, trazendo as melhores conseqüências. É balela essa história que o orçamento vai dar para todos, não dá. O político diz: "Deixem conosco. Povo, tenham confiança em nós porque vamos distribuir equitativamente". Quando deixar na mão do político, os mais vulneráveis vão ficar sem assistência. Então, tem que haver uma norma de referência. Você me diz: "Tenho R\$ 5 milhões, sou secretário de Saúde do município de 10 mil habitantes e tenho o Programa de Aleitamento Materno, saneamento básico, e tenho 4 dialisados renais". Os dialisados renais nessa teoria vão ficar sem tratamento. É a ética glacial. Mas você vai beneficiar o maior número de pessoas pelo maior espaço de tempo possível, trazendo as melhores conseqüências. Vejam que a ética é frágil. Chama-se ética minimalista. Mas é melhor do que nada.

Nanotecnologia e ética

Paulo Roberto Martins – (Instituto de Pesquisas Tecnológicas de São Paulo)
Minha pergunta ao Prof. Volnei é se você já fez alguma reflexão no campo da nanotecnologia e da ética.

Comentário

Volnei Garrafa – Paulo, infelizmente não. A UNESCO fez uma reunião aqui no Rio de Janeiro, há três anos, onde pela primeira vez foi feita, pela COMEST, a Comissão de Ética em Ciência e Tecnologia da UNESCO, uma discussão sobre o aprofundamento das questões da nanotecnologia. Estão começando. Então já vêm aqueles medos de invisibilidade. Acho, como a defesa que fiz aqui, que a ciência tem que ser livre, tem que ir adiante, com cuidado, com prudência, mas não pode deixar de avançar acho que nos próximos anos esse será um dos campos mais magníficos para trabalhar o tema da ética, porque ele é um campo também de avanços inevitáveis. Para vocês é um mundo maravilhoso e para a ética será mais um campo difícil, mas que tem que caminhar junto. Começam a surgir as primeiras reflexões em revistas como *Journal Medical Ethics*, mas são pequenas coisas. Está começando a haver reflexões nesse sentido. Está muito novo ainda. Eu pessoalmente não tenho reflexão sobre esse tema, infelizmente. Mas certamente, daqui para frente, teremos que começar a dedicar-nos a isso porque começarão a chegar as demandas, os alunos e nós teremos que saber um pouco disso.

Injustiças com os sujeitos de pesquisa

Clarice – Sou Clarice, da PUC do Rio Grande do Sul. Um comentário que eu queria fazer só, porque foi chocante aquele exemplo do uso de placebo em pacientes hipertensos. Uma situação que ainda é grave, eu acho, é perceber que essas pessoas que são usadas como sujeitos de pesquisas nesses ensaios raramente poderão comprar esse remédio que está sendo testado. É este o comentário que eu quis fazer, porque essas pessoas que fazem parte de populações atendidas pelo SUS nunca terão suporte financeiro para fazer uso dessas medicações mais refinadas.

Comentário

Volnei Garrafa – Esse caso foi um dos relatados por um jornalista chamado Solano Nascimento, seu conterrâneo de Uruguaiana, que ganhou prêmio de jornalismo científico de 100 anos da OPAS. Eu fui membro da CONEP durante seis anos

e passei para ele a maioria dos casos. Como não sou maçom, acho que não tem que ter segredos. Acho que a história e a realidade têm que ser transparentes. Então dei um monte de casos e o Solano foi atrás. Ele fez essa matéria para a revista Época e a revista não teve coragem de publicar; porque tinha um ensaio que o Exército brasileiro estava fazendo em convênio com as Forças Armadas dos Estados Unidos para uma pomada nova para tratamento tópico de úlceras da leishmaniose na Amazônia. Os Estados Unidos ficaram muito preocupados com isso aí por causa da guerra do Vietnam. E usam placebo com os soldados brasileiros. Iam botar 500 soldados brasileiros em manobras na selva na época endêmica do mosquito. Mas essa aí não foi à frente. Então o Solano Nascimento foi atrás desses caras. E os caras ficaram muito chocados porque realmente o caso foi aprovado pelo Comitê, o Comitê não foi punido. A CONEP não tem culpa disso aí porque esse caso não veio para a CONEP. Foi um caso que ficou lá, mas o pesquisador manda o trabalho para a Revista Brasileira de Cardiologia que tem um conselho editorial, que é indexada. Culturalmente essas coisas passam. Vejam, nós avançamos bastante no Brasil. De 96 para cá, o controle da ética em pesquisa com seres humanos está muito melhor. Acho que estamos muito distantes de onde saímos, mas temos muito ainda a avançar. Eu coordeno o Comitê de Ética em Pesquisa na minha faculdade, a UnB, temos dois: o meu é da Faculdade Ciência da Saúde; e a Unicamp ganhou uma licitação do DECIT pelo CNPq e vai fazer a primeira avaliação dos comitês de ética em pesquisa no Brasil. Isso é fundamental. Desses 500, acho que há uns 200 que não servem para nada, têm que fechar. Há 100 que são muito bons, que conhecemos, e uns 200 que têm que ser re-treinados. Mas tem que ser revisto, avaliar. Mas o sistema brasileiro é um sistema muito interessante, é uma referência internacional. Nós já avançamos, mas essas coisas escapam ainda, infelizmente.



PARTE IV

REGULAMENTAÇÃO DAS
NOVAS TECNOLOGIAS

Regulamentação das Pesquisas com células-tronco no Brasil

Maria Claudia Crespo Brauner

Professora de Biodireito da Universidade de Caxias do Sul (UCS)

Esta apresentação propõe a discussão sobre os aspectos jurídicos que envolvem a denominada Lei de Biossegurança, que trouxe a aprovação para o Brasil das pesquisas com células-tronco embrionárias. A mencionada Lei trouxe para a legalidade a possibilidade da realização de pesquisa e terapias com células-tronco, mas ela acompanha-se de toda a polêmica que envolve o tema.

A Lei 11.105, de 24 de março de 2005 veio para tratar dos organismos geneticamente modificados, a Lei dos OGM, mas em seu bojo, no artigo 5º, justamente, encontra-se a aprovação das pesquisas e terapias com células derivadas de embriões humanos. Assim, seguindo a lei em vigor, a posição que o Brasil adotou é favorável à pesquisa com células-tronco embrionárias.

Para as pessoas que acompanhavam a discussão internacional e mesmo nacional do tema, sobre a possibilidade ou não de legalizar-se esse tipo de pesquisa, a rápida solução legislativa dada à questão no país causou grande surpresa. A forma como o debate legislativo evoluiu neste tema foi bastante surpreendente para a sociedade.

Dentre alguns motivos pode-se referir, primeiramente, o fato da permissão às referidas pesquisas estar incluída na Lei que se denomina Lei de Biossegurança e que pareceria ter uma aplicação muito mais restrita à questão dos organismos geneticamente modificados, OGMs. De fato, isso é percebido no artigo primeiro da lei que define que “tem por objetivo estabelecer normas de segurança e mecanismos de fiscalização sobre a construção, o cultivo, a produção, a manipulação, o transporte, a transferência, a importação, a exportação, o armazenamento, a pesquisa, a comercialização, o consumo, a liberação no meio ambiente e o descarte de organismos geneticamente modificados e seus derivados. “Consoante o dispositivo mencionado, a lei apresenta as diretrizes para o estímulo ao avanço científico na área da biossegurança e biotecnologia, a proteção à vida e à saúde humana, animal e vegetal, bem como a observância ao princípio da precaução no que se refere à proteção ao meio ambiente. Compreende-se, portanto, muitas das críticas que foram endereçadas à inclusão na lei, das pesquisas com células-tronco embrionárias.

Entretanto, o decreto que regulamentou a referida Lei, o Decreto 5.591, de 22 de novembro de 2005, vai por sua vez tratar de maneira mais minuciosa das con-

dições segundo as quais as pesquisas com células-tronco embrionárias podem ser realizadas no Brasil.

A partir da regulamentação pelo referido decreto seguirão outros instrumentos que vão detalhar as competências e procedimentos para a realização destas pesquisas. Serão tratadas mais adiante outros instrumentos normativos como uma portaria do Ministério da Saúde, a Portaria 2.526, de 21 de dezembro de 2005, que trata dos aspectos dos embriões, e uma resolução da ANVISA, a Resolução da Diretoria Colegiada número 33, de 17 de fevereiro de 2006, que criará os critérios para a criação de bancos de células e tecidos germinativos.

Para conhecer melhor a legislação e suas repercussões, serão destacados alguns comentários e análises preliminares sobre a forma como se deu a regulamentação das pesquisas com células-tronco embrionárias no Brasil.

O artigo 5º, da Lei em análise, autoriza expressamente a pesquisa e a terapia com células-tronco embrionárias obtidas de embriões produzidos por fertilização *in vitro* e não utilizados no respectivo procedimento, atendidas as condições de que sejam embriões inviáveis e que estejam congelados há três anos ou mais da data da publicação da Lei, ou, se já congelados na data da publicação da Lei, depois de completarem 3 anos contados a partir da data de congelamento.

É claro que essa previsão e as condições estabelecidas suscitaram amplo debate sobre definições. De fato, autoriza-se a pesquisa com células-tronco embrionárias, mas condiciona-se essa pesquisa a critérios rígidos. O âmbito das pesquisas está circunscrito aos embriões produzidos por fertilização *in vitro*, derivados dos procedimentos da reprodução humana assistida, e que podem ser identificados. Entretanto, no segundo momento, se refere aos embriões inviáveis, mas qual o conceito de embriões inviáveis ou, como determinar se houve o congelamento de embriões a partir dos procedimentos de reprodução assistida pelo prazo de três anos ou mais da data da promulgação da lei?

A Lei não dispôs sobre a forma de identificação desses embriões e nem poderia fazê-lo, necessitando-se futuramente regulamentar as práticas de reprodução assistida e criar um sistema de identificação dos embriões congelados. Entretanto, encontramos na Lei a permissão às referidas pesquisas, lançando a necessidade de formulação de outros instrumentos normativos para viabilizar tais práticas.

A partir daí percebe-se que a preocupação da Lei foi de autorizar as pesquisas com embriões e a inquietação maior passou a ser de ocupar-se dos aspectos éticos que a circundam tal possibilidade. A pergunta consiste em definir como e sob que condições as pesquisas com células-tronco embrionárias podem ser praticadas no país?

O artigo 5º, parágrafo 2º da Lei traz a necessidade de que os projetos que envolvam pesquisa com células-tronco embrionárias sejam submetidos e aprovados pelos comitês de ética em pesquisa das instituições em que tais pesquisas serão realizadas. Nesse momento, vai-se perceber a necessidade e a importância da intervenção dos comitês de ética em pesquisa que, pela Resolução 196/96 do Conselho

Nacional de Saúde, são responsáveis pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. Outras resoluções elaboradas pelo Conselho Nacional de Saúde, como a Resolução 303/2000, também definem que toda intervenção com reprodução humana assistida, anti-concepção, manipulação de gametas, de pré-embriões, embriões, feto e Medicina fetal deve passar pela avaliação ética dos Comitês de Ética em Pesquisa antes que seja autorizada para ser realizada nas instituições.

A Lei apresenta, também, uma parte de vedações. As proibições que estão na Lei definem claramente uma tendência encontrada em várias legislações estrangeiras. A comercialização do material biológico está proibida no art. 3º. Veda-se, portanto, a comercialização de material biológico oriundo desses procedimentos. E faz-se uma analogia, referindo a Lei dos Transplantes, 9.434/97, que proíbe a compra e a venda de tecidos, órgãos ou partes do corpo humano, inclusive com pena de 3 a 8 anos de reclusão e multa. Aqui vê-se a preocupação clara da Lei em proibir a comercialização do material genético, de embriões humanos, como sendo uma preocupação constante: evitar a produção e a comercialização de embriões humanos para a pesquisa.

É possível perceber, também, no artigo 24, as disposições que punem determinados atos: utilizar embrião em desacordo com o que dispõe o art. 5º dessa Lei; praticar engenharia genética em célula germinal humana e zigoto ou embrião humano; realizar clonagem humana. Todas essas intervenções estão proibidas pela Lei. Essa disposição afasta a preocupação que temos com relação à clonagem e, à engenharia genética. Só serão permitidas a pesquisa e a futura terapia a partir da utilização do material provindo das células-tronco embrionárias.

Também cabe destacar que esta solução é uma tendência bastante comum dos países que legislaram sobre esse tema, notadamente países europeus. É o caminho que vem se afirmando, que define a proibição da clonagem, especialmente a reprodutiva, aquela que visa à produção de um novo ser humano; entretanto alguns países autorizam a clonagem terapêutica, que seria aquela possibilidade da utilização das técnicas de clonagem para fins terapêuticos, não com fins reprodutivos.

Todavia a Lei brasileira não faz distinção à proibição da clonagem terapêutica ou reprodutiva, ela veta a clonagem simplesmente, o que leva a pensar que é afastada toda e qualquer técnica que possibilite a clonagem.

O decreto elaborado para regulamentar a Lei de Biossegurança ocupa-se de maneira dedicada das questões relacionadas à pesquisa com células-tronco embrionárias. Portanto, esse Decreto 5.591, de 22 de novembro de 2005, que é muito recente traz, no art. 3º, incisos 9º ao 15º, as definições que reputavam-se como ausentes na Lei de Biossegurança. Principalmente trata de definições quanto ao que seria a fertilização *in vitro* e, essencialmente dispõe sobre o conceito de embriões inviáveis e de embriões congelados disponíveis. Igualmente, refere o conceito de genitores, dispondo da necessidade de haver o consentimento dos genitores para a doação de embriões para a pesquisa.

Houve uma discussão em como definir a expressão genitores, sendo que algumas técnicas de reprodução assistida – heterólogas – se recorrem de doadores de esperma ou de óvulos, que devem ter o anonimato assegurado, o que torna difícil, se não impossível, identificar a origem. Já que genitor, num conceito tradicional, seria a pessoa que contribui com o gene. Assim, no caso de doadores, seria melhor vincular a noção de genitor ao homem ou à mulher que buscou (buscaram) a formação dos embriões em vias de realização de procedimento de reprodução assistida, cabendo a este(s) dispor(em) sobre o destino dos embriões excedentes ou supra-numerários.

Percebe-se que a finalidade do decreto é antes de tudo de dar condições para viabilizar e operacionalizar a possibilidade de os cientistas brasileiros trabalharem com essas células, oportunizar a pesquisa e a respectiva obtenção das linhagens de células embrionárias no Brasil.

O decreto orienta o caminho a ser respeitado para que se promova a pesquisa científica com a cautela e a prudência necessárias em uma área tão instigante e delicada quanto é a pesquisa com embriões humanos.

Há que se destacar que o país não possui até hoje lei regulando a prática da reprodução assistida, embora, não faltem projetos de lei sobre o tema. Por outro lado, existem inúmeras clínicas que atuam no país, em torno de 50 clínicas. Até agora elas não estavam submetidas a qualquer fiscalização ou a obrigação de informar o número de embriões que possuem em seus estabelecimentos, nem a data de congelamento ou as condições dos mesmos. Ou seja, todo material biológico: óvulos, esperma e embriões que estão nas clínicas de reprodução assistida não vinham sendo controlados, não havendo fiscalização na atuação dessas clínicas.

Essa situação representa uma dificuldade concreta para identificar quais seriam os embriões que atenderiam aos requisitos da Lei; ou seja, aquela questão dos 3 anos da data do congelamento antes da edição da Lei ou após. Percebe-se a dificuldade e a impossibilidade de ir em frente com as pesquisas. O decreto faz referência ao que são embriões inviáveis, das condições observadas a partir de diagnósticos; que serão verificadas por técnicos que vão definir a inviabilidade do embrião. Quanto aos embriões disponíveis, é mais fácil definir que seriam aqueles doados pelos genitores ou, pelos detentores do material genético que deu origem ao embrião.

Avançando na tentativa de operacionalizar a aplicação da lei o art. 64 do decreto estabelece a competência do Ministério da Saúde para o levantamento e o cadastro do número de embriões existentes nas clínicas de reprodução humana assistida. Portanto, caberá ao Ministério da Saúde organizar o levantamento dos embriões crio-preservedos existentes nas referidas clínicas.

Já o art. 65 do decreto estabelece a competência da Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, para os procedimentos que envolvam todo o acompanhamento, desde a coleta, todo o processamento, a manipulação, a conservação dos embriões humanos. Portanto, compete à Anvisa a grande responsabilidade de im-

plementar a parte de fiscalização e acompanhamento das atividades referidas e de fornecer informações para que os pesquisadores, com seus projetos aprovados, possam ter condições de passar à etapa de pesquisa com os embriões que preenchem os requisitos da lei e do decreto.

O art. 66 refere a necessidade do consentimento dos genitores sobre os embriões que seriam doados para a pesquisa científica. Nesse caso, o decreto requer a necessidade de apresentação de um termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelo casal; onde ficará expressa a vontade de doá-lo para a pesquisa.

O art. 67 traz, igualmente, a necessidade de que todas as pesquisas envolvendo células-tronco estejam submetidas às diretrizes do Ministério da Saúde para avaliação de novas tecnologias. Fato que sujeita o pesquisador a maiores exigências de transparência e rigor científico.

A análise das disposições acima comentadas demonstra que o decreto além de tentar viabilizar a realização das pesquisas com células-tronco embrionárias objetiva sanar as lacunas para possibilitar que as pesquisas sejam futuramente iniciadas.

Trata-se de compreender alguns conceitos técnicos, mas que podem ser objeto de discussões. Por exemplo, a definição de embriões inviáveis: que seriam todos aqueles com alterações morfogenéticas comprovadas por diagnóstico pré-implantacional, conforme normas específicas estabelecidas pelo Ministério da Saúde; que tiveram o seu desenvolvimento interrompido por ausência espontânea de clivagem após período superior a 24 horas, a partir da fertilização *in vitro*, ou com alterações morfológicas que comprometam o pleno desenvolvimento do embrião. Vejam que aqui temos várias situações que são definições técnicas – identificadas por geneticistas e especialistas em reprodução humana assistida.

Em resumo, o embrião inviável seria aquele que não seria bom para a utilização na reprodução assistida, que não produziria uma gravidez e o nascimento de uma criança com vida.

A definição do diagnóstico pré-implantacional também é destacada de modo que envolveria as técnicas que avaliam a possibilidade da ocorrência de doenças genéticas direcionadas pela história clínica dos indivíduos cujos gametos originaram o embrião. Aqui também encontramos a expressão 'diversas técnicas', porque essas técnicas podem ser otimizadas, novas técnicas podem surgir para identificar a ocorrência de doenças genéticas. Nas clínicas de reprodução assistida se procede à seleção de embriões, separando-se aqueles que são portadores de doenças genéticas e que não seriam utilizados para finalidades reprodutivas.

Além das penas, como já referido, a Lei de Biossegurança traz, igualmente, sanções de responsabilidade civil e administrativa, para demonstrar o rigor que será aplicado caso as pesquisas rumem por caminhos que não aquele exclusivamente autorizado na Lei. Além das penas, os responsáveis pelos danos ao meio ambiente ou a terceiros responderão solidariamente com indenização e reparação

integral, independentemente da existência de culpa. Nesse decreto, há uma longa lista de sanções administrativas.

Percebe-se que a legislação brasileira, mesmo com as diversas críticas que foram endereçadas à Lei de Biossegurança, notadamente por juristas que alertaram que a lei não poderia mesclar embriões humanos com organismos geneticamente modificados – OGM's, adotou um caminho preciso e coerente.

Em que pesem as críticas à falta de maior rigor legislativo pode-se pensar que a opção foi a de superar as dificuldades inerentes à aprovação de projetos de lei que têm interesse social relevante, embora tratem de temas polêmicos. Aqui se pode afirmar categoricamente que, se houvesse um projeto de lei que se destinasse exclusivamente à aprovação das pesquisas com células-tronco embrionárias, até o presente momento, ele não teria sido aprovado, por ampla pressão de setores conservadores de nosso país.

Pode-se concluir que houve uma grande movimentação dos parlamentares para chegarem a um consenso, levando à possibilidade de inserir, numa lei que se destinava aos OGM's, a questão da pesquisa com células-tronco embrionárias pela grande pressão social exercida. Esse fato deu-se devido à própria mobilização de movimentos que defendem pessoas portadoras de deficiências físicas e de diversas patologias, pela defesa da liberdade científica, sustentando uma ciência comprometida com a saúde humana, com suporte ético, e que pudesse autorizar no país, as pesquisas com células-tronco embrionárias.

Portanto, até o momento lidamos com uma situação definida – a aprovação da Lei e sua entrada em vigor – o decreto que a regulamentou tenta possibilitar que as pesquisas possam ser realizadas seguindo os melhores padrões de conduta e transparência.

E, pela competência atribuída ao Ministério da Saúde, a futura preparação de um cadastro de embriões criopreservados, e a formação de um Banco de células e tecidos germinativos (BCTG), fornecerá condições para que sejam acompanhados os procedimentos realizados nas clínicas de reprodução assistida. Embora esse processo devesse ter começado antes, significa que haverá um controle social maior, por meio de fiscalização da forma de atuação dos especialistas na área de reprodução humana.

A transparência e a fiscalização vão contribuir enormemente à informação da população que se utiliza de tecnologias reprodutivas, alertando sobre a produção de embriões, seu congelamento e destino que poderá ser-lhes atribuído. Evitar a situação atual de não se saber quantos embriões existem congelados, em que condições estão e se, porventura, as pessoas estariam dispostas a doá-los à pesquisa. Isso traz, sem dúvida, um debate que movimentará o cenário nacional na medida em que as pesquisas já foram aprovadas; há um financiamento público, o Ministério da Saúde e o Ministério da Ciência e Tecnologia investiram prioritariamente nas pesquisas com células-tronco adultas e, também embrionárias.

A experiência leva-nos a crer – tendo uma visão otimista – que a partir de agora foram criadas as condições para que se tenha meios de conhecer e padronizar a

prática da reprodução humana assistida no Brasil. Mesmo assim, propugna-se pela aprovação de uma lei sobre o tema, que seria uma maneira de criar uma política clara e responsável dessas práticas e de possibilitar que as pesquisas possam aprimorar os resultados destes procedimentos e garantir a saúde dos envolvidos.

Pode-se considerar que, tanto o decreto quanto a portaria do Ministério da Saúde, como a Resolução editada pela Anvisa, que foram acima comentadas, por constituírem instrumentos aprovados recentemente ainda carecem de maior compreensão e tempo para efetivação.

Mas o que se pode extrair da experiência brasileira nessa área é que o país adotou uma posição ao mesmo tempo corajosa e prudente. Corajosa pelo fato de, sendo um país em que existe a influência marcante de concepções filosóficas e religiosas, optar pela aprovação de uma lei que autoriza a pesquisa com células-tronco embrionárias. Esse fato por si só é bastante surpreendente haja vista o comprometimento de muitos políticos com grupos religiosos. Prudente a iniciativa brasileira, pois, se antecedeu à prática alheia e clandestina que poderia gerar um mercado de embriões e sua produção para a pesquisa, criando condições e transparência para a efetivação das pesquisas. A legislação objetivou enunciar o compromisso claro entre a liberdade científica, o interesse na formulação de novas terapias e a responsabilidade ética na ciência.

O fato de haver o financiamento público para as pesquisas assegurará a possibilidade do retorno à sociedade brasileira dos resultados terapêuticos que já se apresentam com altamente promissores. A vastíssima divulgação da mídia serviu para sensibilizar a opinião pública mesmo que se possa reconhecer certo exagero na expectativa de que os resultados possam ser obtidos com rapidez e eficácia. Talvez a esperança de novas possibilidades terapêuticas possa ter apressado o encaminhamento que foi dado à matéria, mas há que se reconhecer que esse momento foi bastante elucidativo do interesse e da aceitação que a nova ciência tem recebido da sociedade em geral.

O tempo dirá se as esperanças promissoras se concretizarão e se os conhecimentos obtidos a partir do estudo das células-tronco embrionárias servirão para o tratamento de patologias graves. De toda forma só há possibilidade de sabê-lo se as pesquisas forem autorizadas e se houver um rigoroso acompanhamento ético nos procedimentos e, com o financiamento público nas pesquisas, haverá o propósito de que todos possam se beneficiar dos tratamentos futuros.

Observando a tendência de inúmeros países, especialmente dos que fazem parte da União Européia, percebe-se que a posição brasileira está muito próxima da maioria dessas legislações na medida em que, autoriza tais pesquisas, mas as submete a um enquadramento preciso, que coíbe a produção de embriões, sua comercialização, ou utilização de técnicas que envolvam engenharia genética. Até o momento esses parecem ser marcos seguros para se dar início a essa aventura na busca do conhecimento e de novas terapias.

Haverá a preocupação com a transparência das atividades de pesquisas envolvendo células-tronco embrionárias que levará ao constante aprimoramento na divulgação e formulação de resultados. Esse fato não exclui o debate entre os diversos setores, que continuará existindo sobre a polêmica ética que plana em torno da utilização de embriões na pesquisa.

As posições dos extremos, que defendem a proibição das pesquisas ou, sua completa liberalização, permanecem inconciliáveis. Seria impossível contentar a visões tão diferentes, entretanto, a solução operativa para atender a necessidade de maior consenso, respeitando os argumentos de todos os setores, mas evitando o imobilismo seria esta que vem sendo adotada por diversos países, inclusive o Brasil.

Para o jurista, sabe-se que o estatuto jurídico do embrião constitui uma das questões de maior debate e dificuldade de definição. A partir de que instante a vida humana merece proteção e, ainda que proteção atribuir a cada fase de desenvolvimento dessa vida? O tema é tão controvertido que muitos países optaram por não defini-lo, assim como a legislação brasileira não deixa claro até onde se estende a proteção ao nascituro, ou não define quais são os direitos do embrião. E isso ocorre pelo fato de que a definição do estatuto do nascituro repercutiria em outras questões que não somente as pesquisas com embriões, trazendo consigo a questão da interrupção da gravidez, que é prática permitida expressamente em diversas legislações e aceita pela sociedade de diversos países.

Os comentários ora apresentados tiveram por objetivo de relatar de maneira breve os principais aspectos envolvendo a aprovação e a regulamentação das pesquisas com células-tronco no Brasil. Foi possível perceber que a aprovação do Decreto 5.591, de 22 de novembro de 2005, da Portaria 2.526, de 21 de dezembro de 2005, do Ministério da Saúde, e da Resolução da Diretoria Colegiada número 33, de 17 de fevereiro de 2006 da Anvisa, demonstram a opção transparente do governo em investir e organizar as pesquisas na área da genética no país.

Muitos serão ainda os questionamentos, levando-se em consideração que a lei não soluciona todos os impasses, mas demonstra a preocupação do Estado brasileiro em estimular a pesquisa nessa área a partir de uma visão de compromisso. Ela afasta a posição dos extremos, uma posição proibitiva, que seria conservadora; e impediria ao país de responder aos desafios da saúde e de desenvolvimento biotecnológico e, por outro lado, afasta uma posição liberal que entrega às grandes empresas privadas o desenvolvimento dessas pesquisas, trazendo esse investimento para o público, de modo pioneiro e inovador.

De todo modo, mesmo que do ponto de vista jurídico as soluções pareçam estar bem encaminhadas no país, é possível afirmar que o debate sobre as pesquisas com células-tronco embrionárias continuará intenso e acalorado, demonstrando que o pluralismo ético constituirá uma tensão permanente e necessária para que as pessoas possam conviver em sociedades laicas, pluralistas e democráticas.

Controlar a ciência no Estado Democrático de Direito

Sueli Gandolfi Dallari

*Coordenadora Científica do Núcleo de Pesquisas em Direito Sanitário
da Universidade de São Paulo*

No século vinte e um, compreender qual é o papel do direito no controle da ciência implica, primeiro, perceber que Lei e Direito não são necessariamente as mesmas coisas, não dizem exatamente a mesma coisa. De fato, em um sobrevôo muito rápido pela história da Humanidade, veremos que o primeiro sentido da palavra Direito a identifica com a idéia de Justiça, com aquilo que interessa à manutenção dos valores sociais. A Justiça era a grande idéia subsumida no nome Direito. Os gregos nem conheciam essas duas palavras: a mesma palavra significava Justiça e Direito. Já o gênio romano, que era muito prático, evoluiu no sentido de separar as inquietações filosóficas com a Justiça, das regras destinadas a disciplinar os comportamentos humanos em sociedade, o Direito. Não que tais regras devessem ignorar as exigências da justiça. O sentido prático dos Romanos demandava que os comportamentos sociais fossem ordenados por regras, cuja observância seria socialmente exigível.

É desnecessário dizer que o Direito no Brasil e nos países europeus em geral sofreu grande influência do Direito Romano. A evolução fez com que, naturalmente, aquela preocupação inicial com a questão da justiça fosse ficando de lado. A vida foi exigindo que as sociedades resolvessem com maior agilidade qual é o comportamento que corresponde – em cada caso concreto – ao sentido de justiça imperante. E sempre foi muito confortável para a sociedade ter os comportamentos adequados prescritos em lei. A existência de lei sobre determinada matéria, de certo modo, “dispensa” a inquietação filosófica. Assim, por exemplo, no caso em tela – a pesquisa com células-tronco embrionárias – as forças sociais buscaram disciplinar o tema em lei, evitando com isso que a todo o momento pesquisadores, doadores, e a sociedade em geral se questionassem sobre ser o seu comportamento certo ou errado, justo ou injusto. Isso é muito mais confortável. É preciso apenas responder à seguinte questão: estou agindo em conformidade com o que a lei ordena? A lei descreve o comportamento desejado e eu devo apenas verificar se o meu comportamento é legal ou ilegal. Fica muito mais fácil.

O momento fundamental da História, que explica porque hoje Lei e Direito não são necessariamente a mesma coisa, é o final do Século XVIII. É no final do

século dezoito que se definem todos os nossos grandes padrões de organização pública: o constitucionalismo, o parlamentarismo, o federalismo, etc... É nesse mesmo final do século dezoito, que coincide com o auge do racionalismo, que os homens se perceberam capazes de organizar – racionalmente – a vida social, ao menos idealmente. Com efeito, foi no final do século dezoito que os revolucionários burgueses fizeram a Constituição, concebida como o instrumento para a instauração do governo da Lei. Convencidos da inconveniência do governo absoluto dos reis, que gerava enorme insegurança, pois – ainda quando se comportando de acordo com os padrões usuais e acordados – um comerciante, por exemplo, poderia ser condenado por haver emprestado dinheiro, os burgueses buscavam fugir do governo de homens. Para instaurar um governo de Leis, um momento importantíssimo da Revolução foi a afirmação formal da igualdade de todas as pessoas perante a lei. No caso francês, foi em 4 de agosto de 1789 que um decreto declarou não haver mais diferença entre o nobre, o burguês, o clero. Não mais existirem diferentes categorias de pessoas. Todas as pessoas eram iguais e deveriam obedecer à lei, que era igual para todos.

O mecanismo imaginado era racionalmente brilhante:

Todos juntos discutimos o que achamos que é justo, o que é bom para cada um de nós, que é bom para a sociedade. Aí escrevemos isso num documento que se chama Constituição. O que discutimos aqui são nossos valores, são as nossas crenças. Escrevemos, portanto, um documento político. Mas damos a esse documento o nome de Constituição e esse documento passa a ter força jurídica, será uma lei, a Lei maior, a Lei Magna, que obriga todas as outras leis. Portanto, toda a orientação política da sociedade, toda a norma que for feita a partir daí tem que obedecer à Constituição. Se não obedecer à Constituição, ela será inconstitucional. Haverá mesmo um órgão especializado para declarar que ela é inconstitucional e tirá-la do mundo jurídico.

Eis aí o mecanismo engenhoso para que efetivamente só a lei mande. Um mecanismo genial: afirma-se que a Constituição, o repositório dos grandes valores sociais, manda, que tudo o que for feito em sociedade deve obedecer àqueles valores, que o governo que vai gerir a sociedade tem que obedecer à lei, que foi feita obedecendo à Constituição. Isso garante que a sociedade será governada conforme os grandes valores sociais. É, sem dúvida, idealmente, o melhor dos mundos, o mundo perfeito. Nesse momento, posso dizer que Lei e Direito são exatamente a mesma coisa. É a idéia de Justiça, a idéia compartilhada sobre o que é bom para a sociedade, que o povo coloca na Constituição e, se a Lei for feita respeitando os valores ali colocados, tudo estará perfeito, a Lei exprimirá a idéia de Justiça daquele povo, Lei e Direito serão, então, exatamente a mesma coisa.

O mundo percebeu rapidamente que, de fato, isso não era assim. Para ficarmos apenas no exemplo francês, a Humanidade verificou que todas as pessoas participaram da luta revolucionária, mas que a lei não foi feita por todos. Com efeito,

podemos nos lembrar de *Os Miseráveis*, livro, filme ou peça que retrata aquele período e que nos assegura que homens, mulheres, crianças, miseráveis... todos lutaram para fazer a revolução burguesa. Na hora em que se escreve a Constituição, contudo, se afirma que quem deverá/poderá fazer a lei serão apenas os homens, só o homem, indivíduo do sexo masculino. Além disso, se exigirá desse homem que tenha determinada renda. Verifica-se, desse modo, que nem aquela mulher revolucionária, nem o miserável poderão participar da feitura da lei. É lógico que a lei assim elaborada não conterà a idéia de Justiça abraçada por toda a sociedade. Ela representará apenas e tão somente a uma parte, um pequeno pedacinho da sociedade, aquele composto pelos homens que não são empregados de alguém.

Em seguida, a divisão social foi aumentando assustadoramente. Refiro-me ao século dezenove, o século da industrialização. A urbanização e a industrialização geraram uma nova categoria social: o proletariado industrial. Vejam que coisa interessante. Estava-se, então, absolutamente convencido, como estamos até hoje, de que um governo de leis é melhor do que um governo de homens, de que é melhor obedecer à lei do que obedecer aos homens. Afirmava-se, também, como seguimos fazendo, que a lei deve ser igual para todos; que o contrato, que faz a lei entre as partes, deve ser negociado livremente; que esse é mesmo o fundamento do contrato: a liberdade de negociar para poder contratar. Ficou claro, entretanto – no final do século dezenove, começo do século vinte – que a lei não era igual para todos, que um contrato de trabalho não era feito entre iguais. A sociedade estava segura de que quem era dono dos meios de produção era muito mais poderoso do que quem tinha apenas a sua força de trabalho para vender. Ela não queria, porém, abrir mão daquela conquista do século dezoito: o governo de leis. A fórmula encontrada para tratar dessa questão foi, novamente, bastante engenhosa: será a própria lei quem tratará diferentemente as pessoas. Ela deverá olhar para a realidade e verificar que, de fato, Maria Cláudia e eu não temos a mesma liberdade para estabelecer as regras de um contrato de trabalho. É evidente que eu, possuidora apenas de minha força de trabalho, preciso ser protegida, para que possamos “fazer de conta”, idealizar, que temos a mesma liberdade para contratar. Definem-se, então, os direitos trabalhistas. A sociedade não abre mão do valor governo de leis, mas a lei trata diferentemente as pessoas. Para supor a liberdade contratual, a lei protege o trabalhador, que tem assegurado o direito a férias, a uma jornada de trabalho que não exceda oito horas por dia, etc... Isso é uma mudança brutal. Passa-se do que a doutrina denominou Estado de Direito (aquele primeiro momento, no final do século dezoito), o Estado em que a Lei manda, para o Estado Social de Direito ou de Direito Social.

Hoje as coisas são diferentes. Fala-se muito de portaria, de regulamento, de resolução da diretoria colegiada. Esses são atos de gestão, são atos do governo. Voltando à Constituição e imaginando uma hierarquia, eles são atos pequenininhos, subordinados à lei. Eles são, entretanto, absolutamente necessários. Assim, no caso em questão, a lei afirma que se pode pesquisar usando ‘embriões inviáveis’, mas é

preciso que o decreto esclareça o que é ‘embrião inviável’. E, provavelmente, essa definição mudará muitas vezes, porque ela depende do avanço da ciência. Isso significa que a expressão ‘embrião inviável’ continuará a ser a expressão legal, supondo-se que o povo continue a achar que apenas os ‘embriões inviáveis’ possam ser empregados nas pesquisas. A ciência poderá ter evoluído, contudo, no sentido de que, por exemplo, o embrião que não se dividiu nas primeiras doze horas – hoje inviável – possa ser aproveitado para a fertilização, passando a ser, portanto, efetivamente viável. O critério que deverá constar do decreto regulador, definindo o que seja o ‘embrião inviável’, será, então – necessariamente – outro.

Hoje, portanto, aquele sistema imaginado no século dezoito, que afirmava que só a lei manda e que instituiu um Poder Judiciário para controlar que, efetivamente, só a lei mandasse, seria injusto. Sem qualquer dúvida, se na sociedade do século vinte e um o Poder Judiciário se restringir a verificar a observância da lei em sentido estrito, da lei fruto da atividade dos Parlamentos, certamente ele promoverá injustiças. Isso porque se deixará a uma única pessoa a função de, em nosso exemplo, definir o que seja um ‘embrião inviável’. A consideração do decreto, com sua definição operacional, certamente ajudaria o Juiz a se aproximar do ideal de justiça da sociedade. O grave é que nosso sistema ainda está organizado para formar juízes que acreditam que só a lei, fruto da atividade dos Parlamentos, pode obrigar. Eu estudei o direito do século dezoito e tenho certeza de que minhas colegas juristas aqui presentes, também, estudaram o direito do século dezoito. O pior de tudo, porém, é que o direito que hoje se ensina nas faculdades de direito é ainda o direito do século dezoito. Ainda ensinamos que só a Lei obriga. É lógico, então, que os juízes decidam com base apenas na lei. É compreensível que eles nem apreciem ou se interessem em saber se existe portaria ou resolução de diretoria colegiada sobre o tema.

Estou querendo chamar a atenção para a evolução política e doutrinária, que foi do Estado de Direito para o Estado de Direito Social ou Social de Direito e chegou ao que hoje vivemos: o chamado Estado Democrático de Direito. Porque a sociedade percebeu que, para garantir, em última instância, que os valores que ela colocou na Lei se realizem cotidianamente, é preciso acompanhar o processo de sua realização. É por isso que a democracia precisa compor o conceito. É por essa razão que a nossa Constituição começa afirmando que o Brasil é um Estado Democrático de Direito. E isso não é apenas mais uma coisa brasileira, mais uma dessas idiosincrasias brasileiras – que temos várias. Não. O mundo hoje acredita nisso... A fórmula ideal de governo para a sociedade atual é ainda um governo de Leis. Ela exige, contudo, que o povo possa acompanhar diretamente a tradução do ideal de Justiça, para que ele não se perca em sua realização. Nossa Constituição, que começa afirmando que o Brasil é um Estado Democrático de Direito, explica o que isso quer dizer. De fato, ela prossegue esclarecendo que nele o poder é exercido pelos representantes – que farão a lei em sentido estrito – e pelo povo, diretamente. Porque estamos todos seguros de que, se o povo não acompanhar a execução

da Lei, nunca viveremos em uma sociedade justa. Apenas a participação popular pode aproximar os fatos da idéia de Justiça de que o mesmo povo é portador.

Por que toda essa conversa, se o assunto que foi proposto trata das pesquisas com células-tronco embrionárias? Porque acredito que o debate social ainda não foi feito. Alguém já disse isso aqui hoje. O debate se resumiu à discussão maniqueísta sobre a crença: “Sou a favor ou contra porque é minha religião quem diz que se trata, ou não, de uma vida”. Para regular o tema é preciso, entretanto, saber mais. É preciso saber como se recolhem as células, como elas se repartem, como são conservadas, qual o critério para considerá-las viáveis ou inviáveis, etc... E isso não foi socializado. Sem essa socialização, não sabemos exatamente o que significa fazer pesquisas com células-tronco embrionárias. É por essa razão que não somos livres para decidir. É por isso que se pode afirmar com segurança que o povo não está participando da decisão. E, em consequência, estou certa de que apenas por acaso a disciplina legal que se estabeleça será conforme à idéia de Justiça do povo brasileiro. Haverá uma lei – fruto da atividade do Parlamento – que foi regulamentada, mas não se poderá afirmar que o Direito será realizado quando tal lei for obedecida. Falta-lhe um elemento essencial: a participação popular, requisito do Estado Democrático de Direito.

Em suma, a divulgação científica é uma obrigação tanto das agências e órgãos de saúde como de cada um de nós cientistas. Tenho cobrado muito da ANVISA, o cumprimento de sua obrigação de promover o acesso à informação. É preciso usar todos os recursos tecnológicos e todos os meios que estão disponíveis: o canal educativo, a FIOCRUZ tem o Canal Saúde. Divulgação científica no século vinte não é brincadeira, é uma missão. Temos que levar a sério isso, pois, caso contrário, viveremos sob a lei, mas não haverá Direito. Seremos regidos pela lei, que será a vontade de um ou de alguns, mas não será a nossa vontade.

Regulamentação das pesquisas com células-tronco embrionárias

A regulamentação das pesquisas com células-tronco embrionárias deve ser discutida em todos os espaços públicos. Ela deve ser submetida a consulta pública. Essa consulta pública, porém, não pode se limitar à página da ANVISA. Ela deve ser convocada pela televisão, tal como se faz com a informação sobre o medicamento fracionado. Nós devemos exigir isso. Do contrário, ficamos fazendo de conta que vivemos num estado de Direito. Hoje, ao exigirmos que a lei seja cumprida, muitas vezes, estamos fazendo de conta que vivemos num Estado de Direito, pois, em muitos casos, a lei nada tem a ver com Direito. Preocupamos-nos com a forma e esquecemos da matéria do Direito, que é a Justiça.

Quero terminar lembrando que o equilíbrio entre os direitos subjetivos na sociedade contemporânea é bastante precário. Costumo compará-lo a um fio elástico

seguro pelas duas pontas. Enquanto cuidamos para proteger cada direito, estamos segurando as pontas. Quando esmorecemos, ficamos cansados de segurar, soltamos o fio. O que acontece, então? Todo ele fica com quem se manteve cuidando do Direito, segurando a ponta. Estou absolutamente convencida de que para termos um Estado Democrático de Direito – única forma que a sociedade encontrou de se organizar com alguma justiça, de proteger os valores fundamentais – temos que participar e isso dá trabalho. Se quisermos que a regulamentação sobre as pesquisas com células-tronco embrionárias seja justa; se quisermos que ela ocorra de acordo com o sentido que a sociedade brasileira tem de justiça, temos que usar todos os meios possíveis de participação popular no processo de sua regulamentação. Quem tem a responsabilidade de propor essa regulamentação tem o dever buscar todos os espaços para promover a participação popular, tem a obrigação de disseminar a informação científica sobre o tema, e a missão de respeitar a participação assim obtida.

A cobertura midiática sobre a aprovação das pesquisas com células-tronco embrionárias

Karla Bernardo Mattoso Montenegro

*Assessora de Comunicação e Marketing GESTEC-NIT/FIOCRUZ,
Jornalista do Projeto Ghente*

A cobertura da grande imprensa sobre a negociação da Lei de 11.105/2005, a Lei de Biossegurança, pode ser dividida em dois momentos. O primeiro, que abrange as discussões anteriores à aprovação da referida lei e o segundo momento, após a aprovação, quando foi ajuizada a Ação Direta de Inconstitucionalidade contra o artigo 5º, que questiona a constitucionalidade do uso de embriões humanos em pesquisa.

O primeiro momento

Por 366 votos a favor e 59 contra, com três abstenções, a Câmara aprovou a chamada Lei de Biossegurança. Com ela, a permissão, embora de forma restritiva, para pesquisas com células-tronco de embriões humanos congelados em Clínicas de Reprodução Humana Assistida no Brasil. Mais surpreendente do que incluir embriões humanos em uma Lei que regula organismos geneticamente modificados foi o espaço que o assunto ganhou em toda grande mídia.

O tema, desconhecido da maior parte da população, apareceu nas programações de programas de auditório, rádio, internet, jornais e revistas desde os mais populares até os mais tradicionalmente elitistas. Da mesma forma como o assunto virou pauta obrigatória, instantaneamente formaram-se grupos de pessoas contrárias ou favoráveis ao uso de embriões em pesquisas. Este assunto, que antes estava restrito a estudiosos das novas tecnologias da genética humana ganhou as ruas, as conversas cotidianas e os trabalhos escolares.

Nada errado se a imprensa tivesse honrado o compromisso número um do jornalismo: servir aos interesses da sociedade, informando-a sobre os assuntos relevantes e de forma isenta. Acompanhei diariamente a evolução do noticiário, mas até uma rápida análise do que foi publicado, televisionado e divulgado eletronicamente nos principais veículos de Comunicação brasileiros leva o pesquisador a concluir que foram muitos os apelos pró - liberação das pesquisas e muito pouco apareceu sobre esclarecimentos éticos e científicos acerca do uso de embriões em pesquisas.

Alguns termos acabaram virando “lugar comum”, quase um mantra, de tanto que se repetiram em matérias em diferentes veículos de comunicação, como por exemplo, a palavra “coringa” para explicar o potencial de diferenciação das células-tronco embrionárias, ou a comparação com a desconfiança em torno do primeiro

transplante de coração, realizado em 1967 (para justificar a resistência ao uso de células-tronco embrionárias). Pouco ou quase nada se falou que estas células advindas de embriões humanos não são panacéias, mas precisam ser estudadas para que possa ser compreendido o seu funcionamento e ficou muito pouco claro que todas as terapias com células-tronco, sejam elas adultas ou embrionárias, com exceção do transplante de medula óssea, estão em fase inicial de experimentação, e a cena dos portadores de necessidades especiais no Congresso Nacional pedindo pela liberação das pesquisas e vestidos de camisas com os dizeres “Células-tronco: esperança” foi um xeque mate no debate sobre o tema que estava ainda começando a ser percebido pela sociedade.

A aprovação do artigo quinto da Lei de Biossegurança foi em grande parte atribuída a mídia e para os contrários à liberação dos organismos geneticamente modificados, (OGMs) o poder da mídia foi ainda maior: serviu para desviar o foco da lei, que eram os OGMs, o que esvaziou o importante debate sobre os riscos do desconhecimento dos efeitos dos alimentos transgênicos no homem.

Esta constatação suscita os seguintes questionamentos: Quem deve fiscalizar a cobertura de um assunto pelos meios de comunicação? A ética jornalística não foi respeitada? A parcialidade se fez presente? A quem recorrer? A cobertura jornalística influencia não só a opinião pública, mas também o executivo, o legislativo e o judiciário? Como a ciência deve ser explicada para população e esta se apoderar do estado da arte das pesquisas e ter capacidade de decidir sobre o limite da ciência na manipulação da vida e passar a ter uma leitura mais crítica do que é veiculado na mídia?

O poder da mídia e o poder que o senso comum atribui a mídia

“O poder da mídia fez com que...” ou “A mídia pode decidir os rumos...”. Estas são falas recorrentes, que ouvimos em diferentes discursos e que já ganharam legitimidade no senso comum.

É importante refletir que, ao contrário do que está dado, o poder de convencimento, o poder do “fazer ver e fazer crer” (Bourdieu,1989) não é natural da mídia. Se assim fosse, a mídia seria detentora de todo poder simbólico. Quando algo não parece natural, não questionamos, não estranhamos, aceitamos sem resistência. Este é o poder simbólico. Para o sociólogo Pierre Bourdieu, o poder de construção da realidade, de construção da visão de mundo e, deste modo, a ação sobre o mundo é o que chamamos de poder simbólico.

Uma das primeiras teorias da comunicação, a “Teoria da Bala Mágica” ou “Teoria Hipodérmica” afirma que a mensagem dita pela mídia (emissor) é diretamente aceita pelo público (receptor), que a absorve sem resistência. Este pensamento ignora o conhecimento anterior que cada um de nós tem sobre uma gama de assuntos e referências, não importando gênero, situação cultural ou social(Araújo,2003).

Não há como duvidar da influência da mídia na disputa pelo poder simbólico, mas, não se pode fazer o julgamento simplista de achar que a mídia por si só tudo pode. A capacidade de conquista de adesão para um determinado ponto de vista depende de diversas variáveis que, em conjunto, atribuem legitimidade a uma fala ou discurso e condicionam a sua adesão.

Não obstante muitos de nós termos desenvolvido uma capacidade crítica sobre a informação recebida diariamente pela mídia, não costumamos questionar os fatos e informações que vêm de cientistas ou órgãos governamentais e instituições de pesquisa na área da ciência. Por sua vez, as reportagens na área da Comunicação Científica

em Saúde, em sua maioria, se deixam influenciar pelo oficialismo da quase totalidade das fontes. As reportagens, notas, matérias, não são questionadoras, investigativas. São factuais. Exemplo são as matérias sobre as novidades tecnológicas na área da ciência. Estas são absorvidas pela mídia como avanços qualitativos inquestionáveis, simplesmente pelo fato de serem apresentados como novidades. No entanto, muitas novidades já se revelaram grandes retrocessos, principalmente sob a análise da bioética. A clonagem humana é um exemplo, este sim, arrisco dizer, inquestionável.

A qualidade do jornalismo científico pode melhorar. "Ele mal saiu da fase romântica, resvala muitas vezes no denunciismo e no alarmismo sem fundamento e é incapaz de análises de exposição de contrapontos" (Oliveira, 2002). Esta afirmativa de Oliveira encontra o exemplo perfeito no episódio da aprovação da Lei de Biossegurança: Mais forte que o lobby no Congresso pró pesquisas com células-tronco embrionárias foi a parcialidade que a imprensa atuou na cobertura deste tema (com matérias alarmistas para a novidade em torno das pesquisas com células-tronco).

Tal qual na área da Saúde, é preciso estabelecer o controle social sobre a imprensa. Temos que nos habituar a questionar e debater assuntos relacionados à ciência e não apenas nos contentar com reportagens factuais, muitas vezes advindas de agências internacionais de notícias que já nos chegam prontas e são, não raro, distantes da realidade e muitas vezes da maturidade científica do Brasil.

A boa notícia é que, com o desenvolvimento da informática, já surgiram ferramentas que podem se tornar possibilidades de aumentar a capacidade crítica e a interferência do público no noticiário da imprensa. A WEB 2.0, com a interatividade que esta proporciona, é um caminho para exercitar o direito à informação bilateral, participativa. Já podem ser sentidos os primeiros reflexos desta ferramenta na relação médico-paciente, já que este vai para a consulta mais bem preparado, munido de informações prévias sobre o assunto a ser tratado com o médico, que historicamente, sempre estabeleceu uma relação de poder simbólico sobre o indivíduo que requisita seus cuidados. Portanto, podemos afirmar hoje que, apesar da baixa audiência da internet principalmente em função da desigualdade de acesso a este meio de comunicação, ela é um meio irreversível de transformação do modo como as pessoas vão se apropriar da informação em saúde.

É fundamental constatar que apenas informação não é suficiente para assegurar a autonomia do sujeito. Informação não é garantia de apropriação e entendimento. A Comunicação, neste contexto, tem papel fundamental. O esforço da inserção de temas da saúde em programas televisivos, de grande audiência, como telenovelas e programas dominicais é um dos caminhos que já estão sendo trilhados para, a longo prazo, promover a conscientização em saúde.

O segundo momento

Em 20 de abril de 2007, o Supremo Tribunal Federal, pela primeira vez nos seus quase dois séculos de história, realizou uma Audiência Pública para ouvir a comunidade científica sobre o tema "início da vida". Esta audiência foi provocada por força da Ação de Inconstitucionalidade (ADIn) ajuizada pelo então Procurador-Geral da República, Cláudio Fontelles, e que tem por objeto o questionamento da constitucionalidade do artigo 5º da Lei de Biossegurança, justamente o que trata da liberação das células-tronco embrionárias congeladas em clínicas de RHA há mais de três anos para pesquisa. A ADIn 3510 remete ao artigo quinto da constituição que garante a inviolabilidade do direito à vida como o primeiro e mais fundamental dos direitos humanos.

Sem entrar no mérito da pertinência da discussão sobre o “início da vida” (que já foi feita por Santo Agostinho e abandonada pela maioria dos cientistas por falta de consenso), desta vez, por se tratar praticamente de um duelo, onde havia um grupo de cientistas que defendiam o início da vida no momento da fecundação e conseqüentemente condenavam o uso de células-tronco embrionárias em pesquisa, contra os que afirmavam não haver vida humana no conjunto de células dos primeiros dias de fecundação (zigoto), apenas vida em potencial, a visibilidade dos contrários aumentou, porém, com a ressalva de que estes estavam representando os princípios da igreja católica, muito embora nenhum deles tocou em argumentos baseados em nenhuma religião durante suas falas no STF e em entrevistas.

A principal parcialidade da imprensa na veiculação dos argumentos dos favoráveis e dos contrários ao uso de células-tronco embrionárias em pesquisas pôde ser observada na cobertura televisiva, justamente a mídia que atinge cerca de 90% da população brasileira. As entrevistas durante a histórica audiência pública sublinharam a proposta da maioria dos cientistas pró pesquisas com células-tronco embrionárias, de que deveria ser considerado um marco para o início da vida, assim como temos um marco para a morte, que é a morte encefálica. O início da vida deveria vir quando da formação do sistema nervoso. Este foi o argumento que prevaleceu na cobertura feita pela televisão. O cantor Herbert Vianna, dada a sua notoriedade, também foi ouvido por várias emissoras de TV e representando, mais uma vez, os favoráveis à liberação das pesquisas.

Considerações Finais

A questão sobre o uso das células-tronco embrionárias em pesquisa, o limite para o emprego das técnicas da Reprodução Humana Assistida os possíveis riscos à saúde envolvendo produtos transgênicos e advindos da nanotecnologia, a atualização das regras para o consentimento do aborto em caso de morte encefálica do feto e tantas outras discussões que envolvem a área da genética humana precisam chegar ao grande público, tornar-se universais no Brasil. Os brasileiros precisam se preparar culturalmente para opinar e decidir os rumos das aplicações da Ciência, afinal, quem é o sujeito destas questões? Somos todos nós.

A TV e a rádio digital, a Internet e as novas mídias através de aparelhos celulares, tvs em ambientes de sala de espera e elevadores por exemplo, são possibilidades abertas pela convergência tecnológica que podem ser exploradas para aumentar o espaço para o conhecimento na área da Saúde, mas nem um maior espaço no espectro, nem o advento da interatividade (WEB 2.0, Wikis, Blogs) poderão ampliar o conhecimento do cidadão sobre a sua própria saúde se persistirem antigos modelos de Comunicação que não levam em conta aspectos caros para o SUS como a integralidade, universalidade, equidade e regionalização. A grande imprensa também precisa cumprir o seu papel de informar a sociedade, sem imunidade moral, já que é praticamente onipresente na vida cotidiana.

Referências

BOURDIEU, P O poder simbólico. Lisboa: Difel, 1989

OLIVEIRA, F.I Jornalismo Científico: Contexto, 2002

ARAÚJO, LS Mercado Simbólico: Um modelo de comunicação para políticas públicas, 2003

Atribuições da Vigilância Sanitária no controle das pesquisas e terapias com células-tronco

Renata Miranda Parca

Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária da Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA passou a trabalhar muito na área de células-tronco, desde janeiro de 2006, após a aprovação da Lei de Biossegurança e do Decreto que a regulamentou. Esse trabalho tem sido feito em parceria com o Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde. Este texto tratará brevemente sobre o trabalho que a Anvisa vem fazendo para tentar regulamentar a área de células-tronco, e a sua utilização em pesquisas e terapias no Brasil.

A missão da Anvisa é proteger e promover a saúde da população, garantindo a segurança sanitária dos produtos e serviços, participando da construção do seu acesso.

O que não podemos esquecer, que está na missão da nossa instituição, o que é um dilema na Vigilância Sanitária, é exatamente a função de participar da construção do acesso. Ou seja, vivemos com um problema. Não podemos evitar que as pesquisas sejam realizadas, que o desenvolvimento ocorra, mas também temos que proteger a população. Então temos que permitir que o conhecimento se desenvolva, evitando a exposição da população a riscos.

São vários os riscos envolvidos na utilização das células-tronco, principalmente quando seu uso for em terapia. Riscos que variam desde a captação, o acondicionamento, o armazenamento, o transporte e a infra-estrutura em que essa célula será processada. A função da vigilância sanitária é diminuir, minimizar ou eliminar os riscos intrínsecos a todo processo que envolve a utilização das células-tronco, bem como monitorar os possíveis eventos adversos advindos do seu uso.

A Anvisa tem como competência, na área de células-tronco embrionárias, a elaboração e manutenção de um cadastro dos embriões produzidos por fertilização *in vitro* e armazenados em clínicas de reprodução assistida e também a elaboração de uma Resolução da Diretoria Colegiada (RDC), que irá regulamentar procedimentos de coleta, processamento, teste, armazenamento, transporte, controle de qualidade e uso dessas células para fins de pesquisa e terapia.

A ANVISA tem, portanto, a competência de manter um cadastro dos embriões que foram produzidos pelas clínicas de fertilização *in vitro* e que estão congelados nas clínicas de reprodução assistida. Imaginem que temos um embrião que foi pro-

duzido por técnicas de fertilização *in vitro* e está congelado. Onde esse embrião está? Armazenado numa clínica de reprodução humana assistida, que é responsável por coletar, processar, armazenar e distribuir células e tecidos germinativos. Essas células são: sêmen; ócito; tecido ovariano e testicular; embriões. Então são essas clínicas que armazenam embriões que serão direcionados para pesquisa e, quem sabe, no futuro, para terapia. Estas clínicas irão abastecer nosso sistema, que foi criado em parceria com o Ministério da Saúde para manter algumas informações, do tipo quantos embriões estão armazenados, poderão ser destinados para pesquisa ou quantos já foram doados para pesquisa.

Além da Resolução do Cadastro de Embriões, que ficou sendo competência da Anvisa, ficamos também com a tarefa de elaborar uma resolução que nos garanta que a coleta, os testes, o transporte, o processamento, os procedimentos de importação e exportação dessas células sejam ação de regulação de Vigilância Sanitária, lembrando que o nosso foco principal é risco e que temos que minimizá-los.

Como trabalhar na constituição de uma RDC para garantir que essas células-tronco embrionárias tenham qualidade? Geralmente a Anvisa trabalha com a criação de Grupos de Trabalho (GTs). Esses grupos de trabalho são interessantes, pois permitem a participação de várias instituições, de pesquisadores, de representantes das esferas de governo. Levamos cerca de um ano para fechar uma resolução com a constituição desses Grupos de Trabalho.

Nós, da Anvisa, já estamos trabalhando no GT para pesquisa e terapia com células-tronco embrionárias conforme texto na Parte I deste livro, que conta com a participação de diversos segmentos da sociedade, tanto do Ministério da Saúde, da CONEP, como da FIOCRUZ. Também vamos chamar pesquisadores na área, representando instituições, Conselho Federal de Medicina, Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida, dentre outros.

As Resoluções da Diretoria Colegiada, antes de serem publicadas, são colocadas em Consulta Pública, que é aberta e qualquer um pode contribuir. Isso dá mais transparência às ações da Agência. É importante sempre acessar a página da Anvisa para ver quais são as consultas públicas e ver como cada um poderia contribuir, porque esse instrumento é fundamental para ampliar a participação social.

Eu irei abordar, no geral, sobre a regulamentação com células progenitoras hematopoéticas na Anvisa e colocar qual é a base legal que já existe e como a Anvisa tenta regulamentar as células progenitoras hematopoéticas, que podem obtidas de medula, células de sangue periférico ou células de sangue de cordão umbilical.

O Controle, avaliação e regulação das ações e atividades relativas ao transplante de células-tronco hematopoéticas são responsabilidade do Ministério da Saúde e da ANVISA. Atualmente, o único procedimento terapêutico completamente reconhecido que utiliza células-tronco adultas é o transplante de células-tronco hematopoéticas. A RDC no. 153/03, publicada pela agência, determina regulamento técnico para procedimentos hemoterápicos incluindo coleta, processamento, armazenamento, transporte, controle de qualidade e uso de sangue obtido do sangue venoso do cordão umbilical, da placenta e da medula. Esta RDC tem finalidade exclusiva terapêutica e visa a obter padronização tanto nas triagens, na coleta, no transporte, quanto no processamento, no armazenamento e na distribuição do produto final, de forma a garantir a disponibilização de um produto seguro para a população.

PARTE V

PROTEÇÃO LEGAL
DAS NOVAS TECNOLOGIAS

Tecnologia, inovação e proteção legal do conhecimento científico e tecnológico

Maria Celeste Emerick

*Coordenadora de Gestão Tecnológica e Inovação da Fundação Oswaldo Cruz,
Coordenadora Geral do Projeto Ghente*

Em linhas gerais, pode-se considerar o papel da tecnologia como variável estratégica dos modos de ampliação da riqueza social desde o advento da chamada revolução industrial, experimentada ao final do século XVIII, ocorrida no chamado mundo desenvolvido. Este conjunto de transformações econômicas, políticas, sociais e culturais consagra um novo modo de organização da produção caracterizado pelo sistema capitalista, em contraposição ao regime feudal em fase de desagregação. Este processo de transformação foi gradativamente se consolidando, inicialmente em uma fase mercantil e, posteriormente, na fase da industrialização acelerada.

A tecnologia, ou a apropriação dos conhecimentos técnico-científicos para fins de reprodutibilidade da riqueza sempre esteve presente ao longo deste processo, inicialmente como parcela não-explicita dos bens produzidos e comercializados, cujo valor não era devidamente conhecido e, posteriormente como algo que passa a adquirir uma importância crescente, dada a necessidade de começar a ser calculada a contribuição destes ativos intangíveis para o conjunto das forças produtivas da economia.

Assim, com o crescente grau de complexidade do processo de industrialização, a tecnologia passa a necessitar de um tratamento próprio, dada a natureza de sua produção e, posteriormente, comercialização. A tecnologia começa progressivamente a ser tratada como variável de planejamento das corporações, deixando assim de ser obra de uns poucos gênios isolados, ou fruto do acaso, para se transformar em uma “indústria” por si própria, com suas características bastante peculiares, representando o conhecimento científico um de seus insumos básicos, necessários ao sucesso do empreendimento.

Com o advento das grandes corporações atuando já numa fase mais concentrada de capitais, ao final do século XIX e início do século XX, o processo de formação dos grandes oligopólios fabris demandará a introdução de novos métodos

de gestão da produção e comercialização, ocasião em que se inicia um acelerado processo de diversificação e diferenciação da produção, agora movendo-se em direção aos mercados externos. Era a globalização industrial já em franca marcha. Este contexto propicia o estabelecimento de regras para o ordenamento do Sistema Internacional de Propriedade Intelectual.

Tendo como balizamento as questões associadas à apropriação do conhecimento técnico para fins utilitários, é igualmente importante considerar as novas configurações organizacionais/institucionais que buscam encurtar as distâncias que separam a ciência da técnica. Neste sentido, diversos autores chamam a atenção para as novas formas de produção do conhecimento que têm lugar nas sociedades contemporâneas, formas essas, que se utilizam de modernas técnicas de acesso e transporte de informações em um mundo cada vez “menor”, para romper barreiras geográficas, sócio-culturais e organizacionais, engendrando uma nova visão das relações sociais estabelecidas no meio técnico-científico, bem como novas concepções acerca das políticas científicas.

Gibbons et al. (1997) ao repensarem as formas de produção do conhecimento introduzem o que denominam de *Modo-2*, em contraposição ao *Modo-1*, o qual estaria baseado no paradigma da mecânica clássica newtoniana, um mundo previsível e lógico-dedutivo. Na verdade, o que os autores buscam focalizar não se constitui em um questionamento sobre os pressupostos epistemológicos do *Modo-1*, mas alguns dos atributos de um novo modo de produção do conhecimento, o *Modo-2*, empiricamente observáveis, os quais se constituem em novas formas institucionadoras e organizacionais do corpo científico.

Estas novas formas possuem atributos principais, como o *contexto de aplicação* (diferentes atores e perspectivas), *heterogeneidade* de habilidades e especializações para a solução de problemas, *transdisciplinariedade e transgressividade*, que não respeitam barreiras, além dos critérios de *contabilização, boas práticas de laboratório e controle de qualidade*, os quais significam uma busca por valores que devam integrar o que poderia vir a se constituir em uma boa ciência.

O impacto da onda de inovações associadas às técnicas digitais (micro-eletrônica, teleinformática), bem como os avanços empreendidos nos campos da biologia molecular e da genética, experimentados a partir do último quartel do século XX, engendraram um novo modo de produção do conhecimento, um novo papel social do cientista (cientista - empreendedor), novas funções sociais da ciência (aplicação tecnológica), novas formas de interação entre cientistas, empresários, políticos, fornecedores e novos desafios de modelos gerenciais (*big science*) para as organizações técnico-produtivas. Este conjunto de elementos configurou para muitos uma nova era, cognominada de Era da Informação, Sociedade do Conhecimento, 3ª Revolução Industrial, etc.

Neste contexto, fica evidente que uma instituição ou país que possui uma sólida base em pesquisa básica e que domine todas as etapas do processo de de-

envolvimento da pesquisa (capacidade de gerar conhecimento) possui vantagem comparativa, mas não é o suficiente para o sucesso do processo de inovação. Além de dominar a pesquisa, deve integrar e/ou liderar redes cooperativas, possuir competência para a incorporação dos mecanismos de propriedade intelectual, de transferência de tecnologia, de interação com a indústria e uma gestão institucional compatível para lidar com esses diversos aspectos.

Conforme Cassiolato & Lastres (1999), a inovação é cada vez mais considerada como um processo interativo (não linear) entre as diferentes fases, desde a pesquisa básica até a comercialização e difusão (invenção, inovação, seleção, imitação, difusão). A principal implicação desta visão da inovação como um processo interativo é a de que o conhecimento e a tecnologia sejam passíveis de transferência, compra e venda. A mudança de ênfase no enfoque é fundamental no sentido de se tentar entender o processo subjacente à produção de uma novidade técnica e organizacional com valor econômico. No enfoque evolucionista da inovação (neoschumpeteriano), o conhecimento está na base do processo inovativo: a criação e a difusão do conhecimento são fontes de mudança na economia.

Partindo da idéia de que os intangíveis tecnológicos adquirem importância crescente em nossos dias e que sua gestão constitui uma nova forma de gerenciamento dos processos organizacionais de todo o tipo, é que se torna fundamental a forma de gestão, proteção legal, uso e difusão deste conhecimento.

Os novos paradigmas tecnológicos utilizam intensivamente conhecimentos científicos na fronteira do conhecimento. Verifica-se aceleração também no processo e na capacidade de codificação destes conhecimentos e de sua transmissão, armazenamento e processamento e da discussão dos mecanismos jurídicos de sua apropriação. Portanto, a utilização dos mecanismos de propriedade intelectual e o acompanhamento das mudanças deste sistema passam a ser cruciais. Aprofunda-se o nível de conhecimento tácito. Conhecimento e aprendizado possuem importantes aspectos tácitos que são difíceis de transferir e estão amarrados a pessoas e seus ambientes.

Estes cenários, aliados à “globalização” produtiva, financeira, científica e tecnológica que, contraditoriamente, acirram a concentração de todos os fluxos comerciais, produtivos e tecnológicos nos países da Tríade – Estados Unidos, Europa e Japão - intensificaram a competição entre empresas e países e aceleraram a introdução das tecnologias de informação nos processos produtivos.

Durante a década de 1990, o foco deslocou-se da política científica com objetivos sociais amplos para a política de inovação voltada para o impacto no desenvolvimento da economia. Conforme Lundvall (2001), a relação entre a política de inovação e a teoria econômica tornou-se mais forte e direta.

Resumindo, a inovação, tendo como característica a incerteza e entendida nas suas diversas dimensões tecnológica, organizacional e institucional, assume cada

vez mais destaque nesta era do conhecimento. O acesso ao conhecimento e a capacidade de gerá-lo, apreendê-lo, acumulá-lo e usá-lo, conforme já assinalado, tornam-se cada vez mais balizadores do grau de competitividade e desenvolvimento das nações, regiões, empresas, instituições acadêmicas e tecnológicas e indivíduos. Em consequência, aumentam as pressões para a proteção e para a privatização do conhecimento e orientam as novas formas de organização. Os países, organizações e indivíduos, que não apresentarem de níveis educacionais e de capacitação, no mínimo, encontram-se em desvantagem.

Pode-se afirmar que tal processo não faz mais do que refletir, em novas bases, a crescente apropriação pela esfera econômica de tudo aquilo que possa ser convertido em ampliação da riqueza, reordenando assim as organizações, agora consideradas arcaicas, e criando mecanismos e instrumentos a serem operados por instituições sintonizadas com esta nova concepção.

Como consequência deste processo irreversível, pode-se antever uma tendência de aumento das desigualdades entre as nações devido às disparidades na capacidade de acessar, gerar e usar as novas tecnologias. A situação exige dos países menos desenvolvidos um enorme esforço para identificar e entender estes novos desafios. Conforme Lastres et al. (2001), este contexto exige o desenvolvimento de um novo quadro conceitual e analítico que permita captar, mensurar, avaliar os elementos determinantes de tais mudanças, e um grande esforço para distinguir dentre as características emergentes, aquelas que são mais duradouras, daquelas que são transitórias. Portanto, novas exigências quanto ao papel dos diferentes agentes econômicos, governamentais e da sociedade em geral, bem como novas demandas para a formulação de políticas e instrumentos de regulação.

A propriedade intelectual e suas funções

A propriedade intelectual torna-se, por vezes, matéria tormentosa quando perdemos de vista o real significado de sua função na vida econômica, elemento basilar que impulsiona sua criação e atualização normativa. Quando pensamos na atividade econômica estamos englobando todo o mecanismo em operação, desde a esfera da produção até a da comercialização dos bens.

As criações intelectuais serão utilizadas em cada uma dessas etapas, desempenhando funções diferenciadas, tendo em vista as necessidades do sistema econômico. As necessidades requeridas em cada uma dessas etapas, no que tange às criações intelectuais, deverão atender aos ditames do incremento da eficiência econômica em cada uma delas. Em outras palavras, a busca pelo aumento da produtividade, à etapa da produção, requer, dentre outros elementos, a introdução permanente de conhecimentos técnicos, novos ou não, sendo a novidade o elemento diferenciador que poderá gerar ganhos de eficiência (elevação da produtividade e redução dos custos) no processo competitivo.

Por conseguinte, as criações intelectuais podem ser classificadas quanto às funções que desempenham em cada uma das etapas acima descritas. Assim é que, as criações intelectuais destinadas a promover a eficiência na etapa da produção enquadram-se, do ponto de vista da propriedade intelectual, nos institutos jurídicos das patentes e modelo de utilidade e as destinadas à etapa da comercialização, nos institutos das marcas, do desenho industrial e do direito autoral (ou o “direito de cópia” – copyright de origem anglo-saxônica).

Cabe aqui uma ressalva. Procuramos classificar as criações intelectuais sob o referencial de sua função incremental para a atividade econômica. Porém, existem criações intelectuais destinadas a atender necessidades sob referenciais que não desempenham esta função incremental, possuindo, entretanto, valor econômico. Tal é o caso do trabalho artístico, científico e literário protegidos pelo autor, do ponto de vista de seus direitos morais, tendo, porém, os direitos patrimoniais referência aos meios de fixação (sob várias formas) onde repousam as ditas criações intelectuais. O trabalho artístico, científico e literário, tomado isoladamente, é artesanal, enquanto que a forma da sua reprodutibilidade para o consumo de massa é que demandará proteção. Convém salientar que nas obras artísticas e literárias coletivas, ou as que recorrem ao concurso de profissionais variados para sua elaboração (jornais, cinema, televisão), o processo de trabalho assume um caráter “industrial”.

Feitas estas diferenciações quanto às funções que as criações intelectuais desempenham na atividade econômica, convém também diferenciá-las quanto a dois aspectos: idéia e forma.

Assim, podemos afirmar que as criações intelectuais destinadas à etapa da produção estão protegidas pelo instituto da patente, o qual protege as idéias ou a essência das criações intelectuais. Na etapa da comercialização, os institutos da marca, do desenho industrial e do direito autoral protegerão as formas das criações intelectuais, e jamais suas essências.

Resumidamente, a propriedade intelectual, como costumeiramente é cognominada, abrange não só as patentes, o desenho industrial e as marcas (propriedade industrial), como também o direito autoral (incluindo-se aí os sistemas de proteção sui generis, como é o caso dos programas de computador, proteção de cultivares, bem como a “topografia dos circuitos integrados”).

A transferência de tecnologia

A transferência de tecnologia ou o comércio dos intangíveis tecnológicos regulados pelos sistemas de proteção legal relacionados à propriedade intelectual e legislação afim representa, nos dias atuais, uma atividade econômica que movimenta vultosos recursos em escala mundial, sendo negociados variados tipos de

contratos, acordos e parcerias com finalidades igualmente variadas, possuindo, porém, algo em comum, por parte de seus detentores, um razoável e continuado grau de controle sobre as criações intelectuais nos mais diversos segmentos econômicos.

Nosso enfoque, no decorrer deste trabalho, tem sido a procura pela concentração nas criações intelectuais que acrescentam riqueza à economia, no sentido da lógica da acumulação de uma economia de mercado. Assim é que vimos discutindo a questão do papel das inovações com vistas aos aumentos nos níveis de produtividade do trabalho, processo este gerado na esfera da produção. Com isto, não é nossa intenção relegar as criações intelectuais relacionadas à esfera da comercialização a um segundo plano, posto que cumprem igualmente importante função no processo global da circulação econômica. Como exemplo, podemos tomar o caso da indústria farmacêutica onde os gastos publicitários rivalizam em ordem de importância com os gastos de P&D. Daí porque neste caso, as marcas (proteção na esfera da comercialização) têm tanta importância quanto as patentes industriais.

Em estruturas de mercado onde prevalece o oligopólio diferenciado (caso da indústria farmacêutica), a introdução de novos princípios ativos para a produção de novos medicamentos enseja igualmente o lançamento de novas marcas comerciais, as quais podem ter um prazo de proteção ilimitado (as marcas podem ser prorrogadas a cada decênio, ao contrário das patentes que tem prazo de proteção limitado a vinte anos). A consolidação de uma marca representa um fator primordial na estratégia competitiva deste segmento, mesmo após expiradas as patentes. Daí porque em muitos países procura-se algum tipo de controle dos gastos publicitários do setor farmacêutico como forma de buscar um maior equilíbrio entre interesses privados e o interesse público.

O marco regulatório governamental revela-se igualmente de fundamental importância, dado que os diversos países que comercializam tecnologia possuem legislações nacionais que direta ou indiretamente procuram reforçar o poder de barganha de seus residentes, caso determinadas situações assim o requeiram.

A tecnologia é então objeto de transações comerciais (sendo comprada, vendida, modificada, copiada, falsificada, acumulada, trocada e roubada) e, portanto, tem um preço. Trata-se de uma mercadoria das mais valiosas e seu comércio está em constante crescimento.

Do ponto de vista jurídico, a tecnologia enquadra-se na categoria dos bens intangíveis, o que traz determinadas consequências para o sistema de propriedade que a regula. Conforme nos ensina o ilustre civilista Caio Mário Silva Pereira, (2003), “direito real por excelência, direito subjetivo padrão, ou direito fundamental, [...], a propriedade mais se sente do que se define, à luz dos critérios informativos da civilização romano-cristã”.

Conforme ainda este autor, “a propriedade é o direito de usar (*ius utendi*), gozar (*ius fruendi*), dispor (*ius abutendi*) da coisa, e reavê-la (*rei vindicatio*) de quem

injustamente a detenha (p.234). Temos assim, que o atual Código Civil Brasileiro (CCB) não dá uma definição de propriedade, preferindo enunciar os poderes do proprietário.

No caso dos bens incorpóreos ou intangíveis, especificamente no campo da propriedade industrial, a Lei da Propriedade Industrial nº 9279/96 assegura em seu artigo 6º, “ao autor de invenção ou modelo de utilidade será assegurado o direito de obter a patente que lhe garanta a propriedade, [...]”.

Estipula-se assim um direito afirmativo sobre a propriedade tecnológica, representada pelas patentes industriais, direito este que outorga ao titular da invenção, durante um determinado período de tempo, o monopólio de fabricação de um produto ou processo. Complementarmente, em seu artigo 42º, a LPI confere ao titular da patente o direito de excluir terceiros, sem seu consentimento, de determinados atos econômicos como, produzir, usar, colocar à venda, vender ou importar produto ou processos, objeto da patente.

Em suma, o titular de um direito patentário possui o direito ao uso exclusivo no mercado do produto ou processo objeto da patente, durante um período de tempo (vinte anos), após o que a matéria cai em domínio público e pode ser utilizada por quem quer que seja.

Como vimos acima, não é possível discutir as diversas questões envolvendo transferência de tecnologias sem termos em mente o ordenamento jurídico da propriedade industrial, pois a comercialização tecnológica envolve, invariavelmente, a negociação de direitos sob aquela tutela.

Impacto dos novos conhecimentos na área da biotecnologia

A apropriação econômica pelo sistema produtivo-empresarial de novos conhecimentos técnico-científicos oriundos da biotecnologia geram os seguintes impactos: necessidade de proteção patentária; harmonização das legislações nacionais tendo em vista o incremento do intercâmbio comercial e tecnológico e o comércio de intangíveis tecnológicos como elemento-chave para integração econômica e complementaridade de ações estratégicas.

Os produtos biotecnológicos, em função da sua natureza, pressupõem atenção redobrada quanto aos aspectos de segurança e aos limites éticos necessários para garantia e respeito aos limites e liberdades individuais e a salvaguarda dos interesses públicos.

Referências

- Cassiolato, J. E, Lastres, H.M.M.1999, Inovação. Globalização e as Novas Políticas de Desenvolvimento Industrial e tecnológico. In: Globalização e Inovação localizada:Experiência de Sistemas locais no Mercosul. Brasília: MCT/IBICT.
- Gibbons, M, Limoges, C, Nowotry,H,Schwartzman,S,Scott.P e Trow, M,1997.The new production of knowledge.Introdução cap1 e cap 6 London Sage Publication.
- Lundwall, B. A, 2001. Políticas de Inovação na Economia do aprendizado. In Parcerias estratégicas nº10 Pg 200-218.

Patenteamento das novas tecnologias

Ana Cristina Muller

Agente de Propriedade Industrial da empresa Carminatti e Schulz

Falarei um pouco sobre a política de propriedade intelectual e transferência de tecnologia com relação à proteção por patentes para a área biotecnológica, especialmente para a parte de nanotecnologia.

Sobre propriedade intelectual, é muito importante saber o que e quando proteger. Proteger por proteger, já sabemos, não leva a lugar algum. É importante ter o foco no *core business* da empresa, para que vocês possam então estruturar o negócio com foco no desenvolvimento, com foco aplicado. Isso não significa dizer que a pesquisa básica não seja importante, muito pelo contrário, ela continua sendo fundamental. Mas, eventualmente, para algumas áreas da instituição ou da empresa é importante que se direcione um esforço maior para o desenvolvimento daquela tecnologia, para que ao final ela esteja pronta para chegar ao mercado.

Ultimamente, tem-se trabalhado muito com conceito de plataforma tecnológica. São patentes que são consideradas plataformas tecnológicas porque permitem uma série de aplicações. Nos Estados Unidos, principalmente, foi criado um consórcio chamado QB3, que é um consórcio formado por três universidades da Califórnia, a saber: Santa Cruz, São Francisco e Berkeley. O objetivo é trabalhar em parceria, em colaboração com empresas, com instituições privadas, no sentido de buscar o desenvolvimento e a proteção por patente para novas tecnologias, trabalhando basicamente com conceito de plataforma tecnológica.

Na verdade, atualmente, eles estão até buscando parcerias, inclusive aqui no Brasil, para tratamento de doenças negligenciadas, que é um dos focos do programa, e o outro para desenvolvimento de novas tecnologias relacionadas a anticorpos monoclonais.

Qual foi o intuito dessa colaboração? Unir o melhor de cada uma das instituições, a área principal de cada uma dessas instituições, para, junto com a iniciativa privada, buscar o desenvolvimento de novos produtos e serviços que possam efetivamente chegar ao mercado.

Lá fora também é muito comum a criação de empresas por pesquisadores oriundos de universidades. Grandes empresas biotecnológicas hoje em dia como a Amgen, Chiron, Genentech, têm um faturamento considerável e começaram como

pequenas empresas. Começaram como? Sendo formadas basicamente por pesquisadores oriundos de universidades.

Essa interação universidade/empresa é fundamental. Não é à toa que lá fora a maioria dessas empresas, pequenas empresas de biotecnologia que se transformaram em grandes empresas, como é o caso da Genentech e da Chiron, começaram localizadas em torno de prestigiadas universidades. Por quê? É importante essa inter-relação. A empresa não tem capacitação suficiente para muitas vezes fazer todo o desenvolvimento inicial de uma determinada droga. Essa parceria com a universidade é fundamental.

Para que essa parceria funcione, primeiro de tudo, é necessário formalização; prever cláusulas de propriedade industrial; acordo de confidencialidade. Tudo isso tem que ser previsto *a priori*. Nós aqui estamos no momento em que temos a Lei de Inovação a nosso favor, a criação dos NITs (Núcleos de Inovação Tecnológica) e tudo isso tem que ser feito *a priori*. Antes de dar início ao projeto efetivamente, essas questões têm que ser levadas em consideração.

Temos visto no Brasil as empresas de capital de risco que têm investido fortemente na criação de novas empresas, principalmente empresas de biotecnologia. Essas empresas têm que tomar cuidado com o quê? No futuro, qual o objetivo dessa pequena empresa que está sendo criada? Muitas vezes o objetivo é trabalhar com patentes; trabalhar com desenvolvimentos que gerem patentes, proteção por patente. Isso não quer dizer que tudo que desenvolvemos tem que ser patenteado. Mas no caso dessas empresas isso é fundamental, pois qual é o “produto” que essas empresas possuem? São suas patentes. Então, elas têm que cuidar lá do início; desde a estruturação do negócio. Vou trabalhar em parceria com universidade; ou estou trazendo para o meu negócio um pesquisador que está vindo de uma universidade? Como está sendo o desligamento desse pesquisador de seu empregador anterior? Ele está se desligando de forma parcial ou total da universidade? Ele vai continuar trabalhando na universidade em tempo parcial? Ao final do desenvolvimento, se uma patente vier a ser gerada, isso pode impactar na titularidade daquela proteção? Então, são aspectos que você tem que avaliar desde o início, porque o objetivo principal nessas situações é licenciar aquela tecnologia. Não é você própria que vai ter condição de comercializar, de desenvolver e comercializar efetivamente o produto, ou utilizar aquele processo patenteado. O seu objetivo é licenciar, você tem que estar com tudo muito certinho e organizado desde o início para garantir esse fluxo: fomento a inovação, proteção e efetivamente transformação daquela invenção em uma inovação. Sabemos que isso não é tão simples assim.

O sistema de patentes por si só, a proteção por patentes não é condição suficiente para que transformemos uma invenção numa inovação. Daí existe outro esforço adicional para que consigamos transformar aquela invenção em produto que chegue efetivamente ao mercado.

Propriedade industrial gera crescimento. Gera crescimento em que sentido? Através da criação de portfólios de propriedade industrial. E não estamos só fa-

lando da proteção por patente, temos que lembrar das marcas. A marca é aquele símbolo distintivo que diferencia o nosso produto ou o nosso serviço no mercado. É ela que nos diferencia da concorrência. Porque aquela marca transmite segurança, qualidade. É importante pensar na proteção sobre todos os aspectos. Quando minha pesquisa envolve uma nova variedade vegetal, vou me preocupar com a proteção por cultivares. Ademais, se essa variedade vai estar associada à inserção de um novo gene que vai permitir à planta expressar determinadas características como maior resistência a um herbicida, por exemplo, é importante estar atento à proteção por patente. Todos esses aspectos têm que ser avaliados desde o início.

Buscar melhoria de produtos ou processos. Ao final, quem ganha com isso? É a própria sociedade, porque temos condição de estimular o desenvolvimento e atrair empresas para investirem no desenvolvimento da nossa tecnologia. Na maior parte das vezes, quando depositamos o pedido de patente, estamos numa escala muito embrionária da pesquisa. E não sabemos às vezes de todas aquelas alternativas que previstas no nosso pedido de patente, qual delas dará certo, se é que há alguma daquelas alternativas que efetivamente dará certo e vai para o mercado. Temos que nos antecipar e prever dentro daquele pedido de patente um amplo escopo de proteção, uma grande alternativa de equivalentes funcionais. Então, se você testa uma proteína no laboratório, não vai querer proteção só para aquela proteína, vai querer proteger a proteína caracterizada por aquela determinada sequência de aminoácidos e equivalentes funcionais dela, justamente para garantir que se tenha uma exclusividade melhor no mercado. Só que, quando estamos tratando de biotecnologia particularmente, o que temos visto hoje são patentes com escopo extremamente elevado, extremamente amplo. Por um lado o titular da patente quer o máximo de proteção, porque aquilo é o melhor dos mundos para ele, o que vai permitir-lhe competir no mercado de forma privilegiada, impedindo os concorrentes de atuarem naquele segmento com ele. Mas, em contrapartida, até que ponto aquele escopo tão amplo que vemos na patente não está prejudicando novos desenvolvimentos e o desenvolvimento tecnológico que é o objetivo também do sistema de patentes?

Uma das discussões que existe hoje em dia é o balanceamento das regras do sistema de propriedade industrial. O sistema de propriedade industrial foi criado e justamente tem uma função social relacionada. O objetivo é estimular o desenvolvimento, já que o pedido de patente é publicado para conhecimento de terceiros e permite justamente esse desenvolvimento, diferentemente do segredo de negócio. A informação privilegiada só tem valor para a empresa enquanto ela permanecer em sigilo. A importância do sistema, hoje, vem sendo questionada. Balanceamento entre os interesses dos titulares e dos inventores e os interesses da sociedade. Patente é importante? É, porque é um estímulo à inovação. Nenhuma empresa vai querer investir tempo e dinheiro no desenvolvimento de uma tecnologia se não souber que, se o projeto dela der certo e for para o mercado, no mínimo ela terá uma exclusividade para recuperar todo o investimento. Por outro lado, temos que balancear esse monopólio temporal.

O que vemos em algumas situações é um certo desbalanceamento entre os interesses do titular e os benefícios para a sociedade. Patente é importante? Volto a dizer, é. É importante que as universidades, as instituições de pesquisa estejam estruturadas para orientar seus pesquisadores, orientar seus professores a como maximizar o resultado dessa pesquisa. Isso não é feito, nada feito. A instituição, o governo, investe tempo e dinheiro no desenvolvimento de determinada tecnologia. Então, por que não permitir que aquela tecnologia venha a ser patenteada e que, eventualmente, venha a ser de interesse de determinada empresa que queira transformar aquilo que está ainda numa escala embrionária em algo que chegue ao mercado?

Pensemos em propriedade industrial. Por quê? Aumenta o valor da empresa como um todo. Lá fora as ações de uma empresa caem porque uma patente importante de um produto que vende mais de um bilhão de dólares por ano vai cair em domínio público. O prazo de vigência dela está acabando e ela não tem novas patentes associadas a produtos que vendam como aquele. Então, às vezes, as ações dessas empresas caem. Mesmo para as empresas que não tenham como prática atuar no patenteamento de seus produtos ou processos é importante que elas estejam preocupadas com o sistema de patentes e o seu conhecimento. Porque elas podem lançar um produto que eventualmente viole a patente de alguém. Então, por mais que não desenvolvam tecnologias que possam ser por si só patenteadas, antes de lançarem qualquer produto ou usar qualquer processo no mercado, elas têm que estar atentas para verificar se não lançam um produto que, eventualmente, viole direitos de terceiros.

Dentro das empresas, quem toma as decisões em relação aos produtos? É o departamento de marketing na maioria das vezes. É o departamento de marketing que diz: “Estou vendo no mercado várias empresas comercializando determinado produto”. Uma determinada droga, por exemplo, usada no tratamento do câncer. “Este é um mercado potencial, quero entrar e concorrer nesse mercado também.” Toma a decisão, envia a informação para a área de desenvolvimento e, quando o produto está prestes a ser lançado, lembra que existia a área de patentes dentro da empresa e decidem contatá-la, verificando que determinada patente associada àquela droga ainda está válida no Brasil”. E aí de repente tem-se que abortar todo o desenvolvimento e todo um lançamento de produto, quando ele já estava pronto para ir para o mercado. Daí a importância para que haja uma interação entre todas as áreas da empresa. A área de pesquisa com a área de desenvolvimento, a área de marketing e a área de propriedade industrial. É importante, é fundamental.

Propriedade industrial é também um estímulo para o empregado, na medida em que pode permitir que aquele empregado que é inventor de um pedido de patente tenha uma premiação, tenha a possibilidade de auferir ganhos financeiros caso o objeto da patente venha a ser comercializado. No caso das instituições públicas, isso é obrigatório, tem que ser previsto no regulamento interno de cada instituição. No caso das empresas privadas, fica a critério de cada uma, mas tenho visto grande número de empresas que muitas vezes não dão estímulo financeiro

em si, mas dão outros benefícios que estimulam o empregado a buscar ou reportar todo um novo desenvolvimento à área de propriedade industrial.

O número de depósitos no INPI é em torno de 22 mil pedidos/ano e o número de depósitos de nacionais – até não é um número tão pequeno em relação aos depósitos em geral – é em torno de 30% a 40%, às vezes até um pouco mais. Entretanto, quando olhamos a qualidade dessas patentes, elas são patentes com escopo de proteção extremamente fraco. São patentes que não foram elaboradas com o cuidado necessário para que tenham uma eficácia legal, o que acabam fazendo com que aquele titular esteja gastando tempo e dinheiro, sem ter ao final a proteção que deseja.

Em relação às concessões junto ao escritório norte-americano de patentes o número é reduzido também. Se olharmos o número de concessões para pedidos brasileiros, em torno de 120, é um número extremamente pequeno, principalmente se considerarmos que nos Estados Unidos são depositados cerca de 350 mil pedidos de patente/ano. O número de depósitos de empresas e instituições nacionais lá fora ainda é pequeno. É claro que há toda a questão do custo associado. Tem que avaliar muito bem se aquela tecnologia encontra mercado lá fora, porque não adianta depositarmos também se não vemos um mercado potencial para aquela tecnologia. Mas o número ainda é relativamente reduzido.

No Brasil, por outro lado, quais são os principais depositantes? São grandes empresas. Procter & Gamble, Pioneer, DuPont, Grupo L'Oréal. Temos ali a Petrobras, que aparece como uma das grandes depositantes de pedidos de patente no Brasil. Mas, em termos de empresas nacionais e instituições de pesquisa, temos um número que acho que precisa ser buscado para que cheguemos a não proteger por proteger porque patente também significa custo, mas trabalhar com o conceito de: vamos identificar quais são os projetos-chave da instituição, quais são aqueles projetos que consideramos estratégicos para a instituição; e desde o início em relação a esses projetos vamos fazer busca de patentes, verificar o que já existe protegido ou não, quais são as brechas, as alternativas que se têm para aquele desenvolvimento, se vale a pena continuar desenvolvendo aquela tecnologia. Tenho todo o conhecimento necessário para desenvolver o projeto da forma que quero ou é importante a busca de parceiros? Por outro lado, desde o início, para trabalhar em parceria, tem que se cuidar da formalização.

A patente biotecnológica

Muitas vezes a patente é o único “produto” que a empresa possui. Só que a patente ou o número de pedidos de patentes por si só não quer dizer muita coisa. Se vocês estão interessados em estimular outra empresa ou investidor a aportar capital no desenvolvimento daquela tecnologia, não é a quantidade que vai interessar, mas sim a qualidade daquela patente. Qual é o escopo de proteção que aquela pa-

tente confere? Se temos uma patente com o escopo extremamente fraco, que ao final um concorrente vai poder competir conosco no mercado da mesma forma, fazendo pequenas modificações em relação àquilo que está protegido na patente, a minha patente não tem sentido. E aí, quando estamos tratando de biotecnologia, isso é fundamental. A biotecnologia é uma área multidisciplinar. Quando estamos tratando, por exemplo, da patente para uma vacina recombinante, teremos especialistas de imunologia, especialistas da área de biologia molecular, da área de desenvolvimento de bioprocessos. É uma área onde a inter-relação entre as equipes é fundamental. E muitas vezes temos que solucionar questões de comprovação dos requisitos de patenteabilidade, como o da atividade inventiva. E, quando estamos tratando de novas tecnologias, já por si só temos uma barreira, que é um receio daquilo que é novo. Tudo aquilo que é novo traz incerteza, traz muitas vezes insegurança. Precisamos suplantar aquela dificuldade inicial em relação ao convencimento público e, na área de biotecnologia não foi diferente. Quando a proteção por patente se iniciou nessa área, foram várias as discussões em relação à proteção de genes, por exemplo, na Europa e nos Estados Unidos. Até que ponto você estaria protegendo algo que era novo, inventivo; ou não, você estava trabalhando no campo das descobertas ou você estava trabalhando na verdade com algo que não deveria ser patenteado. Um dos primeiros casos foi relacionado a um hormônio que tem uma função importante no parto e a patente relacionada dizia respeito a um cDNA que codificava esse hormônio - a relaxina. A patente chegou a ser concedida pelo escritório europeu de patentes e houve oposição por mais de nove empresas, instituições, ONGs, que diziam o seguinte: "Não se pode conceder patente para isso porque estaria se protegendo a vida humana". Mas na verdade, por quê? A justificativa desses grupos estava baseada no entendimento de que a mulher deu origem ao RNA, que por sua vez teria sido usado para a obtenção do cDNA. Então eles consideravam que a vida humana estava sendo patenteada e, por isso, patentes para genes humanos não deveriam ser concedidas. Mas, na verdade, a proteção não recaía sobre a vida humana, mas sobre uma molécula química que nada mais era do que o cDNA.

Essas discussões foram muito debatidas lá fora e acabaram dando origem, inclusive, a uma diretiva européia para regulamentar a proteção na área de biotecnologia. As tecnologias, conforme vão avançando, vão gerando novos debates e temos que estar preparados para lidar com essas discussões e ver o balanceamento dos interesses.

O tempo, desde o lançamento de um novo produto até o surgimento de um concorrente, também baseado em um produto inovador, vem caindo consideravelmente nos últimos anos, o que demonstra a alta competitividade enfrentada pelas empresas, especialmente na área farmacêutica, ou seja, cada vez mais as empresas estão buscando lançar produtos inovadores para concorrer com aqueles que já existem.

Patentes de segundo uso, por exemplo. Patentes de segundo uso são importantes? São importantes porque às vezes você identifica uma determinada molécula que será usada para o tratamento da AIDS, originalmente, e agora você identifica que aquela mesma molécula será usada para o tratamento do câncer. É isso o que

a maioria das empresas vem fazendo. Cada vez é mais caro desenvolver ou identificar novas drogas. E já existe aí um banco de moléculas com possibilidades de novos usos a serem identificados. Então, o que as empresas vêm fazendo? Trabalhando em cima desses bancos para identificar, dentre aquele conjunto de moléculas conhecidas, novas aplicações para elas. Então, são patentes importantes. Acho que, no caso das empresas nacionais, das instituições nacionais, é uma possibilidade importante porque o gasto seria relativamente menor em relação ao desenvolvimento dessas novas aplicações quando comparado à obtenção de novas moléculas.

Mas essas patentes têm uma discussão muito grande que é exatamente até que ponto a identificação daquele novo uso médico associado àquela molécula é algo realmente novo e inventivo. Estamos tratando de algo que possuía uma atividade que já era intrínseca daquela molécula? Portanto, a tendência tem sido a de se justificar para aquela patente de segundo uso médico a existência de intervenção humana efetiva para identificação daquele novo uso.

O investimento em pesquisa e desenvolvimento sobe de forma exponencial e a identificação de novas moléculas, moléculas essas que são aprovadas para comercialização junto ao FDA, vem caindo ou se mantendo estável. Ou seja, não vem acompanhando o crescimento exponencial dos gastos em pesquisa e desenvolvimento. Por isso que as empresas vêm, cada vez mais, tentando maximizar o ciclo de vida dos seus produtos/patentes.

Lei de Propriedade Industrial na biotecnologia

Em relação à Lei de Propriedade Industrial brasileira e o que fala em relação à parte de biotecnologia, cito o art. 10 (IX), que menciona:

“Não se considera invenção o todo ou parte de seres vivos naturais e materiais biológicos encontrados na natureza ou ainda que dela isolados, inclusive os genomas e genoplasma de um ser vivo natural e processos biológicos naturais”.

Já segundo o artigo 18 (III):

“Não são patenteáveis o todo ou parte dos seres vivos, exceto os microorganismos transgênicos que atendam aos requisitos de patenteabilidade”.

Por conta desses artigos, não se concede proteção para extrato de planta, moléculas e microorganismos isolados da natureza, por exemplo.

A alternativa nesse campo é buscar a proteção no País para uma composição farmacêutica compreendendo o extrato, por exemplo, ou o seu processo de obtenção, microorganismos modificados geneticamente, construções gênicas, dentre outros. Importante lembrar que em outros países como Estados Unidos e Europa, todas essas concretizações são possíveis de proteção, devendo o pedido de patente incluir todas elas.

Considerando produtos que não são patenteáveis. Assim, uma insulina humana isolada ou purificada de células Beta não seria patenteável, o gene que codifica essa insulina humana isolada, o microorganismo isolado da natureza, o antibiótico x produzido por esse microorganismo, sementes, extrato e células de plantas e animais não são patenteáveis no Brasil. Por outro lado, como transformar invenções nessa área em patenteáveis? É possível proteger um vetor de expressão que carregue o gene que codifica aquela insulina humana, a insulina humana recombinante, o uso do extrato isolado da planta na preparação de um medicamento para o tratamento de determinada doença, construções gênicas em geral, processos de isolamento ou purificação de produtos e processos relacionados à transformação de plantas.

Monitorar bancos de patentes é fundamental. Atividade que deve ser feita desde o início, antes de começar qualquer projeto de pesquisa.

Monitorar prazo de vigência das patentes de interesse para saber quando estarão liberados para lançar determinado produto sem violar direitos de terceiros, identificar patentes que se considere não atender aos requisitos de patenteabilidade, dentre outros.

É importante que o especialista em patentes atue em conjunto com o especialista em transferência de tecnologia, buscando o licenciamento daquelas tecnologias protegidas, para que elas não fiquem paradas na gaveta. É importante avaliar, também, até que ponto é interessante continuar mantendo aquele privilégio.

Ao analisarmos as patentes relacionadas às novas tecnologias, o que vemos? Reivindicações com uma estrutura funcional que não caracteriza os produtos apenas através de características químicas ou bioquímicas; os titulares acabam protegendo o resultado dessas pesquisas através de características funcionais. Eles acabam criando limitações não estruturais e que geram uma proteção maior, porque às vezes se está protegendo um mecanismo de ação que independe da estrutura da molécula e do composto envolvido.

Um exemplo disso é uma patente da Eli Lilly & Co, nos Estados Unidos, que requer proteção para um método para inibir a hipertensão intraglomerular e a disfunção renal.

Existem dois grupos de reivindicações. Um deles, com reivindicações do tipo Markush, que identifica um composto ou uma família de compostos caracterizados por sua estrutura química, que já confere escopo de proteção razoável. Outro conjunto de reivindicações com um cunho funcional, que protege qualquer composto químico que iniba essa enzima Beta da proteína quinase C, que venha a ser usada para inibição da hipertensão intraglomerular. Qualquer composto que atue através da inibição dessa enzima da proteína quinase C estaria presente dentro do escopo de proteção dessa patente. O que significa isso? Que qualquer molécula, incluindo aquelas que sequer foram pensadas ou idealizadas, estará prevista dentro do escopo de proteção dessa patente. Ela tem um escopo extremamente amplo.

Em relação à interação universidade-empresa. Lá fora as universidades são muito ativas. Vejam um exemplo de patente relacionada ao hormônio do crescimento humano, uma das patentes biotecnológicas mais lucrativas. A patente pertence à Universidade da Califórnia. A Universidade e a empresa Genentech, Inc. acabaram partindo para um litígio, uma disputa judicial, porque a Genentech foi acusada pela Universidade da Califórnia de violar sua patente relacionada ao hormônio do crescimento humano. Ao final as partes fizeram um acordo; o litígio não chegou ao fim. Provavelmente a Genentech propôs o acordo porque, primeiro, não queria ficar com sua imagem prejudicada junto às universidades com as quais interage e, segundo, porque deve ter visto que suas chances de ser bem-sucedida eram pequenas. Por conta desse acordo, a Genentech pagou cerca de US\$ 150 milhões à Universidade da Califórnia e ainda concordou em construir um Centro de Ciências Biológicas no valor de US\$ 50 milhões. As cifras são extremamente elevadas porque lá se tem uma fórmula de cálculo baseada em danos punitivos, que ainda é um pouco diferente da nossa realidade, muito embora alguns juízes já estejam se pronunciando nesse sentido em ações infração de marcas e patentes, mas mostra como as universidades lá são ativas na proteção e na defesa dos seus direitos.

Nanotecnologia

Quero mencionar um pouco sobre a nanotecnologia, uma área onde também como a biotecnologia os especialistas têm características multidisciplinares. São profissionais das áreas de física, eletroeletrônica, biomédica, química. Um segmento com atuação nas mais diversas áreas de aplicação, desde a indústria automobilística, passando pela indústria química, farmacêutica e biotecnológica. Formulações, por exemplo, microparticuladas, nanoemulsões, que melhorarão a biodisponibilidade da droga, sistemas baseados em microeletrodos revestidos com filmes poliméricos nanométricos que permitirão identificar a qualidade da água, características de bebidas. Um exemplo é a patente da EMBRAPA relacionada à língua eletrônica, como eles chamam, que nada mais são que sensores revestidos com filmes poliméricos nanométricos, e que têm função bem específica e vêm sendo testados atualmente pelas empresas certificadoras de café para diferenciar o paladar.

Nos Estados Unidos, foram aprovados cerca de US\$ 3,7 bilhões para pesquisa e desenvolvimento da nanotecnologia entre 2005 e 2008. Eles têm a proteção por patente como algo fundamental, principalmente para as pequenas empresas. Os Estados Unidos obviamente lideram o *ranking* no número de patentes concedidas e esse número aumentou entre 1997 e 2002 em mais de 600%, passando para cerca de 2.650 patentes concedidas na área de nanotecnologia. Esse percentual ainda é pequeno quando comparamos em relação às outras tecnologias protegidas. As patentes relacionadas a nanotecnologia representam cerca de 2% das patentes protegidas nos Estados Unidos, mas vemos que os investimentos vêm sendo crescentes nessa área. O mesmo que ocorreu com a biotecnologia, que no início da década de 80 possuía um reduzido número de patentes, e ao final da década de 80, havia um

volume considerável de patentes. No início, as patentes saíram com um escopo de proteção amplo; e o que se tem receio hoje é que as patentes na área de nanotecnologia sejam concedidas da mesma forma, sem um exame mais criterioso, especialmente porque é uma área multidisciplinar em que os examinadores precisam estar preparados para avaliar essas questões, já que vai implicar no conhecimento das mais diversas áreas. Nos Estados Unidos, o USPTO montou um grupo de trabalho só para avaliar se eles vão dividir a repartição norte-americana em setores específicos, como acontece com a biotecnologia; onde os examinadores são divididos em subgrupos. Estão avaliando como fazer isto nos Estados Unidos, e esse é o grande desafio; garantir que as patentes sejam concedidas após um exame realizado por profissionais tecnicamente preparados, para que tenham um escopo de proteção justo àquilo que foi criado. E para isso é preciso que haja examinadores treinados, ferramentas eficientes e eficazes para busca de documentos de patentes.

Estas são situações que vocês conhecem, já devem ter visto ao longo desses últimos dias, do investimento que o Brasil vem fazendo também no Programa Nacional de Nanotecnologia.

Só em número de patentes, fazendo uma pesquisa na base Lattes do CNPq com a palavra nanotecnologia, por exemplo, apareceram 796 pesquisadores trabalhando com esse tema. A Unicamp tem cerca de 43 pedidos depositados onde de alguma forma aparece a palavra nano dentro do escopo de proteção. O número de publicações da Unicamp no período 1991 a 2004 foi de 447 artigos. Quando olhamos em termos de depósitos de pedidos de patentes, ainda vemos uma diferença grande. Isso significa que tudo o que está sendo publicado deve ser objeto de patente? Não, mas talvez a universidade esteja deixando ainda passar oportunidades importantes em relação àquilo que é protegido.

Publicações na área de nanotecnologia no conjunto das principais universidades brasileiras: Cerca de 1.700 documentos publicados entre 1991 e 2004.

Desafios para patentes em nanotecnologia: Atrair e treinar examinadores de patentes com conhecimento suficiente para examinar pedidos na área, reduzir os atrasos previstos nas concessões justamente pela complexidade da matéria. Espera-se que os exames sejam mais demorados, mas o importante é gerenciar o risco de concessão de patentes sem um exame adequado, que acabe dificultando o crescimento e a inovação, ao invés de estimulá-los.

O que quero deixar de mensagem? É importante, antes de iniciarmos ou contratar pesquisas, independente da área que estejamos tratando, formalizar parcerias, cuidar da questão da titularidade desde o início do projeto, realizar busca em bancos de patentes desde o início do projeto, reavaliar cada etapa adicional do desenvolvimento do projeto, reavaliar e refazer todas essas buscas para que consigamos minimizar os riscos para que, quando estivermos com a tecnologia pronta, tenhamos maior certeza de que teremos o objeto daquela tecnologia protegida por patente. As universidades acabam perdendo muito quando o objeto das patentes fica parado na mesa dos pesquisadores ou sem uma avaliação apropriada em relação ao que pode ou não ser protegido.

O uso da informação tecnológica no desenvolvimento e patenteamento de biotecnologia

Alex Todorov

Pesquisador do Centro de Divulgação, Documentação e Informação Tecnológica do Instituto Nacional da Propriedade Industrial

Quero voltar um pouco o relógio, falar sobre a situação de um pesquisador que ainda não desenvolveu um produto ou processo a ponto de depositar um pedido de patente, um pesquisador que ainda está fazendo sua pesquisa. Esqueçam um pouco o conceito da patente como um diploma legal concedido pelo Estado que lhe confere o poder de excluir terceiros dos direitos de exploração do objeto protegido pela mesma, e pensem na patente como um documento capaz de fornecer informações.

Se pensarmos em matéria de informação tecnológica como um todo, ou seja, uma informação associada a uma tecnologia, de onde ela veio, quem a faz, como ela é feita, para que serve, observamos que o homem gera tecnologia desde que inventou o fogo. Atualmente, atingimos uma situação em que temos uma quantidade inacreditável de informações a respeito das tecnologias; é só ver todos os materiais e processos que nos cercam para se ter noção da quantidade de tecnologias que surgiram nos últimos tempos.

O mais importante é o fato de que essa informação tem qualidade. Ao contrário de uma fórmula mística manuscrita num livro no fundo da biblioteca de um mosteiro, hoje as informações associadas às diferentes tecnologias são oriundas da utilização do método científico. Isso atribui qualidade a essa informação tecnológica com a qual podemos trabalhar. Hoje, além de quantidade e qualidade, a informação tecnológica está mais do que nunca acessível, pois não está mais restrita ao exemplo de um livro oculto na biblioteca de um mosteiro. Tivemos alguns breakthroughs nessa área. Um dos mais importantes teria sido a invenção da prensa de Gutemberg, que permitiu que se comesse a imprimir livros em grande escala. Hoje, na era da informação, um segundo passo foi dado no sentido de aumentar essa acessibilidade, com o computador armazenando, processando e assim tornando o acesso a determinada informação sobre uma tecnologia muito mais fácil.

Quando falamos sobre o chamado modelo de inovação, pensamos em geral num modelo de inovação linear, ou seja, começa-se com uma pesquisa básica e,

caso algo interessante seja descoberto, avança-se para a pesquisa aplicada, a qual eventualmente leva a algo a ser desenvolvido, capaz de um dia chegar ao mercado. É a diferença entre invenção e inovação. Existem milhões de invenções, sendo que poucas chegam efetivamente ao mercado, onde podem gerar dinheiro. Quando se tem uma invenção que gera um ganho de capital, tem-se uma inovação. Hoje, o modelo mais aceito não é o linear, e sim um mais complexo. Como se tem a informação disponível e confiável, não necessariamente é preciso começar pela pesquisa básica; pode-se pegar elementos de conhecimento pré-existentes e assim evitar a reinvenção da roda. Assim, existe uma série de outros fatores que interferem no processo de inovação. Darei como exemplo uma política governamental. Verifiquemos o caso dos catalisadores utilizados nos canos de descarga dos automóveis. Esta é uma tecnologia norte-americana, mas inicialmente só se desenvolveu na Europa, porque as legislações ambientais de lá eram mais rigorosas que as norte-americanas, obrigando as montadoras a usar este sistema em seus veículos. É um exemplo de um fator importante que pode interferir no processo de inovação.

Como a informação tecnológica tem o potencial de modular esse sistema, as informações geradas constituem um bem e uma ferramenta valiosa para o desenvolvimento tecnológico. Esse bem é intangível, não é possível atribuir-lhe um valor absoluto. Uma informação que hoje nada vale, amanhã pode ser extremamente útil; e é interessante o fato de não estar sujeita à escassez pela apropriação. Não é como uma mina de ouro que quanto mais ouro se tira menos ouro se tem. No conhecimento, quanto mais se estuda uma área, mais se descobre, e mais nos apercebemos de que há mais coisas a serem descobertas. Investir em conhecimento tem um retorno que não se consegue apreçar.

Dentro desse conceito, por que usar o sistema de patentes como uma fonte de informação? Uma fonte de informação, como o próprio nome diz, é algo capaz de fornecer informações. Periódicos científicos são uma fonte de informação. Jornais, idem. Patentes, também; como toda e qualquer fonte de informações, ali dentro se tem coisas úteis, boas, e inúteis. O jornal de hoje pode estar falando sobre o aumento salarial que o servidor ou a bolsa de iniciação científica terá, isso é muito bom para você, ou pode estar falando sobre com quem uma atriz está se casando, o que para você pode nada significar. Da mesma forma, no sistema de patentes há documentos publicados que em nada lhe serão úteis, e há aqueles que lhe serão de extrema valia. Cabe a quem está manipulando esta fonte de informações encontrar aquilo que procura.

Por que usar o sistema de patentes como fonte de informação? Ele tem algumas particularidades que o tornam interessante. Por exemplo, a quantidade de documentos. É verificado atualmente um crescimento anual estimado de 600 mil documentos de patentes no mundo e, em determinados casos, a divulgação ocorre exclusivamente por patentes. Se você ficar olhando artigos científicos, não vê esta informação. A empresa muitas vezes tem determinado produto ou processo que joga direto em patente; a ela não interessa fazer um grande caso a respeito daquilo na mídia ou em revistas especializadas, ela quer ganhar dinheiro, e não fama.

Um outro fator importante é a abrangência. Há patentes sobre alças de caixão, a motores de foguetes. Isso dá uma real dimensão da coisa. Em uma única fonte de informação, é possível se acessar os mais diferentes campos tecnológicos, ou seja, em um lugar você tem como consultar tudo.

Os acervos de patentes estão cada vez mais acessíveis. A home page do escritório europeu de patentes, por exemplo, dá acesso a patentes publicadas em mais de 70 países, gratuitamente. Consegue-se entrar lá e baixar o documento inteiro. Ou, se ele for muito grande, pode-se vê-lo página a página, mas acessando-o inteiramente. Comparem isso com um artigo científico; algumas revistas, depois de um ano, liberam o conteúdo, algumas depois de três meses, mas a maioria cobra. Eu sei porque faço buscas de patentes e artigos e às vezes acho um artigo publicado numa revista obscura da Austrália e sou obrigado a comprá-lo numa média de US\$ 14,00 a US\$ 20,00.

A maioria das patentes pode ser acessada desta forma gratuita. No entanto, se assim for de seu interesse, o INPI pode lhe fornecer qualquer documento de patente por R\$ 5,00, não interessando se o mesmo tem dez páginas ou dez mil páginas. Esta acessibilidade à informação é fundamental.

Como eu disse, geralmente as empresas e instituições tendem a patentear primeiro e publicar depois, o sistema de patentes vai portanto conter a informação mais recente em relação ao que chamamos de estado da técnica, que é tudo o que existe publicado hoje.

Todas as legislações exigem que um documento de patente descreva aquilo que o indivíduo pretende proteger. Tem que descrever de forma que um profissional da área consiga reproduzi-lo. Se existe essa exigência de descrição, você pode confiar no documento como um fornecedor de informações. Além disso, as patentes têm formato universal. Elas têm dados bibliográficos acerca do inventor, do depositante, do país que está publicando aquele documento, do resumo, do título; tudo está em campos específicos numerados. Não é como os artigos científicos em que, em um, materiais e métodos estão no meio e, em outro, estão no final. Em algumas nem estão mais; eles dão um link para que se possa acessar a informação na Internet.

Além disso, as patentes estão divididas pela Classificação Internacional de Patentes (CIP), simplesmente o maior, melhor e mais abrangente sistema de classificação de tecnologia já criado pelo homem. Teoricamente, tudo o que já foi inventado é passível de ser classificado de acordo com a CIP. Isso leva a um critério objetivo para se acessar os documentos de patentes. Ou seja, quero acessar todas as patentes que falem sobre pneus; existe uma classificação para pneus; não sou obrigado a aprender como se escreve pneu em turco. Simplesmente utilizo a CIP como um critério para obter estes documentos.

O documento de patentes tem suas informações bibliográficas na folha de rosto, ele tem um relatório que descreve a invenção, tem as reivindicações onde a

pessoa efetivamente pede aquilo que pretende para proteção; tem desenhos, se necessários, e resumos. É uma estrutura regular.

Aqui cabe comentarmos algo interessante. Há uma grande diferença entre patente concedida e documento de patente. A patente concedida é aquela que já passou por todos os trâmites legais dentro de um órgão do tipo INPI e que efetivamente terá um escopo jurídico, uma coisa de interesse jurídico. O que você está protegendo, o que não está. Em caso de litígio, este é o documento a ser consultado para se verificar se está ou não ocorrendo uma contrafação.

Para quem está desenvolvendo pesquisa, o mais importante é a informação tecnológica contida ali e não a jurídica. Muitas vezes você tem documentos com informações valiosas que nunca foram protegidas por uma patente. Por exemplo, havia um período em que, na legislação brasileira, não era permitido patentear produtos e processos químicos farmacêuticos. Conseqüentemente, todos os documentos depositados naquela época contêm informações valiosas que nunca foram alvo de proteção patentária efetiva. Então, não se tem uma informação jurídica, mas a tecnológica. E para quem está desenvolvendo um produto, um processo, importante é a tecnológica.

Que tipo de informações posso extrair de patentes? Posso fazer um levantamento de capacitação tecnológica através da identificação de uma técnica específica. Posso fazer um levantamento das tecnologias em nível mundial por empresa, inventor e assunto. Que empresa mais domina esse tipo de tecnologia? Quem é o inventor que mais patenteia nessa área? É possível fazer um mapeamento de citações em patentes. Estas, assim como os artigos científicos, citam outros que a precederam. O artigo não tem uma lista bibliográfica no fim? A patente também tem dentro dela: o documento faz menção a outros assim: "Atualmente, para fazer isso, existe o processo A, o B e o C. Eu inventei o D, que é melhor que os outros". No que ele citou A, B e C, você sabe o que havia antes. Se você ler A, B, ou C, eles citarão outros, então é possível andar para trás na tecnologia, é possível até fazer uma árvore tecnológica e prever pontos cegos, coisas que ninguém estudou, coisas que começaram a ser estudadas e abandonadas.

E você ainda tem a questão da análise da família de patentes, ou seja, quando uma patente é depositada em mais de um país, todos esses pedidos constituem uma família. Através de uma busca de família, posso saber se aquela patente foi depositada na China, na Europa, no Japão ou nos Estados Unidos, por exemplo.

Sob o ponto de vista técnico-econômico, posso identificar tecnologias alternativas. Temos muito isso no INPI, na nossa seção de buscas. Vem uma empresa dizendo: "Tenho um contrato com esta empresa para fazer isso e isso, só que não estou agüentando, os preços dela estão aumentando muito". Tivemos um caso recente de uma marcação de vergalhões; a empresa X faz um vergalhão e quer o símbolo dela em seu produto; isto era feito através de uma eletroerosão, um processo para o qual havia uma patente licenciada. A empresa que fazia vergalhões usava este processo

e era obrigada a pagar para a outra; como os valores exigidos estavam se tornando muito altos, esta empresa procurou o INPI com a seguinte questão: “Existe algum outro método de marcação de vergalhão? Protegido ou não, não interessa, quero fazer negócios”. Uma busca foi então realizada com o objetivo de encontrar tecnologias alternativas para a marcações destes produtos.

É possível identificar tecnologias emergentes, ver o que está saindo de mais novo através da análise da documentação de patentes. Isso pode levar alguém a prever novos produtos e assim direcionar suas atividades, tanto do ponto de vista de uma empresa quanto de um laboratório de pesquisa. Imaginem, por exemplo, a invenção de uma câmera de 5.0 megapixels na época em que todo meio de armazenamento que havia eram disquetes de 1.44 megabytes. Ninguém investiria porque não havia uma base tecnológica para começar. Hoje já temos patentes de HDs minúsculos trabalhando na faixa de terabytes. Então, já é possível começarmos a prever a tecnologia que vem por aí.

Uma busca na documentação de patentes pode fornecer fundamentos para investimentos. Posso ter melhores condições de compra de tecnologia. Posso ver o indivíduo que tem uma patente de um processo semelhante àquele que quero e posso negociar; como esse caso do vergalhão, “Não vou mais comprar sua tecnologia porque ele tem uma melhor e está mais barata”. Aí ele abaixa o seu preço. Você tem como fazer isso.

E aquela que todos estão ouvindo aqui, que é a análise de validade. Quero produzir algo nesse país. É permitido ou não? Há patente protegendo ou não? O tempo todo surgem empresas querendo produzir medicamentos genéricos no Brasil e nos perguntam: “Esse medicamento está protegido por patente no Brasil?”. E fazemos a busca.

Entre os fatores que podem levar alguém a realizar uma busca de patentes está a investigação prévia de patenteabilidade. Antes de entrar com pedido de patente, antes de gastar dinheiro escrevendo, depositando, etc., eu posso verificar se determinada tecnologia já foi inventada ou não. Atualmente esta é uma situação lamentável, que verificamos com grande regularidade no INPI. A quantidade de coisas que as pessoas acham que inventaram e que na verdade já foram inventadas é tenebrosa. Posso citar o caso do inventor que nos fez uma visita para verificar se sua invenção já existia ou não. Sabem aquele lampião a gás utilizado por pipoqueiros? Como a parte superior daquilo esquentava bastante, ele teve a idéia de adaptar uma chapa em cima. Desta forma, se você está acampando, pode aquecer água, fritar um ovo ou preparar uma refeição enquanto tem sua iluminação. Alguém já viu isso para vender? Eu nunca vi. No entanto, há umas 15 patentes norte-americanas para este tipo de tecnologia. O sujeito saiu triste. Por isso, recomendamos: “Não interessa o quão vocês achem que o seu invento seja novo, bonito, maravilhoso; façam a busca. Isso economizará tempo, dinheiro e problemas”. É necessário ressaltar que o INPI fará uma investigação “oficial” de patenteabilidade de um jeito ou de

outro. A partir do momento em que algo for depositado no INPI, e for submetido a exame, o examinador fará uma busca para ver se sua invenção atende aos requisitos de patenteabilidade previstos em nossa legislação. Já que você será obrigado a passar pela “oficial”, faça antes a prévia, mesmo na fase de pesquisa. A busca de patentes permite avaliar o estado da arte de uma tecnologia, possibilitando que sejam evitados esforços e investimentos duplicados em pesquisa e desenvolvimento. Acontece com uma triste frequência: visitando universidades brasileiras, descobrimos grupos de pesquisa investindo em tecnologias já patenteadas, às vezes, há dez anos.

Há ainda a busca objetivando obter documentos para subsidiar ações de oposição e nulidade. Se você acha que um depositante que está prestes a ganhar uma patente, não deveria ganhá-la, por achar que existe alguma anterioridade impeditiva, faça uma busca, ache um documento e entre com um subsídio ao exame técnico, expondo as razões pela qual a patente não deveria ser concedida. Caso ela já tenha sido concedida, entre com uma ação de nulidade.

No que diz respeito a interesses mercadológicos, através da investigação em bancos de patentes, é possível ainda buscar um mercado para livre exploração. Para, por exemplo, fabricar e exportar um medicamento para a China, é necessário verificar se o mesmo não se encontra protegido por uma patente válida naquele país. Uma investigação semelhante também se mostra útil para a identificação de soluções técnicas. Se há um problema no meu laboratório ou na minha pesquisa, posso me perguntar: “Alguém já resolveu isso? Será que há um jeito de acelerar meu trabalho não perdendo tempo resolvendo um problema que outros já resolveram? Então, você pode procurar uma solução técnica na documentação de patentes.

Ainda dentro das diferentes razões que podem levar um profissional a executar ou encomendar uma busca em documentação patentária, há os interesses históricos. É possível saber, por exemplo, quais empresas estavam depositando patentes em setores estratégicos como siderurgia, borracha, munições, etc. em plena Segunda Guerra Mundial.

A única limitação que existe na busca de patentes é o período de sigilo. Todo e qualquer pedido depositado num instituto de patentes pode levar até 18 meses para ser publicado. Tudo que está sendo publicado hoje na Revista de Propriedade Industrial, a publicação oficial do INPI, foi depositado até um ano e meio antes.

O CEDIN, Centro de Divulgação, Documentação e Informação Tecnológica do INPI, possui serviços de disseminação de informação tecnológica do seu acervo de mais de 32 milhões de documentos de patentes. Executamos vários serviços de busca; não vou entrar em detalhes agora; aos interessados, favor entrar em contato conosco através do e-mail cedin@inpi.gov.br.

Destaco dentre nossos serviços de informação tecnológica o PROFINT, Programa de Fornecimento Automático de Informação Tecnológica. Se o seu laboratório, por exemplo, trabalha com métodos de diagnose por PCR e quiser saber tudo que está sendo publicado em patentes nesta área, é possível fechar um convênio

gratuito com o INPI, e através do pagamento de apenas R\$ 2,00 por folha de rosto fornecida, fica mensalmente atualizado com toda a informação contida em documentos de patentes que estão sendo publicados naquela área de interesse. Isso permite a uma empresa, por exemplo, monitorar os seus concorrentes.

Maiores informações podem ser obtidas em nosso site (www.inpi.gov.br), onde outros serviços também são disponibilizados, como a busca gratuita de patentes, marcas e desenhos industriais, além de informações institucionais, notícias, eventos, alertas e manuais de procedimento, bem como formulários para download.

Vejamos agora o exemplo de um estudo realizado no CEDIN, em bancos de patentes. Os dados preliminares aqui exibidos falam sobre o patenteamento de tecnologias na área C12Q1/68 da Classificação Internacional de Patentes no Brasil e no mundo. Nessa classificação são colocadas todas as patentes que falam sobre processos de medição ou ensaio envolvendo enzimas ou microorganismos envolvendo ácidos nucléicos. Então aí dentro você terá patentes descrevendo processos envolvendo técnicas de microarray, diagnose por PCR de doenças infecciosas, câncer, doenças genéticas, etc. Os dados foram obtidos na base EPODOC, onde utilizamos a ferramenta interna do INPI de busca chamada EPOQUE, que é a mesma utilizada pelos pesquisadores do Escritório Europeu de Patentes. Os dados que serão apresentados sobre a situação legal dos pedidos foram obtidos na base de dados do INPI disponível gratuitamente em nossa homepage. A estratégia de busca utilizada foi a Classificação Internacional de Patentes.

No gráfico 1 podemos acompanhar o crescimento de pedidos publicados nesta área da CIP no mundo. Vejam bem, são pedidos publicados. Não sei o quanto disso virará patente. De 1996 a 2004. Por que parei em 2004? Porque há pedidos de 2005 e 2006 que estão em sigilo, então seriam números incompletos. Observamos uma clara tendência de crescimento até 2004, quando aparentemente estaria começando a diminuir. É necessário aguardar os dados de 2005 e 2006 para que se verifique ou não esta tendência.

Acompanhamento dos Depósitos de Patente Publicados no Mundo, na CIP C12Q 1/68

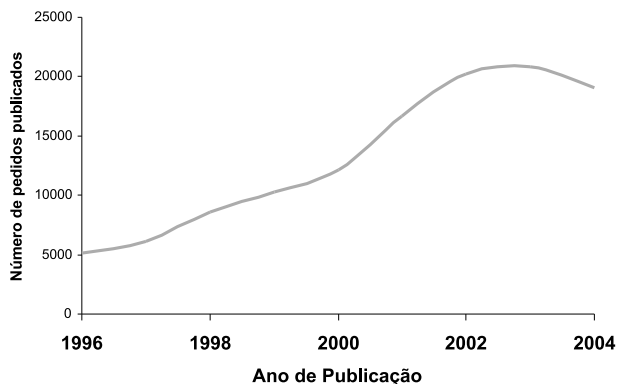


Figura 1: Depósitos de Patente publicados no mundo.

Quando olhamos no gráfico 2 o que foi publicado no mundo, temos 172.165 patentes nessa área. No Brasil só foram publicados 1.230. Em comparação com a China, onde foram publicados 5.764, estes dados parecem mostrar que a China representaria um mercado melhor. Dessas 1.230 que foram publicadas aqui, só 46 são de depositantes brasileiros. No gráfico 3, observamos que desses 46 pedidos, 33 foram publicados até agora; 11 estão em análise, ou seja, já tiveram algum parecer favorável ou desfavorável, e nos resta aguardar o direito de resposta do depositante. Um pedido foi indeferido e um concedido. Repetindo, o Brasil só tem uma única patente de origem nacional concedida naquele universo de mais de 172 mil documentos publicados nesta área deste tipo de tecnologia.

Depósitos de Patente Publicados na CIP C12Q 1/68

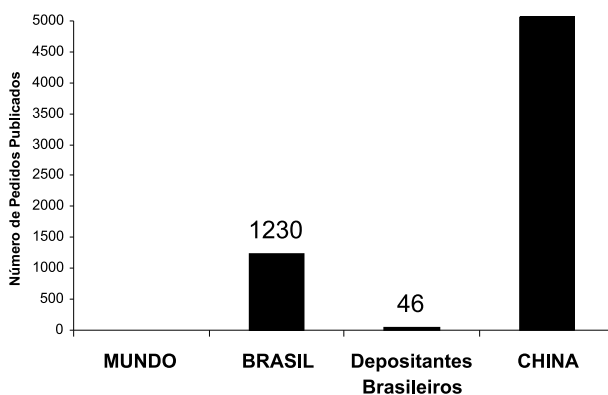


Figura 2: Depósitos de Patente publicados na CIP C12Q 1/68.

Situação dos Depósitos de Patente Publicados no Brasil, de Depositantes Brasileiros, na CIP C12Q 1/68

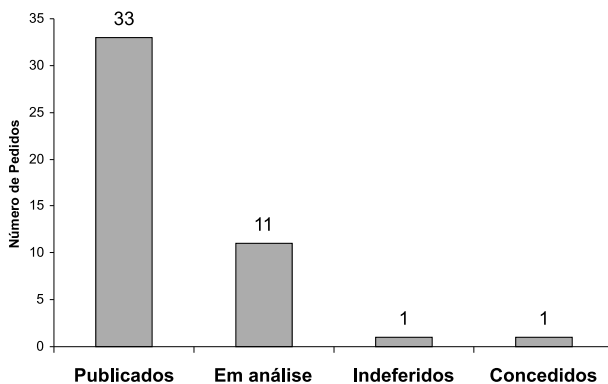


Figura 3: Situação dos Depósitos de Patente Publicados no Brasil, de Depositantes Brasileiros, na CIP C12Q 1/68

No gráfico 4, podemos analisar o perfil de quem está publicando nesta área tecnológica, estes 46 pedidos. Temos a UFMG em primeiro lugar, a FIOCRUZ em segundo, as Fundações de Amparo à Pesquisa em terceiro - entre as FAPs, predominantemente encontramos FAPESP, mas há depósitos também da FAPEMIG (dados não mostrados) - USP e Unicamp. E aí começam a vir as empresas. Isso é uma aberração; em qualquer país do mundo, a atividade de inovação é promovida pelas empresas, não pelas universidades e pelos centros de pesquisas. O papel da universidade é transmissão de conhecimento. Ótimo, se surgir algo patenteável aí no meio, claro, protege; mas não deve ser o papel primordial da universidade.

Quantificação dos Depósitos de Patente Publicados no Brasil, na CIP C12Q 1/68, por Instituição, efetuado s por depositantes nacionais

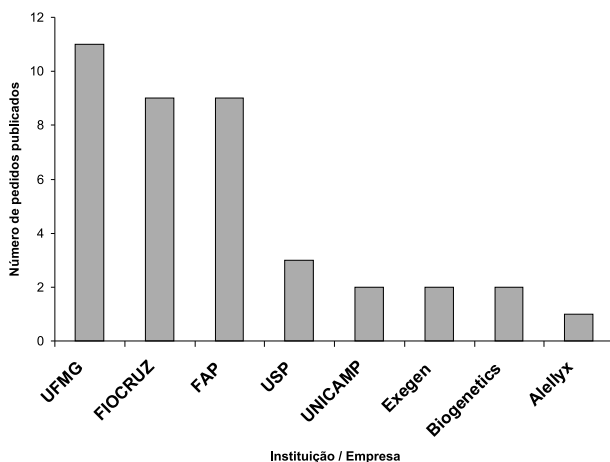


Figura 4: Quantificação dos Depósitos de Patente Publicados no Brasil, na CIP C12Q 1/68, por Instituição, efetuado s por depositantes nacionais

No gráfico 5, na próxima página, podemos ver a origem (analisada através do país de prioridade) dos mais de 172 mil documentos publicados no mundo, ou seja, qual foi o país do primeiro depósito. Aí vê-se o que chamamos de hegemonia tecnológica. Estados Unidos seguido por Japão, Grã Bretanha, Alemanha, França, China, Austrália, Canadá, Brasil e Índia.

Quantificação dos Depósitos de Patente Publicados no Mundo, na CIP C12Q 1/68, por País de Prioridade

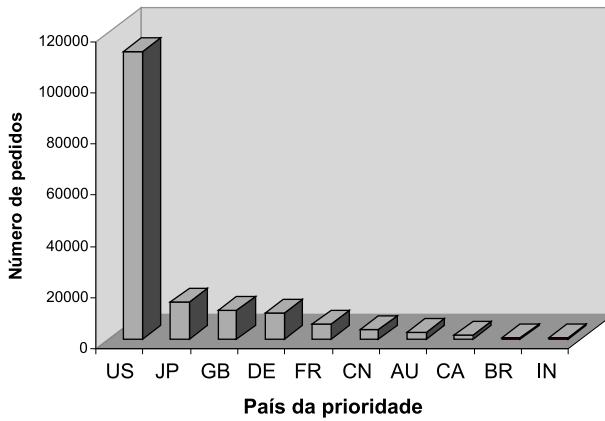


Figura 5: Quantificação dos Depósitos de Patente Publicados no Mundo, na CIP C12Q 1/68, por País de Periodicidade.

Com estes dados, notamos que o Brasil ainda se mostra muito incipiente no patenteamento de uma tecnologia importante, o que reflete ou em uma baixa produção de conhecimentos patenteáveis nesta área, ou em uma extremamente baixa utilização do sistema de propriedade industrial no país. O INPI, através de sua área de articulação institucional vem buscando, através de uma série de ações estratégicas, como a realização de diversos cursos de capacitação em diversos estados da Federação, reverter este quadro, sensibilizando e instruindo profissionais capacitados, das mais diferentes áreas do conhecimento, a se tornarem eficientes gestores de tecnologia com avançados conhecimentos de Propriedade Industrial.

Patente de genes humanos e a tutela dos interesses difusos

Adriana Diaféria

Diretora do Departamento de Economia da Saúde da Secretaria da Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde

É bastante oportuna a discussão sobre este tema. Ana Cristina Muller e Alex Todorov fizeram abordagens técnicas importantes, da caracterização dos requisitos, e toda a estratégia que está em torno da aplicação de um sistema de patentes, e em seguida, a questão da função estratégica da informação tecnológica como um elemento de difusão e disseminação do desenvolvimento, seja ele científico ou tecnológico num determinado país. Essas são basicamente as duas molas mestras de um sistema de propriedade industrial.

Partindo dessa ótica e dessa lógica, olhando para esses dois grandes elementos, começamos a trabalhar no sentido de buscar quais são os fundamentos da propriedade industrial. Esse sistema tem, eminentemente, uma finalidade técnica de garantia de mercado, de monopólio legal em função da garantia dos investimentos que são realizados para a geração de um novo conhecimento, produto ou processo, ou tem por objetivo maior estabelecer uma mecânica em que a sociedade também tenha um benefício em função desses resultados gerados. Aqueles que investem na geração desses resultados estarão gerando uma contribuição para a sociedade através dos seus produtos e processos que serão disponibilizados no mercado, mas ao mesmo tempo também a sociedade terá o direito ao acesso às informações que geraram esses produtos, de forma que ela também se sinta estimulada a desenvolver novos produtos e processos e com isso gerar uma dinâmica de atividades que façam com que a ciência, a tecnologia e a sociedade se desenvolvam.

O conceito maior, quando o sistema foi criado nos séculos passados, tinha uma finalidade básica: fazer esse estímulo. Percebemos que hoje todo o sistema de propriedade intelectual tem um papel essencial, até na característica que nossa sociedade vive. Justamente esse sistema foi permitindo essa troca de mercados e informações, geração de novos conhecimentos e tecnologias e portanto o paradigma de desenvolvimento que nossa sociedade tem gira em torno desse grande eixo que é a propriedade intelectual, que é o sistema que garante essa troca em todas as sociedades.

Nessa lógica – e se tentamos olhar pela perspectiva histórica – o sistema passou a ser desenvolvido num primeiro momento em países que tinham mais condi-

ções financeiras e econômicas para entrar nesse modelo de desenvolvimento. Ao longo da história, temos um quadro de países que se destacaram e se beneficiaram muito desse sistema e, agora, com as sociedades mais atuais, temos um segundo grupo. Se pudermos classificar em dois grandes grupos de sociedades, o segundo grupo mais localizado ao sul do planeta, que começa a ter seu desenvolvimento, ter a geração dos seus produtos e processos e ter capacitação para entrar numa dinâmica global de mercado, e que na verdade já entra num segundo momento nesse modelo de desenvolvimento, nesse modelo de sistema de propriedade e de proteção da propriedade.

Isso acabou fazendo com que na esfera do Direito se criasse uma perspectiva de que, se esse sistema não for adaptado a atender a essas realidades divergentes desses países emergentes e dos já desenvolvidos, de alguma forma seria difícil ter uma visão globalizada do desenvolvimento da sociedade como um todo. Dentro dessa ótica, a visão que se passa a ter para o sistema de propriedade intelectual, não obstante termos instrumentos internacionais que estabeleçam critérios para que exista certa uniformização da aplicação do sistema para todos os países, o olhar que se deve ter para os países que estão em fase de desenvolvimento é justamente de que existe a necessidade de estabelecer-se o direito solidário. Essa perspectiva é fundamental, principalmente para países que começam a ter a geração desse direito à ciência e à tecnologia, que era uma coisa que até então não se tinha esse olhar. Sempre se olhava pela questão do monopólio de mercado e o acesso à informação dentro de uma lógica, todavia agora temos um grupo da sociedade que está começando a acessar isso, já está em outro estágio, que portanto precisa ter um olhar diferenciado.

Começamos a perceber que esse direito ao progresso científico, econômico e tecnológico dos países emergentes se caracteriza como um novo bem jurídico que também é passível de tutela. E muitas vezes, na forma como o sistema está estruturado, ele se vê com dificuldade de ser tutelado; porque às vezes um sistema internacional que objetiva estabelecer critérios que viabilizem a implementação do sistema dos países já desenvolvidos pode causar restrições e dificuldades para os países que estão em fase de desenvolvimento.

Já começamos a identificar que pode haver grandes conflitos nesse âmbito para além daqueles específicos no contexto da aplicação do sistema de patentes.

Essa dinâmica da sociedade acaba tendo reflexo direto na constituição de direitos de propriedade intelectual, mais especificamente em direitos de propriedade industrial. Quanto a esse sistema, ele tem que levar em consideração o interesse social e o desenvolvimento tecnológico e econômico do nosso país. É uma perspectiva diferenciada de tudo aquilo que já existe em outros países. Portanto, a aplicação do sistema de propriedade industrial brasileiro sempre tem que ter esse olhar de fundo. A análise de uma patente e do que contém aquele pedido tem sempre que levar em consideração esses dois grandes aspectos.

Trazendo essa discussão, percebemos que muitas ações começam a ocorrer pelo mundo para tentar adequar a realidade dos direitos de propriedade intelectual para proteção desses novos produtos, principalmente na área de biotecnologia, nanotecnologia e outras áreas tecnológicas que tenham impacto direto para a sociedade. Mas aí vem a grande pergunta. Será que o instrumento de propriedade intelectual, mais especificamente industrial, é o instrumento adequado para esse tipo de proteção dessas novas tecnologias e informações? Será que precisaremos de novos limites ou os limites hoje estabelecidos são suficientes para garantir uma proteção equânime desses direitos?

Para podermos trazer um caso mais concreto – e aí a abordagem em relação ao patenteamento de genes humanos – foi feita uma análise pontual das questões de conflito e as polêmicas que giram em torno da aplicação de sistema de patentes para proteção de invenções biotecnológicas, trazendo aqui a abordagem das patentes em genes humanos porque há uma complexidade do campo ético talvez um pouco mais complexo por conta da relação com a dignidade humana. Mas já começamos a identificar o grau de complexidade. Como Ana Muller colocou, se o sistema de patentes já é algo em que existe toda uma estratégia, e você deve ter uma visão adequada para utilizar desse sistema da melhor forma possível para que tenha um desenvolvimento vantajoso ou um mercado vantajoso para aquele produto, o que vai se dizer é quando você olha para dentro no caso específico das invenções biotecnológicas em que os conceitos tradicionais do sistema têm uma dificuldade clara de serem aplicados para essas invenções.

Um dos grandes temas que se discute é justamente a questão ética por trás do patenteamento da matéria viva.

Outro ponto é a questão do liame tênue entre descoberta e invenção, por conta do grande diferencial dos sistemas existentes no mundo. Ou seja, o sistema de propriedade intelectual nos Estados Unidos permite patenteamento de descobertas, enquanto em outros países a lógica é completamente diferente. Se vivemos numa realidade globalizada e se tem critérios diferenciados de proteção nos países, isso pode implicar em restrições do desenvolvimento para aqueles que não entrem nos sistemas mais amplos e mais genéricos de proteção.

Outra questão importante é a dificuldade de caracterização dos requisitos de concessão das patentes no campo da biotecnologia. Preencher os três requisitos, novidade, atividade inventiva e aplicação industrial, é complexo e tem sido objeto de questionamentos judiciais em diversos países, tanto nos Estados Unidos como na Europa como um todo; há uma série de decisões que entram nesse mérito justamente porque não é tão fácil caracterizar, em função da característica própria da matéria viva. Ela é mutável, é viva. Às vezes o analista olha para aquela patente e não consegue atingir o mesmo resultado quando verifica o que o próprio inventor conseguiu atingir. Isso gera uma dificuldade grande para aplicação do sistema.

Outra questão é o âmbito de proteção da patente e a limitação à continuidade das pesquisas científicas. Ana também fez uma observação aqui, que uma estraté-

gia para proteção da invenção é deixar um escopo bastante amplo, de forma que garanta futuros usos daquela patente; só que, na medida em que se deixa esse escopo amplo, pode-se inviabilizar até mesmo o desenvolvimento da pesquisa científica no seu plano mais básico por conta de já existir uma proteção daquele conhecimento. Isso pode ser passível de grandes restrições, principalmente para os países que estão em fase de desenvolvimento.

Outra questão é a ordem pública e a moralidade das invenções, porque muito do fruto dessas invenções e das inovações ainda não foi devidamente discutido e compreendido pela sociedade, de forma que ela absorva esse conhecimento e produto consciente da importância e dos benefícios que esses produtos podem trazer.

Outra questão é a ética na utilização do material genético humano e a necessidade ou não do consentimento informado para acessar esse material. Quais são os critérios para acessar o material genético humano? Como fazer a coleta desse material para utilização desse material?

E a questão da apropriação do material genético humano e sua relação com o princípio da dignidade da pessoa humana, que é o princípio máximo de proteção dos nossos direitos, e que acaba tendo uma interface direta por conta de a patente estar sempre protegendo o sistema econômico, ela tem uma visão mais econômica; e trazer essa realidade para o campo do ser humano é passível de questionamento.

Em função desses pontos, especificamente com relação ao sistema de patente, percebemos que existe muita divergência. Além disso, como eu havia mencionado antes, aí já vem um plano mais macro, que é a diferença do estágio de desenvolvimento entre os países, o que acaba acarretando uma dificuldade de implementação desse sistema, principalmente em função do desnivelamento tecnológico entre os países desenvolvidos e o resto do mundo, ou seja, países que já estão inseridos numa dinâmica de mercado globalizado e países que ainda vivem uma realidade de dependência tecnológica e que portanto precisam estabelecer mecanismos para sair desse modelo e adquirir um status globalizado.

A falta de capacitação científica e tecnológica para promoção e gestão da criação e inovação. Isso é um elemento fundamental, porque não é da cultura de países como o Brasil vivenciarem isso no dia-a-dia; é algo que se desenvolve em paralelo a todos os problemas que países em desenvolvimento têm que enfrentar, seja do ponto de vista social, ambiental, cultural.

A questão da falta de conhecimento do sistema de propriedade intelectual, ou seja, a compreensão correta da importância desse sistema para a proteção dos seus produtos e processos, da aplicação de forma vantajosa, de forma adequada para que de fato consigamos uma inserção nos grandes mercados.

Problemas estruturais e culturais que dificultam a mudança de percepção acerca da importância das técnicas da ciência para a promoção do desenvolvimento

econômico. Nosso desenvolvimento cultural nunca teve uma prevalência para questões de ciências e técnicas. Temos questões estruturais que às vezes até dificultam a compreensão da importância desse universo que se vier a ser aplicado e inserido deve ser compreendido até para ter-se mais clareza de como esse sistema de propriedade intelectual pode trazer benefícios.

Por fim, questões de vulnerabilidade e fragilidade decorrentes de características próprias e peculiares como no caso do Brasil, em que não tem só essa questão da dinâmica econômica industrial do país, mas também tem que lidar com questões mais culturais, características de povos tradicionais da cultura brasileira, em que se tem que inserir esse grupo também nessa dinâmica e que muitas vezes é complicado porque culturalmente já não faz parte desse sistema, desse modelo de desenvolvimento econômico. Também temos que abordar e ter um olhar sobre essas questões, integrando essa realidade brasileira.

Levando em consideração todo esse universo de questões, ficam aqui três grandes perguntas.

- Como conciliar o sistema de propriedade intelectual vigente com as necessidades dos países em fase de desenvolvimento com economia em transição?
- Como contribuir com o desenvolvimento tecnológico e científico endógeno das nações, estimulando o desenvolvimento econômico independente e vantajoso?
- Como viabilizar a solidariedade entre as nações, de forma a estimular o progresso científico, tecnológico e econômico e amenizar o grande fosso de desigualdade existente entre os países?

Política Industrial tecnológica brasileira

Foi feito um estudo bastante detalhado pelo IPEA, Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada, vinculado ao governo brasileiro, para identificar o perfil industrial brasileiro, identificar quais seriam as formas diferenciadas em que o país poderia estabelecer nível de desenvolvimento e entrar nessa dinâmica globalizada. Fazer uma avaliação se de fato o Brasil tem condição de fazer parte dessa economia globalizada. Foi identificado nesse diagnóstico que a inovação e a diferenciação de produtos seriam os elementos fundamentais para dinamizar esse processo. A partir desse diagnóstico, se identificou a urgência da definição de uma política industrial que elegeesse setores estratégicos e portadores de futuro para o país, para que a partir deles o governo começasse a estabelecer uma série de políticas públicas focadas para o desenvolvimento dessas áreas, trazendo uma abordagem diferenciada e trazendo essa realidade da importância do progresso científico e tecnológico para a realidade brasileira.

Essa proposta foi inovadora no seu conceito porque nosso país já teve algumas políticas industriais nas décadas de 60 e 70, em que basicamente o foco era estabelecer um patamar industrial de desenvolvimento no país. Posteriormente, na década de 90, houve certa resistência; pensava-se que a melhor política era não ter política industrial justamente para ter abertura e inserção dessa dinâmica global; e agora a compreensão de que, se a inovação e a diferenciação de produtos podem tornar-se elementos fundamentais para estimular o desenvolvimento do país, havia sim a necessidade de desenvolver uma política industrial que perseguisse três pontos. Padrões de competitividade internacional, incentivo à indústria em inovar e diferenciar para concorrer num patamar mais elevado e extrapolar os muros das fábricas considerando a eficiência de toda atividade envolvida.

Quais foram os grandes desafios identificados nesse trabalho?

A necessidade de o nosso país recuperar a prática de formular e gerenciar a política industrial e tecnológica de forma integrada.

A necessidade de estabelecer uma articulação para integração e coordenação dos instrumentos e órgãos de Estado para que eles focassem nessas áreas elencadas pela política.

A necessidade de um aumento de investimento privado em pesquisa e desenvolvimento, ou seja, não concentrar só com base em recursos públicos, mas também criar mecanismos de atração do investimento privado.

Aumentar ou estimular a capacidade inovativa das empresas brasileiras e estimular ações para o aumento do porte das empresas.

Quais são as oportunidades identificadas para conseguirmos enfrentar esses desafios?

É a base científica que hoje existe no país e que pode ser acionada para o desenvolvimento tecnológico e para inovação. Os fundos setoriais são recursos públicos que apóiam essa interação entre universidade e empresa para o desenvolvimento da pesquisa tecnológica.

A base industrial com razoável escala para padrões de países emergentes; já ter determinados segmentos consolidados que podem contribuir para essa dinâmica.

O mecanismo das compras governamentais que pode ser muito atrativo para o desenvolvimento de novos segmentos, principalmente como o caso da biotecnologia.

E, mais especificamente, a existência de tecnologias e oportunidades emergentes nessas novas áreas, como é o caso de biotecnologia, nanotecnologia, software e biomassa energias renováveis, em função das claras vantagens comparativas que nosso país apresenta para o desenvolvimento desses segmentos.

Nessa questão especificamente, a política industrial é absolutamente inovadora. Porque, pela primeira vez no país, se olha para o futuro, algo que o Brasil

ainda está iniciando sua experiência. Ou seja, uma capacidade científica instalada, o desenvolvimento de determinados instrumentos que podem ajudar a alavancar essas áreas, mas que o Estado pela primeira vez se propõe a planejar para que o desenvolvimento seja focado, levando o Brasil a ser um líder mundial nesses segmentos.

Estabelecendo uma agenda estratégica para a indústria, ou seja, um país como o nosso que é ameaçado por cima por países que têm tecnologias de alto valor agregado e ameaçado por baixo por países como Índia e China, que hoje vêm desenvolvendo seus produtos com baixos custos, temos que ter uma visão de futuro no sentido de que a mudança do nosso patamar seja a partir da inovação e da diferenciação de produtos. Para isso temos dois grandes focos iniciais: o aumento da capacidade inovadora das empresas e o fortalecimento e a expansão da base industrial brasileira.

Isso é o que a Agência tem feito na sua rotina e nos seus projetos, justamente para tentar viabilizar essa dinâmica numa ação de articulação e integração dos órgãos, tentar trazer uma abordagem para essa realidade.

Política de biotecnologia brasileira

Mais especificamente aquilo que tenho trabalhado atualmente, a questão da política de desenvolvimento da biotecnologia, como vocês tiveram oportunidade de ouvir pelo Ismar Ferreira da Costa, depois de um esforço de 30 anos de investimento por parte do Estado para capacitação científica e tecnológica de diversas instituições e universidades, hoje chegamos a um momento histórico da transição desse conhecimento da produção industrial para a sociedade via a geração de novas indústrias, estimulando a geração de novos empregos, estimulando a melhoria da eficiência produtiva brasileira com o aumento das exportações. Tudo o que aconteceu ao longo desses 30 anos, agora terá oportunidade, se o Estado conseguir concentrar seus esforços e implementar essa política, de gerar desenvolvimento.

Só para colocar as áreas que foram focadas nessa política, e um pouco da mensagem que está por trás; são quatro grandes áreas setoriais em que há essa possibilidade de desenvolvimento. As quatro áreas estruturantes que são as nossas restrições e que será preciso fazer todo um trabalho para resolver e estimular o desenvolvimento das áreas setoriais. E ações complementares; é o caso do acesso a biotecnologia e cooperação tecnológica e a comunicação e a participação social como uma ferramenta de apoio para alavancar toda essa dinâmica.

O espaço de interação com o grande público está no âmbito do Fórum de Competitividade de Biotecnologia; portanto, quem quiser contribuir com esse processo e participar dessa construção da implementação da política tem espaços específicos

no âmbito do Ministério do Desenvolvimento em que academia, sociedade civil e empresas poderão contribuir com suas propostas para fazer parte desse processo de construção da política de desenvolvimento e da biotecnologia.

Considerações finais

Para finalizar, uma mensagem de que a propriedade intelectual necessita de um novo olhar para as questões de biotecnologia, principalmente nas áreas em que a interface com o ser humano se dá de forma direta; no caso mais específico, os genes humanos. A ponderação acerca do sistema nos países em fase de desenvolvimento e uma reflexão mais profunda de como nos inserimos nessa dinâmica global. A necessidade de estruturação de políticas que mudem o modelo de desenvolvimento atual, incorporando a inovação como eixo central. E por fim a percepção de que o país tem feito uma série de esforços para estruturar políticas públicas de apoio ao desenvolvimento industrial, de apoio ao desenvolvimento dessas novas tecnologias, já com foco de estímulo para formação de um ambiente competitivo para a bioindústria brasileira, ou seja, a inovação por meio das áreas emergentes.