

Bortz, Gabriela; Rosemann, Achim; Vasen, Federico
Shaping stem cell therapies in Argentina: regulation, risk management and innovation policies
Sociologias, vol. 21, no. 50, 2019, January-April, pp. 116-155
Programa de Pós-Graduação em Sociologia - UFRGS

DOI: <https://doi.org/10.1590/15174522-02105004>

Available in: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=86860243005>

- How to cite
- Complete issue
- More information about this article
- Journal's webpage in redalyc.org

Construção das terapias com células-tronco na Argentina: regulação, gestão de riscos e políticas de inovação

Gabriela Bortz* 

Achim Rosemann** 

Federico Vasen*** 

Resumo

Este artigo visa analisar as vias de inovação da tecnologia de células-tronco na Argentina. Primeiramente, apresentamos um panorama teórico sobre a construção concomitante da regulação e do desenvolvimento tecnológico, postulando quatro principais tensões subjacentes à construção regulatória e à formulação de estratégias nacionais para a medicina regenerativa. A regulação é entendida como um processo negociado entre interesses, valores, benefícios, recompensas e diferentes entendimentos sobre segurança, eficácia, acesso e disponibilidade. O quadro é útil para explorar de que forma os atores e suas visões de futuros desejados definem os padrões e, por sua vez, como estes configuram as formas de produção, acesso e uso dessas tecnologias emergentes. Em segundo lugar, discutimos em detalhes o caso argentino. Nosso foco está (a) na mobilização de ações estatais para desenvolvimento de capacidades e construção regulatória, (b) na criação de novos negócios em resposta às expectativas dos pacientes, particularmente bancos de células-tronco de cordão umbilical e oferta de tratamentos experimentais, e (c) nas iniciativas governamentais de construção de um marco regulatório específico (ainda em formação). Ambiguidades e lacunas na legislação atual bem como a pouca capacidade de imposição da lei configuram uma zona jurídica “cinzenta” para tratamentos experimentais com fins lucrativos. Entende-se a construção

* Universidad Nacional de Quilmes/ Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Buenos Aires, Argentina.

** University of Exeter, Exeter, Reino Unido.

*** Universidad de Buenos Aires, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Buenos Aires, Argentina.



de um marco regulatório específico como parte da luta dos órgãos estatais de Ciência, Tecnologia e Inovação (CTI) para regular o desenvolvimento tecnológico em termos das estratégias nacionais de inovação concebidas. Por fim, mostramos como as autoridades e cientistas de CTI conseguiram organizar uma ampla coalizão de atores em torno de estratégias de harmonização internacional, seguindo o modelo farmacêutico de avaliação de medicamentos baseada no sistema de testes multifásicos.[◊]

Palavras-chave: Células-tronco, Medicina regenerativa, Políticas de ciência, tecnologia e inovação, Regulação, Governança tecnológica.

Shaping stem cell therapies in Argentina: regulation, risk management and innovation policies [◊]

Abstract

This paper aims to analyze innovation pathways for stem cell technology in Argentina. Firstly, we present a theoretical perspective on the co-construction of regulation and technology development, positing four main tensions that underlie regulatory building and the shaping of national strategies for regenerative medicine. Regulation is understood as a negotiated process among interests, values, benefits, rewards, and different understandings of safety, efficacy, access and availability. The framework is useful to explore how actors and their visions of desired futures shape the creation of standards and, in turn, how they configure the way these emerging technologies are produced, accessed and used. Secondly, we discuss in detail the Argentinian case. We focus on (a) the deployment of state actions on capacity and regulatory building, (b) the creation of new businesses in response to patient expectations, particularly umbilical cord stem cell banks and the supply of experimental treatments, and (c) state-led actions to build a specific regulatory framework (still in the making). Ambiguities and gaps in the current legislation as well as scarce enforcement capabilities configure a legal “grey area” for for-profit experimental treatments. Building a specific regulatory framework is understood to be a part of Science, Technology and Innovation (STI) state agencies’ struggle to govern technology development in terms of national envisaged innovation strategies. Lastly, we show how STI authorities and scientists managed to align a broad coalition of actors that encourage international harmonization strategies, following the pharmaceutical model of drug evaluation based on the multi-phase trial system.

Keywords: Stem cells, Regenerative medicine, Science, technology and innovation policies, Regulation, Technology governance.

[◊] Tradução de Carolina Fernandes.

Introdução

Ao longo dos últimos 20 anos, as terapias com células-tronco assumiram papel prioritário nas agendas de pesquisa em saúde em todo o mundo. Enquanto Estados Unidos, União Europeia, Israel e Japão desenvolveram importantes programas de pesquisa e desenvolvimento (P&D) e marcos regulatórios específicos sobre o assunto, muitos países em desenvolvimento como Índia, China, Brasil, Malásia, Chile e Argentina, entre outros, começaram a implementar estratégias nacionais para o campo, em rápido desenvolvimento, da medicina regenerativa, através de programas de fortalecimento das capacidades e do esforço de criação de regulamentação específica (Gottweiss; Prainsack, 2006; Salter, 2008; McMahon; Thorsteinsdóttir; 2013; Palma *et al.*, 2015; Sleeboom-Faulkner, 2016; Rosemann *et al.*, 2016; Bin Abdul Aziz *et al.*, 2017, entre outros).

Células-tronco são células não especializadas que podem se dividir, se diferenciar em outros tipos de células especializadas e se autorrenovar em mais células-tronco, idênticas às primeiras. Isso traz várias promessas para a pesquisa e a prática clínica: cientistas supõem que, ao aprender a controlar processos de cultura celular, clonagem, diferenciação e reprogramação, seja possível produzir células e tecidos saudáveis para reparar e/ou substituir tecidos funcionais ou estruturais ou danos a órgãos. A medicina regenerativa compreende tratamentos em que as células-tronco são induzidas a se diferenciarem em células específicas necessárias para reparar tais danos.

Embora o uso de células-tronco da medula óssea, de sangue periférico e do cordão umbilical para o tratamento de doenças hematológicas constitua prática médica comum, o desafio na última década tem sido o uso de células-tronco desses e de outros tecidos para realizar diferenciação *in vivo* ou *in vitro* em células de outras cepas. Em particular, o desenvolvimento da técnica de Células-Tronco Pluripotentes Induzidas (CTPis) de Shinya Yamanaka, em 2006, que envolve a capacidade de gerar células-tronco pluripotentes a partir de células adultas, abriu um novo conjunto de possibilidades para o desenvolvimento de medicamentos, modelagem de doenças e medicina

personalizada (Gottweis; Minger, 2008; Anastasia *et al.*, 2010; Mikami, 2015)¹.

As expectativas relativas ao desenvolvimento de células-tronco criadas por cientistas, gestores públicos, mídia, empresários e investidores estão ancoradas em suas supostas “aplicações revolucionárias”: seu potencial para transformar a atenção à saúde, garantindo tratamentos de baixo custo para doenças que hoje contam com poucas alternativas terapêuticas, como câncer, doenças neurodegenerativas (Parkinson, Alzheimer), insuficiência cardíaca, diabetes etc. (Singer, 2008; Mattis; Svendsen, 2011).

Até agora, essas expectativas têm mostrado uma correlação econômica positiva: diferentes relatórios estimaram o valor de mercado global de células-tronco entre 5,17 e 12,04 bilhões de dólares em 2017, projetando um crescimento de 9,03 bilhões de dólares até 2023, com taxa de crescimento anual composta de 9,74% a 13,2% entre 2017 e 2023 (Research Market, 2018; Vision Gain, 2018). Enquanto os Estados Unidos são identificados como líderes de mercado, a região Ásia-Pacífico deverá registrar a maior taxa de crescimento anual durante esse período (11,6%). Estes estudos mostram um aumento significativo de financiamentos de P&D para pesquisa de células-tronco e investimentos privados (tanto de negócios quanto de capital de risco) nos últimos 10 anos.

Nesse cenário, acadêmicos e formuladores de políticas têm estimulado o fortalecimento de capacidades em medicina regenerativa como uma alternativa atraente para países em desenvolvimento, dada a possibilidade

¹A possibilidade de reprogramar células somáticas adultas em células-tronco pluripotentes (Células-Tronco Pluripotentes Induzidas ou CTPis) a partir de fibroblastos embrionários de camundongos, relatada por Takahashi e Yamanaka em 2006, foi altamente reconhecida pela comunidade de cientistas de células-tronco como uma conquista importante. As CTPis foram vistas como uma promessa para superar algumas questões-chave na pesquisa de células-tronco: as preocupações éticas relacionadas ao uso de células-tronco embrionárias humanas e a dificuldade de obter um grande número de células-tronco adultas. No entanto, não há consenso sobre se Células Tronco Embrionárias (CTEs) e CTPis podem ser tratadas de maneira intercambiável ou sobre a utilidade terapêutica das CTPis, o que ainda precisa ser confirmado. Em muitos casos, as CTPis são usadas como ferramentas para pesquisa básica ou modelagem de doenças em laboratório, e não como fontes de medicina regenerativa (Anastacia *et al.*, 2010; Mikami, 2015). O surgimento das CTPis também suscitou questionamentos sobre o futuro da pesquisa com células-tronco embrionárias (Gottweis; Minger, 2008).

de participação nesse mercado desde seus estágios iniciais (Greenwood, 1998; Palma *et al.*, 2015). Esses atores afirmam que a inovação local neste campo pode levar a tratamentos mais acessíveis para a população – principalmente para doenças não transmissíveis – e pode fornecer bases tecnológicas e cognitivas para a solução de necessidades locais, enquanto contribui para a saúde e o desenvolvimento econômico (Greenwood *et al.*, 2006; McMahon; Thorsteinsdóttir, 2013).

Enquanto isso, as tecnologias de células-tronco têm suscitado debates acalorados – tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento – entre gestores públicos, universidades, cientistas, empresas, indústria farmacêutica, investidores privados, bioeticistas e grupos de pacientes (Salter, 2008; McMahon, 2014; Arzuaga, 2014; Luna; Salles, 2014; Palma *et al.*, 2015; Sleeboom Faulkner, 2016). Ao mesmo tempo, essas tecnologias ampliam as esperanças de novos tratamentos para uma vasta gama de doenças e as expectativas de novos avanços patenteáveis e comercializáveis. Por outro lado, suscitam preocupações com a eficácia, segurança e riscos associados a esses tratamentos.

Nesse cenário, a Argentina não foi exceção. Desde 2006 o governo argentino considera esta tecnologia uma “alta prioridade [...] em termos de pesquisa e desenvolvimento” (Palma *et al.*, 2015, p. 793). Em âmbito nacional, é possível identificar um programa eficaz de desenvolvimento de capacidades e esforços de promoção pelo Estado. Por constituir uma “janela de oportunidades” para o desenvolvimento científico, tecnológico e econômico, as agências de Ciência, Tecnologia e Inovação (CTI) implementaram vários programas de financiamento, redes regionais e apoio institucional dedicado à criação de um marco regulatório específico (CONICET, 2012; MCTIP, 2012).

Ao mesmo tempo, aumentaram as expectativas sobre potenciais aplicações terapêuticas dessa tecnologia. Tais expectativas são geralmente disseminadas pelos meios de comunicação de massa, divulgadas por biobancos de células-tronco de cordão umbilical para uso autólogo² e por clínicas que oferecem, com fins lucrativos, tratamentos não comprovados

²O uso autólogo é o uso de células-tronco pela pessoa da qual elas foram obtidas. O uso alógênico refere-se aos casos em que o doador e o receptor são diferentes.

por evidências clínicas sistemáticas. Expectativas e possibilidades para essas tecnologias são trocadas em fóruns que reúnem futuros pais e mães e pacientes com doenças graves ou incuráveis (Krmpotic, 2011). Nesse cenário, durante a última década, cientistas, agências de CTI, bioeticistas e organizações de pacientes têm alertado contra os riscos dos tratamentos experimentais e as limitações da criopreservação de células-tronco do sangue do cordão umbilical para uso autólogo. Além disso, passaram a formular um marco específico para regulamentar essas tecnologias e práticas emergentes, estabelecendo padrões quanto à sua qualidade, segurança e eficácia.

Este artigo tem como objetivo analisar o processo de criação de caminhos de inovação para a tecnologia de células-tronco na Argentina. Exploramos como as políticas governamentais definem o que constitui prioridade, direção desejada e aceitável para a medicina regenerativa local, implementando estratégias que alinharam diversos atores e materiais (financiamento, capacitação, ações públicas de advocacy e iniciativas regulatórias) para estabelecer certas rotas de desenvolvimento tecnológico (definições, processos, atores e procedimentos legitimados) e não outras.

Abordamos, principalmente, a agência reguladora do desenvolvimento tecnológico: como esta incorpora visões sobre quais direções são consideradas “boas”, “desejáveis” e “possíveis” para o Estado; e como a mesma define a maneira como os atores produzem, acessam e utilizam novas tecnologias. Em outros termos, exploramos como opera a regulação no processo de desenvolvimento tecnológico enquanto matriz material de sanções e recompensas, e como a mesma é construída, conjuntamente com decisões de investimento público e/ou privado, estratégias de fortalecimento de capacidades, processos de inovação, estruturas de mercado, infraestruturas, custos de produção e acesso a bens e serviços, procurando estabelecer certas dinâmicas sociotécnicas (no lugar de outras). No caso das células-tronco, entendemos esse processo como uma negociação complexa entre atores heterogêneos (empresas, cientistas, autoridades reguladoras, grupos de *lobby*, médicos, pacientes, grupos de investimentos, biobancos, seguradoras de saúde etc.), que ponderam entre gestão de risco e expectativas, interesses e valores, benefícios e recompensas simbólicas, segurança e eficácia, acesso e disponibilidade.

Esta pesquisa apoia-se em um desenho qualitativo de análise documental baseada em fontes primárias (notícias, comunicações institucionais e *press releases*, *websites*, *Curriculum vitae*, projetos de P&D, artigos científicos, planos nacionais de CTI, leis, resoluções ministeriais, projetos legislativos, estatísticas, propagandas etc.) e fontes secundárias (artigos científicos e relatórios de tecnologia). O tema foi pesquisado entre 2011 e 2018, utilizando-se material recuperado desde 2006 até o momento. A coleta de dados foi conduzida conforme uma estratégia de “seguir os atores”, composta de vários núcleos: documentos e materiais emitidos pelas principais agências nacionais de CTI (o ministério, o conselho de pesquisa e a agência de promoção), cientistas, instituições e grupos proeminentes (seus projetos e trajetórias), órgãos reguladores de saúde e atores-chave reguladores, organizações de pacientes, clínicas e bancos biológicos privados. Mudanças na construção das expectativas das células-tronco durante o período 2006-2018 foram mapeadas seguindo a cobertura da mídia sobre o assunto: nos principais jornais nacionais (*La Nación*, *Página 12*, *Clarín*, *InfoBAE*, *Perfil*) e imprensa local (*La Voz del Interior*), agências de notícias nacionais e regionais de CTI (*Agencia TSS*, *SciDev.Net*, *InfoTechnology*, *Apertura*, *Materia*, *NEXCiencia*) e portais jurídicos (*Diario Judicial*, *Microjuris*). Além disso, sete entrevistas em profundidade foram conduzidas com cientistas, formuladores de políticas e reguladores de diferentes agências nacionais e membros de organizações de pacientes.

O artigo está estruturado da seguinte forma: na seção que segue, abordamos as principais tensões regulatórias em torno das células-tronco em um cenário global. Primeiramente, exploramos os processos concomitantes de seleção de prioridades de políticas de CTI e de elaboração de regulamentos tecnológicos. Em segundo lugar, com base em trabalhos empíricos anteriores, postulamos quatro tensões que perpassam a seleção de vias regulatórias para tecnologias de células-tronco, como um aspecto essencial na adoção de estratégias nacionais. Na terceira e última seção analisamos as trajetórias de inovação em células-tronco e medicina regenerativa na Argentina na última década. Para tanto, na primeira subseção examinamos as ações do Estado para desenvolvimento de capacidades, orientadas para os resultados esperados da política de inovação. Nas segunda e terceira subseções

discutimos a criação de novas oportunidades de negócios em resposta às expectativas dos pacientes, especialmente bancos de células-tronco do cordão umbilical e oferta de tratamentos experimentais. Por fim, na quarta subseção retornamos às ações conduzidas pelo Estado, com tentativas de construir um marco regulatório para controlar o desenvolvimento tecnológico da perspectiva das estratégias nacionais concebidas.

Tensões regulatórias em um cenário global

Formular a regulação, configurar a inovação

De que modo os estados-nação concebem seus futuros tecnológicos e definem os rumos desejados para Ciência, Tecnologia e Inovação (CTI)? Como a construção de expectativas sobre tecnologias (de cientistas, pacientes, empresas) se relaciona com a tomada de decisões políticas sobre o desenvolvimento tecnológico? Qual é o papel da regulamentação tecnológica na concretização das visões sobre os futuros desejados?

Imaginários sociotécnicos podem ser definidos como “formas coletivamente imaginadas de vida social e ordem social refletidas na concepção e realização de projetos científicos e/ou tecnológicos específicos de cada nação” (Jasanoff; Kim, 2009, p. 120). Eles descrevem futuros viáveis, projetando visões sobre o que é bom, desejável e digno de ser assumido pelo Estado, vinculando a construção de expectativas e riscos a exercícios efetivos da capacidade do Estado para influenciar o desenvolvimento tecnológico, na seleção de prioridades e na alocação de recursos públicos. Mas, imaginários não existem em um vácuo. Eles operam em uma matriz material de sanções e recompensas que moldam inter-relações de dominação e subordinação, crescimento relativo, reforço, relegação ou declínio (Therborn, 1989). Essas visões são construídas e reproduzidas através de coalizões sociotécnicas de atores, instituições, tecnologias e recursos (Thomas et al., 2017; Bortz, 2017). Estas coalizões influenciam a construção de preferências de tecnologia e de políticas, inscrevendo essas preferências em instrumentos, regulamentos e formas de intervenção específicas (“crenças secundárias”) (Sabatier; Weible, 2007).

Por sua vez, as políticas públicas constituem um componente central dessas matrizes materiais em que atuam tais visões – orientam trajetórias de desenvolvimento tecnológico, pesquisa e inovação para as direções consideradas “boas”, “desejáveis” e/ou “possíveis” (Therborn, 1989). A modelagem regulatória, em particular, envolve um exercício de poder, em que intervém uma multiplicidade de atores e elementos (tecnologias, instituições, financiamentos, diretrizes, conhecimentos, ideias e crenças), negociando materiais e práticas tecnológicas, na tentativa de alinhá-los aos caminhos desejados de desenvolvimento tecnológico e governança. Essas regulamentações, por sua vez, organizam espaços, relações sociais e comportamentos dos atores; condicionam estruturas de distribuição social, custos de produção, acesso a bens e serviços; e geram incentivos e restrições mediante distribuição de benefícios e sanções, buscando tornar irreversível o *status quo* (ou revertê-lo) (Akrich, 1992; Callon, 1992; Lascoumes; Le Gales, 2007; Thomas et al., 2017).

Para o propósito deste artigo, definimos “regulação da tecnologia” como as tentativas feitas pelas agências estatais de “definir a governança da tecnologia com vistas a promover o interesse público” (Zwanenberg et al., 2011, p. 12). Essa definição envolve três pontos principais: primeiro, mesmo quando a regulação é centrada no Estado – dada sua capacidade de legislar e aplicar a lei – este não é entendido como um ator monolítico, mas sim como um agregado de múltiplos atores com interesses divergentes. Esses negociam marcos regulatórios com atores não estatais (empresas, cientistas, profissionais, cidadãos, ONGs, grupos de *lobby*, mídia, entre outros). Estes últimos não são considerados meros usuários de tecnologia/regulação, mas parte da governança tecnológica.

Em segundo lugar, a regulação não é entendida apenas como um exercício de *controle* sobre produtos, processos e práticas de tecnologia estabelecidos, mas também como a aspiração de *conduzir* o desenvolvimento de novas tecnologias. Ela procura assegurar que as tecnologias e as práticas sociais por meio das quais aquelas são produzidas e utilizadas sigam uma orientação em vez de outras, estabilizando-as nessa direção (Zwanenberg et al., 2011). Terceiro, a regulação tende a ser apresentada como servindo “ao interesse público”, conciliando os interesses privados com certos princípios

convencionados coletivamente. Aqui, “interesse público” é considerado um campo político disputado, cuja definição resulta de negociações entre diversos atores para impor suas interpretações do que é “bom”, “desejável” e “possível” (Therborn, 1989).

Políticas públicas são destinadas a “surpreender”, “distribuir” e “regular” (Braithwaite et al., 2007). No caso do subconjunto de políticas de CTI, a regulação, enquanto define comportamentos, também contribui para o modo como se desdobram os caminhos do desenvolvimento tecnológico, enviando sinais (sanções e recompensas) sobre rumos desejáveis/indesejáveis, aceitáveis/inaceitáveis de desenvolvimento e uso de tecnologia. Ao mesmo tempo, essas políticas tendem a ser vistas como atividades de “distribuição” e “provisão” (ou seja, distribuição/provisão de formação de recursos humanos, subsídios a projetos públicos, privados e público-privados, aquisição de infraestrutura). No entanto, tais ações de fortalecimento de capacidades são “também atividades reguladoras, uma vez que podem ser planejadas para incentivar atores públicos e privados a criar, modificar e difundir certos tipos de tecnologias em relação a um conjunto mais amplo de objetivos e ambições políticas” (Zwanenberg et al., 2011, p. 13). Assim, a regulação da tecnologia não apenas define o modo como os artefatos são usados, como e para quem o acesso é fornecido, mas também pode influenciar decisões sobre prioridades do Estado para inovação, investimento público e privado, estrutura de mercado, entre outros³.

No caso do desenvolvimento da terapia com células-tronco, um problema crucial tem sido a inadequação do marco regulatório existente (projeto para testes clínicos e aprovação de medicamentos para o mercado) em vista das características biológicas das células-tronco. A medicina regenerativa inclui uma gama de técnicas e tecnologias que busca construir ou restaurar a funcionalidade biológica no corpo. As características distintivas dessa terapia também divergem dos medicamentos moleculares

³Ao mesmo tempo, embora a regulação sinalize os caminhos desejados (e não desejados) de desenvolvimento tecnológico, por si só, ela não consegue impor esses caminhos. Como Zwanenberg, Ely e Smith (2011) apontam, muitos outros mecanismos de governança “de facto” definem a prática tecnológica, tais como efeitos regulatórios não intencionais, e a tendência de desenvolvedores e usuários de tecnologia de reinterpretarem, evadirem e buscarem moldar normas regulatórias para que se alinhem a seus próprios interesses.

ou biológicos, pois a mesma visa não apenas curar, mas também reconfigurar o corpo humano no nível específico do tecido e da célula (Webster *et al.*, 2011, p. 402).

De modo geral, dois caminhos principais de inovação caracterizam o campo de pesquisa em células-tronco em âmbito internacional: o primeiro envolve o desenvolvimento de procedimentos de terapia celular paciente-a-paciente (como no caso do uso autólogo de células-tronco da medula óssea). O segundo, seguindo o modelo corporativo da indústria farmacêutica, busca desenvolver um produto padronizado, que possa ser utilizado como terapia por um grande número de pacientes. Este último tende a um uso ampliado de tecido alogênico substancialmente manipulado *ex vivo* para funcionar de maneiras específicas (Webster *et al.*, 2011). Nesse, a principal preocupação regulatória no desenvolvimento de novas terapias é não tanto relativa à origem das células (alogênica ou autóloga), mas ao grau de manipulação celular e se esta resulta em produto padronizado seguro. Tratamentos experimentais com células-tronco envolvem um conjunto específico de problemas, que divergem daqueles dos medicamentos bioquímicos/industriais. Por exemplo, o limitado conhecimento sobre a forma como os tecidos regenerativos se multiplicam e se distribuem pelo corpo; como as células proliferam e se comportam em locais além daquele em que foram introduzidas; a incerteza sobre os efeitos da via de administração; ou as possibilidades oncogênicas (causadoras de câncer) que diferentes procedimentos de manipulação celular podem acarretar (Webster *et al.*, 2011).

Nesse cenário, atores estatais, cientistas, gestores de saúde e empresas têm concordado em que procedimentos específicos e riscos para os pacientes exigem abordagens regulatórias novas e adequadas. Além disso, a negociação de marcos regulatórios para terapias com células-tronco tem sido acompanhada do surgimento generalizado de intervenções experimentais com células-tronco de caráter comercial, ofertadas sem ensaios clínicos randomizados (ECR) multifásicos e ao largo do escrutínio das autoridades reguladoras. A oferta dessas terapias comerciais evoluiu para um negócio lucrativo e uma prática comum em muitos países (Sleebom-Faulkner; Patra, 2008; McMahon, 2014; Salter *et al.*, 2015; Rosemann *et al.*, 2016).

Por isso, os debates sobre o formato adequado à regulamentação das terapias baseadas em células-tronco têm lidado com muitas questões. Estas convergem para dois tópicos gerais – “risco” e “acesso” – abarcando desde discussões sobre limites éticos a métodos clínicos, eficácia, qualidade, preocupações com segurança e desenvolvimento de padrões científicos que sejam considerados “bons”, “desejáveis” e “viáveis” para a aplicação na saúde humana, até questões sobre propriedade intelectual e disponibilidade de opções de novos tratamentos para pacientes (Rosemann et al., 2018).

Quatro tensões para o desenvolvimento regulatório de células-tronco

Com base em trabalhos empíricos anteriores, uma comparação internacional entre sete jurisdições (Estados Unidos da América, União Europeia, Japão, China, Índia, Argentina e Brasil) indicou uma grande variação na regulação relativa a células-tronco (Rosemann et al., 2016). O desenvolvimento de marcos regulatórios nessas jurisdições desdobrou-se segundo duas dinâmicas centrais: tentativas de harmonização versus um processo de diversificação regulatória (Rosemann et al., 2016).

Os movimentos em direção à harmonização normativa são orientados para a colaboração internacional em P&D, pesquisa clínica transnacional e atividades econômicas transfronteiriças para o mercado global (Sleebboom-Faulkner et al., 2016). Essa tendência, liderada por autoridades reguladoras nos Estados Unidos e na União Europeia (UE), é exemplificada por instrumentos legislativos tais como o *Regulation for Human, Cellular and Tissue Products* (HCT/Ps) (Regulamento para Produtos de Células e Tecidos Humanos) nos EUA, pela legislação *Advanced Therapy and Medicinal Products* (ATMP) (produtos medicinais de terapia avançada) na UE (ambos de 2007), e pelas *Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation* (diretrizes para pesquisa em células-tronco e tradução clínica) da *International Society for Stem Cell Research* (ISSCR) (2008). Esses processos de harmonização evoluíram a partir do modelo farmacêutico de desenvolvimento de medicamentos e do ideal da medicina baseada em evidências (MBE), tendo o sistema de ensaios clínicos randomizados (ECR) multifásicos como o padrão-ouro metodológico. Essa tendência

visava facilitar formas específicas de governança global de células-tronco, delimitando a margem de manobra das agências reguladoras nacionais e incluindo processos de capacitação que podem ser necessários para adequar as capacidades e processos locais aos padrões globais.

Por outro lado, proliferam políticas de *alter-padronização* que propõem métodos e formas alternativos de evidência para a inovação clínica no campo de células-tronco, a fim de reduzir custos de testes clínicos e aumentar o acesso a intervenções inovadoras não sistematicamente comprovadas, num estágio inicial. Muitos dos impulsos regulatórios que se afastam dos ECRs vêm da Ásia, de países como Japão, Índia, China e Coreia do Sul (Sleebom Faulkner et al., 2016), mas alguns deles também começaram a ser considerados pelas autoridades de saúde dos EUA e da UE. Como apontado em trabalhos anteriores, esses conflitos resultaram em quatro dinâmicas centrais de diversificação regulatória (Rosemann et al., 2018):

- a) Abordagem de “células-como-medicamentos” para tratamentos com células-tronco, baseada no sistema MBE/sistema de ensaios clínicos em múltiplas fases – segue o modelo de avaliação de medicamentos da *Big Pharma* (como descrito acima);
- b) Surgimento de um número crescente de exceções e dispensas regulatórias, tais como “dispensas hospitalares”, “programas de uso compassivo” ou “aprovações aceleradas”, adotadas na União Europeia e nos Estados Unidos;
- c) Flexibilização da aplicação de padrões regulatórios, possibilitando implicitamente a oferta contínua de intervenções experimentais com fins lucrativos, fora do controle das agências reguladoras. Essa tendência tem prevalecido na China e na Índia, mas também é observada nos Estados Unidos; e
- d) Abandono dos sistemas de ensaios clínicos randomizados multifásicos, permitindo a aprovação condicional e por tempo limitado para comercialização de produtos de células-tronco, após testes clínicos preliminares com um pequeno número de pacientes, como aconteceu no Japão. O modelo japonês provavelmente influenciará esquemas regulatórios em outros países, ou pelo menos resultará na criação de tipos adicionais de exceções regulatórias para aprovação condicional de comercialização

de terapias com células-tronco, pondo de lado os ensaios clínicos de Fases I-III.

O desenvolvimento e a seleção de alternativas regulatórias para as células-tronco implicam processos de negociação complexos entre as partes interessadas (empresas, cientistas, autoridades reguladoras, grupos de *lobby*, médicos, pacientes, grupos de investimento, biobancos, seguradoras de saúde etc.). Esses diferentes modelos regulatórios colocam na balança diferentes opções envolvendo benefícios, riscos, interesses e valores em termos de competitividade econômica e lucratividade, controle de segurança e eficácia, ampliação/restrição do acesso da população a bens e serviços de saúde (Vasen, 2008).

Nesse contexto, foram identificadas quatro tensões principais (Rosemann et al., 2018):

(a) *Integração internacional e acesso a mercados globais vs. facilitação de inovação e oportunidades de negócios locais.* As pressões para a harmonização regulatória internacional surgem de demandas por participação em pesquisas internacionais e mercados globais, principalmente em países desenvolvidos. A harmonização regulatória internacional de medicamentos se desenvolve geralmente em torno do uso de ensaios clínicos multifásicos, com o objetivo de alcançar padrões internacionais de segurança, permitindo a criação de novas oportunidades econômicas e possibilidades de inovação conjunta, maior disponibilidade de produtos e serviços relacionados à saúde e circulação descomplicada de materiais (biológicos), pacientes e profissionais. Mas, ao mesmo tempo, implica no aumento dos custos de desenvolvimento de novos medicamentos e produtos biológicos e também tende a aumentar as barreiras de entrada, especialmente para cientistas e empresas de países em desenvolvimento e para pequenas e médias empresas de forma mais geral. Estas, muitas vezes, não podem arcar com os custos para atender os requisitos regulamentares internacionais.

Consequentemente, governos nacionais e órgãos reguladores enfrentam uma tensão entre o anseio por conseguir acesso a mercados globais e integração internacional, e a facilitação de estratégias nacionais que permitam o desenvolvimento e a proteção do mercado interno e das oportunidades de inovação. Essa tensão é particularmente pronunciada em países de

baixa e média rendas, onde as estratégias de inovação evoluem em relação aos recursos disponíveis localmente, às ambições locais de inovação e às prioridades dos serviços nacionais de saúde (Sleebboom-Faulkner et al., 2016).

(b) *Desenvolvimento rápido de – e acesso antecipado a – novos medicamentos vs. teste sistemático de segurança e eficácia.* A segunda tensão emerge das demandas de cidadãos e pacientes para obter acesso mais rápido a novas soluções médicas e produtos de investigação a partir de uma postura de autonomia pessoal. Essa demanda entra em conflito com o lento processo de desenvolvimento de medicamentos baseado em evidências, que exige sólidas evidências científicas de eficácia e segurança para sua aprovação. Nos últimos anos, um movimento crescente tem defendido o direito de experimentar medicamentos, o que resultou em ajustes e revisões regulatórias (Salter et al., 2015). Mas, a aceleração do processo de desenvolvimento de medicamentos também tem sido promovida pela indústria farmacêutica, que vem fazendo *lobby* para a adoção de mecanismos rápidos de avaliação e aprovação para comercialização (Rosemann et al., 2018).

(c) *Disponibilização de medicação a preços acessíveis vs. a geração de lucros corporativos.* O aumento dos custos de desenvolvimento de medicamentos sob padrões da medicina baseada em evidências e a busca de empresas farmacêuticas e de biotecnologia por geração de lucros a partir de medicamentos recentemente desenvolvidos entra em tensão com a capacidade dos sistemas de segurança em saúde de fornecerem acesso a novos tratamentos e dos indivíduos de pagarem por esses. Essa tensão é especialmente significativa nos países em desenvolvimento, mas, com as crescentes desigualdades, redução dos orçamentos de saúde e envelhecimento populacional, também se torna um problema nos países de alta renda. Ao mesmo tempo, as demandas por medicamentos mais acessíveis e a criação de alternativas regulatórias (que diminuam os custos de desenvolvimento de medicamentos) entram em conflito com a necessidade de assegurar terapias seguras e eficientes. Essa tensão desafia a hipótese sustentada por acadêmicos e formuladores de políticas de que a inovação em células-tronco em países em desenvolvimento acarretará tratamentos mais acessíveis (Greenwood et al., 2006).

(d) *Formas de controle regulatório lideradas pelo estado vs. demandas por desregulamentação.* Os marcos regulatórios para a aprovação de novos medicamentos têm sido conduzidos pelo estado e coproduzidos com a indústria farmacêutica, estabelecendo-se procedimentos que buscam proteger os interesses dos fabricantes de medicamentos e a segurança dos pacientes e participantes em ensaios. No entanto, nos últimos anos, houve um aumento das demandas tanto de pacientes como de corporações por desregulamentação, para facilitar uma escolha individual mais ampla, medicamentos mais acessíveis e oferta de terapias (muitas vezes não comprovadas ou experimentais) que normalmente não seriam permitidas pelas autoridades reguladoras de medicamentos. Isso tem gerado uma nova coalizão entre algumas organizações de pacientes, pesquisadores, defensores do livre mercado em saúde, clínicas privadas e empresas de biotecnologia de pequeno a médio portes, que buscam maximizar as liberdades experimentais e clínicas e minimizar os controles regulatórios e os custos de aprovação de medicamentos (Rosemann; Chaisinthop, 2016). Nesses casos, os pacientes têm-se tornado responsáveis pelos custos e consequências desses tratamentos experimentais.

Como já mencionado, a forma como governos e autoridades reguladoras respondem a essas tensões e escolhas regulatórias conflitantes não se trata apenas de uma questão de “controle”, mas de criar diferentes tipos de futuros (desejados pelo Estado) para o desenvolvimento tecnológico, o que afeta questões como seleção de prioridades, alocação de recursos públicos, capacitação, construção de expectativas, acessibilidade e gestão de riscos.

A seção a seguir explora a trajetória de desenvolvimento da tecnologia de células-tronco na Argentina. Esse processo é abordado a partir de uma reflexão sobre as tensões entre (a) estratégias de fortalecimento de capacidades pelo Estado (sob o pressuposto de que as células-tronco constituem uma “oportunidade” para o desenvolvimento tecnológico); (b) o surgimento de novos negócios e oportunidades de negócios (em parte relacionados às expectativas dos pacientes); e (c) a configuração de um marco regulatório (ainda em formação) que responde às preocupações crescentes com os riscos dessa nova tecnologia vital.

Definindo os rumos da inovação em células-tronco na Argentina

Capacidades de governança de P&D

Na Argentina, as autoridades de Ciência, Tecnologia e Inovação têm considerado a tecnologia de células-tronco como um dos principais “núcleos estratégicos socioprodutivos” do setor de saúde no plano nacional de CTI (MCTIP, 2012). Desde 2006-2007, é possível ver a construção dessa tecnologia como uma “prioridade do estado em termos de pesquisa e desenvolvimento” (Palma et al., 2015), baseada em uma tendência crescente de criação de instituições, rede regional e programas de financiamento, e tentativas de regulamentação tecnológica.

Agências, autoridades e destacados pesquisadores da CTI consideraram o investimento em tecnologia nesta fase inicial como uma “janela de oportunidade” para aproximar o país da “fronteira tecnológica”.

A estratégia do Ministério em medicina regenerativa e terapias celulares é “atuar como uma ponte entre pesquisa básica e pesquisa clínica, gerando um plano estratégico para desenvolvimento e investimento neste tema”. [...] O trabalho nesta área é de particular importância para a Argentina [...] “a questão é nova, por isso vemos que é uma grande oportunidade para o desenvolvimento deste ramo da ciência em nosso país” (MCTIP, 2008, grifo nosso).

A possibilidade de construir uma plataforma biotecnológica para produzir células a partir de células reprogramadas é *uma oportunidade de ouro* (entrevista do CONICET com um importante pesquisador de células-tronco) (CONICET, 2012, grifo nosso).

Essa atribuição de significado também é reforçada na descrição dos instrumentos de financiamento:

... orientado a fornecer infraestrutura de referência em tecnologias de ponta e a gerar capacidades em campos de conhecimento [...] nos quais a aplicabilidade prática atual é incerta, mas que são vitais para aproveitar novas ou possíveis

‘janelas de oportunidade’ ou posicionar-se na fronteira tecnológica (MCTIP, 2011, p. 20, grifos nossos);

Esses atores consideraram seu caráter de tecnologia emergente uma oportunidade privilegiada para atualização científica e tecnológica: isto é, para conduzir processos de aprendizado e acúmulo de conhecimento e habilidades em condições vantajosas, em um momento em que há poucas barreiras à entrada para P&D, produção e design de novas tecnologias. O objetivo é alcançar autonomia e estabelecer políticas de P&D que possam reduzir a distância tecnológica entre nações desenvolvidas e em desenvolvimento (Pérez, 2001; Greenwood et al., 2006; Bortz et al., 2017).

Sob essa perspectiva, a primeira ação política específica para a promoção de células-tronco foi a criação da *Comisión Asesora en Terapias Celulares y Medicina Regenerativa* (CATCMR) em 2006, organizada pelo presidente da Agência Nacional para a Promoção da Ciência e Tecnologia, então transferida para o Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação Produtiva (MCTIP) em 2007⁴. A Comissão é composta por 16 membros, incluindo biólogos, médicos, bioeticistas, advogados e reguladores. Tem como objetivo assessorar o governo e o público em geral sobre questões bioéticas, legais e científicas relacionadas à regulamentação, promoção e disseminação de pesquisas e terapias clínicas envolvendo células-tronco. Além disso, desempenha um papel de liderança na Argentina na oposição a tratamentos não autorizados com células-tronco e na orientação para o desenvolvimento de um marco legal.

Dada essa orientação, um dos principais cursos de ação do Estado nos últimos anos tem sido o alinhamento de investimentos públicos para o fortalecimento das capacidades por meio de um conjunto de instrumentos específicos de promoção e financiamento. Entre eles: financiamento de um consórcio de pesquisa com células-tronco (CICEMA, em 2008) composto por 10 instituições, incluindo grupos de pesquisa básica, translacional e clínica, uma unidade de conexão tecnológica, fundações e empresas

⁴Em setembro de 2018, o MCTIP foi rebaixado para uma Secretaria do Ministério da Educação, Cultura, Ciência e Tecnologia. A documentação sobre a CATCMR não mudou desde aquele processo até o momento de redigir este artigo.

privadas⁵; e o financiamento da Plataforma de Células-Tronco Humanas Reprogramadas (PLACEMA, em 2011), voltada ao desenvolvimento de capacidades na pesquisa sobre células-tronco reprogramadas e diferenciação celular, orientada, por sua vez, para sua potencial aplicação clínica e transferência para a indústria⁶.

Em termos de cooperação internacional, em 2008 foi estabelecido um acordo binacional com o Brasil (PROBITEC, em 2008) para capacitar recursos humanos e designar financiamento específico para pesquisa básica, translacional e clínica⁷. Esta iniciativa surgiu de um simpósio internacional co-organizado pelo MCTIP e a *International Society for Stem Cell Research – ISSCR* (Sociedade Internacional de Pesquisa com Células-Tronco), reunindo cientistas dos Estados Unidos, Europa e América Latina (Pitossi; Podhajcer, 2014).

No que diz respeito à capacitação de recursos humanos, desde 2012, a medicina regenerativa também se tornou uma janela prioritária para concessão de bolsas de estudo e para acesso à carreira de pesquisador do Conselho Nacional de Ciência e Tecnologia.

Esses esforços resultaram em um processo de capacitação endógena em P&D. Em termos institucionais, convergiram sobretudo para cerca de dez unidades de P&D, que são referências nacionais no campo desde o início de 2000⁸, concentradas principalmente na região metropolitana de Buenos Aires. Estes centros e institutos de pesquisa representam – no

⁵O projeto foi financiado através do Programa de Ação Estratégica (PAE 37075): “Estudo transversal e multidisciplinar sobre o uso terapêutico de células-tronco geneticamente modificadas” (2006-2010). Este primeiro financiamento específico para células-tronco envolveu fundos de 2,5 milhões de dólares americanos alocados pela Agência Nacional de Promoção Científica e Tecnológica (ANPCyT) a um consórcio de dez instituições públicas e privadas (instituições de pesquisa, centros médicos e empresas de biotecnologia).

⁶A PLACEMA procura desenvolver e fornecer serviços de reprogramação e diferenciação celular para grupos de P&D e para a indústria farmacêutica.

⁷Sob esta iniciativa, a ANPCyT concedeu, em 2011, dois financiamentos competitivos para projetos de pesquisa: o primeiro, voltado à pesquisa básica e translacional, e o segundo, voltado para aplicações clínicas de células-tronco, priorizando a pesquisa de doenças cardiovasculares, auto-imunes e ósseas, cartilagem, diabetes e doenças cancerosas.

⁸Fundación Instituto Leloir, Fundación FLENI, Hospital Italiano, Universidad de Buenos Aires (Facultade de Ciências Exatas e Naturais, Faculdade de Medicina e Faculdade de Farmácia e Bioquímica), Hospital Garrahan, Fundación Favaloro, Universidad Austral, Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME-CONICET), Fundación Pablo Cassará.

momento – os principais centros de pesquisa, desenvolvimento e inovação de células-tronco, e também de capacitação de recursos humanos. Desde 2011, o desenvolvimento das capacidades relacionadas a células-tronco disseminou-se para novas instituições⁹ na Região Metropolitana de Buenos Aires, para outras regiões da província de Buenos Aires, para outras grandes províncias argentinas, como Córdoba, Santa Fé e, de maneira mais incipiente, em Mendoza, Neuquén e Tucumán.

Em termos de financiamento, o apoio público resultou em crescimento – de 18 projetos financiados em 2008, para 47 em 2012 (Pitossi; Podhajcer, 2014; Palma *et al.*, 2015) e mais de 100 em 2018 (SICYTAR, 2018). Atualmente, 88% dos projetos apoiados estão concentrados na cidade de Buenos Aires e na província de Buenos Aires, 5% em Córdoba e 3,4% em Santa Fé. O processo de desenvolvimento de capacidades durante esses anos resultou em um número estimado de mais de 400 pesquisadores (pesquisadores titulares, pós-doutorados, doutorados e bolsistas) que receberam formação nesta tecnologia (SICYTAR, 2018).

Entre as principais linhas de pesquisa destacam-se a diferenciação e reprogramação celular, melhoria dos meios de cultura para proliferação e preservação de células-tronco, com foco convergente em neurociência (especialmente doenças neurodegenerativas), oncologia, cardiologia (incluindo doença de Chagas), doenças metabólicas (como diabetes), dermatologia, oftalmologia, entre outras. Estudos têm sido conduzidos principalmente em células hematopoiéticas, mesenquimais e neurais, e registraram-se mais de 50 pesquisadores trabalhando com células-tronco pluripotentes induzidas (SICYTAR, 2018). Pelo menos quatro grupos têm trabalhado na articulação de células-tronco com técnicas de edição genética.

Em termos gerais, a maioria se enquadra, em primeiro lugar, no âmbito da pesquisa básica e, em segundo lugar, na pesquisa pré-clínica. Quatro ensaios clínicos foram registrados: o primeiro, realizado em 2005, para o tratamento da cardiomiopatia chagásica com células autólogas. Desde 2012,

⁹Na cidade e província de Buenos Aires, institutos como a Universidad Nacional de San Martín, o Instituto de Pesquisas em Biomedicina de Buenos Aires - o CONICET-Max Planck, a Universidad Nacional de Mar del Plata e o Instituto de Pesquisa Bioquímica de Bahía Blanca. Em Córdoba, a Universidad Nacional de Córdoba, e na província de Santa Fé, a Universidad Nacional de Rosário e o Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario.

outros três protocolos de ensaios clínicos de Fase I foram aprovados: estudos sobre os efeitos das células-tronco adultas (precursores hematopoiéticos) em pacientes com AVC; eficácia da doação autóloga para o tratamento de lesões de cartilagem; uso de células-tronco mesenquimais para regeneração da pele em pacientes com queimaduras graves. Esses ensaios são realizados por meio de parcerias entre institutos de P&D, empresas privadas e hospitais.

Pesquisadores das principais unidades de P&D acima mencionadas têm sido importantes defensores do apoio do Estado a esse campo, em um processo de coprodução de iniciativas institucionais, regulatórias e de financiamento. No entanto, o crescente interesse científico em células-tronco e o processo exponencial de formação de capacidades nessa área na última década não encontram correlação com as atividades de pesquisa de empresas de base tecnológica. Os formuladores de políticas de CTI argumentam que esse desinteresse por parte da indústria local se deve à necessidade de infraestrutura hospitalar adicional e à incerteza em relação ao retorno do investimento. Até o momento, a maior parte do trabalho de P&D relacionado a células-tronco foi realizada em institutos e centros de pesquisa, principalmente com financiamento estatal. Nos poucos casos de participação de empresas, o foco tem estado essencialmente em parcerias com instituições públicas.

Diversos atores avaliam que os fatores que podem afetar negativamente a participação do setor privado são, em primeiro lugar, o problema da definição do caráter das células e das células-tronco como produtos ou como procedimentos. Isso afeta a possibilidade de produção em escala e, consequentemente, a probabilidade de obter retornos do alto investimento em P&D. Em segundo lugar, os altos custos envolvidos na realização de ensaios clínicos multifásicos. Em terceiro, a falta de um marco regulatório estabelecido para células-tronco (ou seja, a falta de diretrizes de “boas práticas” para pesquisa e oferta de terapias) e de mecanismos de definição de propriedade intelectual. Isso gera um quadro incerto quanto às possibilidades e formas de apropriação econômica e/ou social dos avanços obtidos. Essa situação também pode estar relacionada a uma tendência geral na Argentina

de baixa participação do setor privado em atividades de inovação (16,4%), que é ainda menor do que a média da América Latina¹⁰ (RICYT, 2017).

Bancos de células de cordão umbilical: promessas em face de possível doença

Com o notável aumento dos interesses científico, médico e comercial nas supostas propriedades das células-tronco do sangue do cordão umbilical¹¹ (uma das áreas que se multiplicou mais rapidamente no setor privado), os bancos biológicos começaram a oferecer novas opções para a coleta, processamento e armazenamento de células-tronco de cordão umbilical e de placenta. Essas células podem destinar-se a um potencial uso autólogo e uso direto pela família (“Guardar células madre...”, 2011).

Sete importantes instituições fornecem este serviço na Argentina, atualmente agrupadas em uma única associação. O armazenamento de cordões umbilicais em um banco privado custa entre 1.000 e 1.500 USD, além de uma taxa anual de 100-180 USD como serviço de manutenção (Garau, 2015; “Células madre: buscan regularlas...”, 2018). Em 2015, estimou-se que 10.000 pessoas por ano optam por preservar os tecidos do cordão umbilical para prevenir futuras emergências, com uma tendência de aumento anual de 15% (Garau, 2015).

A cobertura excessivamente otimista sobre o potencial de armazenamento de células-tronco do cordão umbilical para uso autólogo e terapias com células-tronco tem sido promovida por bancos privados de células-tronco e amplamente disseminada pela imprensa (“Guardar células madre...”, 2011; Hartman, 2017). Os anúncios dessas instituições aparecem em clínicas ginecológicas, sites de centros médicos, bem como em publicações sobre maternidade e saúde, apelando à responsabilidade

¹⁰A participação do governo em gastos com P&D na Argentina foi de 77% contra 16,4% por parte de empresas públicas e privadas. A média para a América Latina é de 59,1% e 36,7%, respectivamente (RICYT, 2017).

¹¹Desde o final dos anos 1980, o sangue do cordão umbilical tem sido considerado uma valiosa fonte de células progenitoras hematopoiéticas, e uma fonte alternativa para a medula óssea e sangue periférico no tratamento de várias doenças hematológicas. As doenças degenerativas do sistema nervoso são apresentadas como um alvo atraente para a terapia com células-tronco do cordão umbilical.

de novos pais e mães sobre a saúde futura de seus filhos. Esses anúncios também se referem ao momento único do parto para garantir o acesso a essas células que podem (supostamente) proteger o recém-nascido no futuro. Discursos sustentados por esses atores enfatizam seu uso para o tratamento de doenças como leucemia, doenças metabólicas, regeneração óssea e cartilaginosa e insuficiência cardíaca. Essas empresas afirmam a vantagem do armazenamento de material celular sob o pressuposto de seu potencial uso para aplicações terapêuticas.

Aos progenitores se atribui a “responsabilidade” de tomar uma decisão que irá (potencialmente) proteger a saúde de seus filhos¹². Essa decisão é de natureza preventiva: tais iniciativas anunciam uma “oportunidade” de estar preparado para a “medicina do futuro” (Krmpotic, 2011) e para possíveis riscos (ainda desconhecidos). Uma vez que o armazenamento do cordão umbilical ou da placenta não garante o acesso subsequente a tratamentos, a manutenção das células-tronco do cordão umbilical mostra-se uma alternativa tecnológica incerta para um problema incerto.

A coalizão estabelecida entre o MCTIP, cientistas, bioeticistas, organizações de pacientes, o Banco Público de Células do Cordão Umbilical e autoridades reguladoras adverte contra esses serviços. Na polêmica sobre os modos e critérios de armazenamento e uso de material celular (público ou privado), a CATCMR adverte contra os riscos dos bancos privados, que “fazem propaganda enganosa, exaltando o potencial curativo para várias doenças, quando ainda não há evidência clínica para isso”, pois, com exceção do transplante de medula óssea, qualquer outro uso de células-tronco do cordão umbilical é experimental (CATCMR-MCTIP, 2009b).

O Banco Público de Células do Cordão Umbilical do Hospital Infantil Garrahan¹³ compartilha esta posição. O banco reforça uma concepção de material celular como um bem público e um sistema de “solidariedade”

¹²Biobancos referem-se a essa “responsabilidade” com anúncios do tipo “Sempre na vanguarda para ajudá-lo a proteger o que você mais ama”, “Tome a decisão mais importante para o futuro do seu filho hoje: guarde as células”, “Desenvolvendo ferramentas para a medicina regenerativa e para o futuro de quem você mais ama” (Bortz et al., 2017).

¹³O Banco Público de Sangue do Cordão Umbilical do Hospital Pediátrico Garrahan, criado em 2005, faz parte da rede internacional *Bone Marrow Donors Worldwide* (Doadores de Medula Óssea Mundial).

para doação e uso¹⁴ (Stekolschik, 2008; Hartman, 2017). No entanto, apesar da posição oficial sobre esta questão, o ainda recente regulamento sobre o tema não conseguiu impor muitas restrições à oferta de tais serviços e as tentativas de regulamentação não viraram lei (Krmpotic, 2011).

A oferta de tratamentos experimentais

A oferta de intervenções clínicas baseadas em células-tronco sem testes sistemáticos e orientadas para fins comerciais multiplicou-se de tal forma em todo o mundo, que alguns autores passaram a caracterizá-la como o surgimento de uma “indústria global” de intervenções experimentais com células-tronco (McMahon, 2014). Estima-se que, desde o ano 2000, centenas de milhares de pacientes tenham recebido tratamentos experimentais com células-tronco, oferecidos a preços que variam de 5.000 a 50.000 USD e até mesmo 100.000 USD.

Na Argentina, a CATCM-MCTIP estima que cerca de dez instituições ofereçam tratamentos que não passaram por ensaios clínicos definidos como “práticas médicas” profissionais. Essas instituições disponibilizam desde intervenções estéticas até tratamentos de autotransplante de células-tronco para lesões cerebrais ou da medula espinhal, doenças neurodegenerativas e metabólicas (CATCM-MCTIP, 2009c; Grippo, 2013). Há também representantes de clínicas com sede em outros países – principalmente na China e nos Estados Unidos (Ferreras, 2012) – que oferecem serviços de turismo médico para pacientes com doenças órfãs ou incuráveis, ou com expectativa mínima de cura.

Essas práticas ganharam ressonância com a cobertura midiática das células-tronco, tendo grande influência sobre a opinião pública e as decisões dos pacientes. Isso inclui notícias sobre as “capacidades de cura” das terapias

¹⁴Entre os argumentos que sustentam essa posição estão: (a) a incerteza sobre a duração das células da medula criopreservadas; (b) a possibilidade da utilização das próprias células-tronco hematopoiéticas em caso de necessidade; (c) a recomendação de não usar as células-tronco do próprio paciente para tratar um câncer ou distúrbio imunológico, sendo aconselhável armazenar o sangue de uma criança apenas quando houver outra criança na família que tenha ou tenha tido uma das doenças que podem ser tratadas com transplante de medula óssea, e mesmo assim, os cientistas sustentam que há apenas 25% de chance de compatibilidade.

com células-tronco em campanhas de solidariedade para arrecadar fundos para ajudar crianças doentes a arcar com seus custos (Ferreras, 2012; Grippo, 2013; “Furor solidario...”, 2014).

A crescente oferta desses tratamentos também afetou os sistemas locais de saúde. A recusa de planos de saúde privados e de serviços públicos de saúde em financiar esses tratamentos resultou em ações judiciais e demandas de proteção legal por parte de vários pacientes. Entre a falta de especificidade do atual sistema regulatório e as demandas de pacientes desesperados, alguns juízes têm decidido em favor dos pacientes e forçado os serviços de saúde públicos e privados a cobrir tratamentos experimentais (Arzuaga, 2013; “Las prepagas...”, 2011). Em outros casos, a recusa dos sistemas de saúde tem levado a campanhas de angariação de fundos, como as acima mencionadas.

Os pacientes desempenham um papel notável nessa “economia dos tecidos”. Eles tomam conhecimento sobre tratamentos experimentais por recomendação de amigos ou parentes, pesquisas em sites, fóruns de discussão e recomendação de outros médicos, motivados pelo caráter urgente de suas doenças. A demanda por tratamentos experimentais na Argentina não aparece como “expectativa institucionalizada”, mas sim na forma de demandas individuais baseadas na crença da cura, que muitas vezes pesa mais do que a avaliação científica, política ou legal (Krmpotic, 2011). Continua sendo uma negociação pessoal e privada entre a pressão da doença e o risco do tratamento. Os resultados dessas intervenções vão desde testemunhos que indicam melhora até reclamações e ações judiciais por engodo e fraude, devidas à ineficácia, efeitos indesejados ou mesmo morte (Krmpotic, 2011; Grippo, 2013).

Contra esse pano de fundo, a coalizão alinhada pelo MCTIP (que inclui cientistas, autoridades reguladoras da saúde, bioeticistas e o Banco Público de Células do Cordão Umbilical), reunida na comissão assessora sobre terapias celulares, discutiu o problema das expectativas exacerbadas e promessas de cura entre os pacientes pela mídia, bancos privados de cordão umbilical e clínicas.

A CATCMR publicou numerosos comunicados de imprensa, especificando os tratamentos aprovados (transplante de células-tronco da

medula óssea, sangue periférico e cordão umbilical e autotransplante de medula óssea e células-tronco do sangue periférico para tratar doenças hematológicas) e alertando contra a utilização de outros tratamentos, sem evidência apropriada de segurança e eficácia (CATCM-MCTIP, 2009^a; 2009c; 2012). Ao contrário dos biobancos, que enquadram o “risco” na possibilidade futura, para qualquer pessoa, de adoecer, os atores reunidos na CATCMR se concentraram no risco atual de biossegurança das terapias que não atendem aos critérios da medicina baseada em evidências. A comissão também se refere ao desequilíbrio econômico representado por esses tratamentos para o sistema público de saúde (Arzuaga, 2013).

Essa postura também está alinhada à estratégia das organizações locais de pacientes. Longe de defender a desregulamentação ou a criação de alternativas regulatórias para acessar tratamentos experimentais, muitas organizações têm promovido a conscientização sobre as doenças e os riscos das terapias experimentais, denunciando a construção de “expectativas exageradas” na cobertura da mídia (“*Levantense y anden*”, 2015) e aconselhando os pacientes que buscam essas alternativas (De Santo, 2014).

A *Federación Argentina de Enfermedades Poco Frecuentes* (FADEPOF), que agrupa mais de 30 associações e grupos de pacientes¹⁵ entre as afiliadas, lidera essas iniciativas. Sob os auspícios do MCTIP, a Federação e a CATCMR lançaram, em 2013, a *Red Argentina de Pacientes para Terapias Avanzadas* (Red APTA). Essa rede oferece um espaço de diálogo entre cientistas, reguladores e pacientes organizados. A criação da rede também envolveu o aconselhamento e apoio do *Genetics Policy Institute* (com sede na Flórida, EUA), que deu assistência na definição dos objetivos para ajudar grupos de pacientes argentinos a se organizarem como uma rede nacional e a “criarem massa crítica” (FADEPOF, 2013). Os objetivos da rede incluem coordenar esforços, conscientizar sobre terapias celulares, promover legislação, pautar a questão na agenda pública e informar os pacientes e suas famílias sobre os avanços na pesquisa com células-tronco e os riscos dos tratamentos experimentais (FADEPOF, 2014). A Rede APTA estabeleceu vínculos com

¹⁵A rede reúne organizações de pacientes com Esclerodermia e síndrome de Raynaud, Neurofibromatose, Doença de Wilson, Imunodeficiência Primária, Doença de Parkinson, Psoríase, Leucemia Mielóide, Alzheimer, Doença de Huntington, Ataxias, Esclerose Lateral Amiotrófica, Talassemia, Doença de Crohn, entre outras.

grupos de pesquisa, agências financiadoras, órgãos reguladores, grupos internacionais de apoio a pacientes e outros atores relevantes, e visa fortalecer a voz dos pacientes no campo das terapias avançadas (FADEPOF, 2013).

Aliadas a cientistas da Argentina e do exterior e mobilizando cientistas, autoridades e recursos, as organizações de pacientes começaram a gerar registros locais de patologias, estabelecendo históricos médicos, construindo bancos de dados internacionais e outros laços com grupos internacionais de pacientes. Elas defendem o desenvolvimento de novos estudos validados mediante ensaios clínicos: ensaios aprovados pelas autoridades regulatórias competentes, com procedimentos baseados em consentimento informado e gratuitos aos pacientes, com acompanhamento minucioso dos pacientes e de possíveis complicações futuras (FADEPOF, 2013; 2014).

Regulação: o esforço para controlar os rumos da inovação

Na Argentina, o processo de construção de um marco regulatório específico para células-tronco e terapias celulares avançadas ainda está em desenvolvimento. A legislação sobre o assunto inclui a Lei de Medicamentos (1964), a Lei de Prática Profissional de Medicina (1967) e o Ato de Transplante (1993). Mais recentemente, em 2007, o Ministério da Saúde da Argentina emitiu a Resolução Ministerial 610/2007 para uso clínico de células-tronco no país. Esta resolução afirma que o uso de células humanas está sob a autoridade do Instituto Central Único para Ablação e Implantação (INCUCAI)¹⁶. Ao ficar sob a autoridade do INCUCAI, as intervenções com células-tronco não são consideradas um *produto* médico (como na UE, EUA e Índia), mas como um *procedimento* médico, governado pela Lei de Transplante da Argentina.

O Decreto 512/95 especificou que, com exceção dos transplantes de células hematopoiéticas da medula óssea humana, todos os tipos de células-tronco devem ser considerados experimentais e sujeitos à avaliação

¹⁶Desde 2001, o INCUCAI foi nomeado como o órgão encarregado do Registro Nacional de Doadores de Células Progenitoras Hematopoéticas (CPH) (Lei 25.392/2001 e INCUCAI Res. 319/2004). Em resoluções subsequentes, coube ao instituto estabelecer a classificação das indicações médicas para o transplante autólogo ou alogênico de CPH (Res. 307/2007), os procedimentos para banco de tecidos, incluindo o banco de células-tronco do sangue cordão umbilical (SCU) e a regulação da atividade dos bancos de SCU (Res. 069/2009).

de segurança e eficácia através de pesquisa clínica (Arzuaga, 2013; Harmon; Kale, 2015). Novas práticas experimentais requerem autorização do INCUCAI para protocolos de pesquisa¹⁷. Uma resolução posterior emitida pelo INCUCAI estipulou um padrão técnico para estabelecer requisitos e procedimentos para a preparação de produtos celulares (Resolução 19/2012), alinhado aos padrões internacionais de boas práticas laboratoriais e de fabricação (Arzuaga, 2013).

No final dos anos 2000 surgiu uma discussão entre os reguladores da Argentina sobre se as células-tronco deveriam ser reguladas como um produto médico. Isso implica não apenas uma questão de governança política, mas também a necessidade de as novas terapias se submeterem a ensaios clínicos de Fases I-III para sua aprovação. Como resultado, a Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) começou a desempenhar um papel importante na regulação do uso de células-tronco.

Um primeiro passo nessa direção foi alcançado em 2011 pelo Regulamento 7075 da ANMAT, que estabelece os requisitos gerais para a aprovação da comercialização de medicamentos biológicos. Produtos celulares mais que minimamente modificados foram classificados como *Medicamentos de Terapia Avançada* (MTA), juntamente com terapia genética e produtos de engenharia de tecidos. Isso segue a abordagem “células-como-medicamentos” dos Estados Unidos e da União Europeia, aplicada através dos regulamentos para Produtos de Células e Tecidos Humanos (HCT/Ps) nos EUA, e para Produtos Medicinais de Terapia Avançada (ATMP) na UE, ambos publicadas em 2007. Essas abordagens regulatórias enquadram as células-tronco como um produto e estabelecem uma distinção baseada em

¹⁷As disposições subsequentes das autoridades de saúde têm regulamentado boas práticas de pesquisa clínica, incluindo requisitos de consentimento informado dos sujeitos de pesquisa, aprovação por comitês de ética e gratuidade na participação nos procedimentos (por exemplo, disposições ANMAT 5330/1997 e 6677/2010). O novo Código Civil e Comercial da Nação (Lei 26.994/2014) incorporou, em 2014, os “Direitos e Atos Pessoais” (Capítulo 3), regulamentando, através do art. 58, pesquisa em seres humanos. Ele prescreve a necessidade de clareza na formulação de projetos, qualificação profissional, aprovação por comitês de ética, autorização de órgãos públicos, avaliação de risco, consentimento informado, proteção à intimidade, gratuidade de participação em pesquisa clínica, entre outros.

risco entre (a) células-tronco minimamente manipuladas para uso autólogo, e (b) células-tronco mais do que minimamente manipuladas para uso alogênico. Enquanto as primeiras são abrangidas pelo regulamento relativo aos tecidos humanos e não exigem a aprovação prévia das autoridades de saúde, as últimas ficam sujeitas à aprovação prévia das respectivas agências reguladoras de medicamentos (Rosemann; Bortz; Vasen, 2016).

Durante 2017 e 2018 foi criado um grupo de trabalho interministerial que incluía profissionais do Ministério da Saúde e do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (Res. Conjunta-E1/2017). O objetivo foi esclarecer as competências da ANMAT e da INCUCAI e elaborar melhores normas na área (“Células madre: buscan regularlas...”, 2018).

Como resultado, uma regulamentação específica sobre os MTAs (ANMAT 179/18) foi publicada em setembro de 2018. Essa regra inclui definições mais específicas dos produtos que se enquadram nas subcategorias de terapia celular, terapia genética e produtos de engenharia de tecidos dos MTAs. Além disso, fornece uma orientação mais clara sobre o papel e as competências legais do INCUCAI e da ANMAT. O primeiro será responsável por regulamentar a doação, obtenção e verificação do tecido celular. Por sua vez, a ANMAT supervisionará a produção, registro, aprovação e fiscalização dos MTAs. O local de fabricação terá que seguir os manuais de Boas Práticas de Fabricação e os ensaios clínicos terão que respeitar os mesmos guias de Boas Práticas Clínicas que se aplicam a todas as pesquisas clínicas. Espera-se que o INCUCAI publique em breve regulamentos específicos para as etapas de desenvolvimento de MTAs que se enquadrem em sua competência. Espera-se que as duas agências trabalhem de maneira mais coordenada no futuro.

No entanto, o INCUCAI e a ANMAT dispõem atualmente de limitado alcance jurídico. A Argentina é um Estado federal descentralizado no qual as autoridades reguladoras nacionais têm jurisdição apenas quando os produtos médicos cruzam fronteiras provinciais ou estão envolvidos no comércio exterior. Consequentemente, os regulamentos nacionais não vigoram no nível provincial quando procedimentos médicos são aplicados exclusivamente dentro da jurisdição da província (Arzuaga, 2013). Isso também deixa espaço para situações em que os tratamentos são inteiramente

desenvolvidos e aplicados aos pacientes dentro de um único centro de saúde, as chamadas “dispensas hospitalares”.

A situação atual do marco regulatório deixa uma área cinzenta para a oferta de tratamentos experimentais fora da medicina baseada em evidências, dentro de um “vácuo de governança” *de facto* (Sleebboom-Faulkner; Patra, 2008; McMahon, 2014). Enquanto tratamentos não comprovados sejam enquadrados como procedimentos médicos profissionais, e esses procedimentos permaneçam dentro de sua própria jurisdição local, as autoridades são impedidas de agir *ex-officio*. Esta é a principal preocupação dos reguladores e as novas regras que estão sendo elaboradas visam diminuir essa área cinzenta. Com esse fim, a CATCMR anunciou que um novo projeto de lei específico está sendo elaborado pelo grupo de trabalho interministerial Saúde-CTI, e deve ser apresentado em 2019 (“Células madre: buscan regularlas...”, 2018).

Duas limitações que possivelmente persistirão no novo regulamento são, em primeiro lugar, o problema de estabelecer um sistema punitivo para os profissionais médicos, contornando as associações de classe locais. Em segundo lugar, a continuidade de um vácuo legal no registro e controle dos bancos privados de cordão umbilical (Hartman, 2017).

Para as autoridades de CTI, a configuração de um marco regulatório para controlar a pesquisa e os tratamentos clínicos com células-tronco tem sido considerada uma ação prioritária há mais de uma década (MCTIP, 2012), juntamente com um intenso programa de capacitação. No processo de escolha regulatória, diferentes grupos de interesse locais convergem em torno da perspectiva de que padrões flexíveis afetam a credibilidade no mercado global das terapias com células-tronco desenvolvidas localmente, rejeitando a suposição de que a rápida aprovação para comercialização pode gerar maiores benefícios econômicos para o país. Portanto, o investimento nacional foi direcionado para atividades de P&D, orientadas para o mercado global, que alcancem maior valor no longo prazo.

A situação atual da modelagem regulatória mostra uma ampla coalizão, apoiada pela CATCMR, que reúne o MCTIP, cientistas, bioeticistas, organizações de pacientes, médicos, o Banco Público de Células do Cordão Umbilical, o Ministério da Saúde, ANMAT, INCUCAI e, em âmbito

internacional, o ISSCR e agências reguladoras estrangeiras. Essa coalizão convergiu nas definições do objeto da regulação como um produto (um medicamento biológico) – prevendo diferenças relacionadas aos níveis de manipulação celular – e do objetivo regulatório de “garantir a segurança, qualidade e eficácia dos produtos e tratamentos prescritos para pacientes” (MCTIP, 2016). Para tanto, a capacitação, em termos científicos e regulatórios, é vista como um requisito para alcançar padrões globais.

A orientação nacional sobre células-tronco tem-se voltado para a harmonização regulatória com os padrões internacionais, compatível com os Estados Unidos e a Europa. Estas disposições envolvem abundante evidência pré-clínica, uso de ensaios clínicos de Fases I-III e padrões internacionais de boas práticas. Essa direção permite a participação de potenciais produtos de células-tronco argentinos no mercado global, ao mesmo tempo que aumenta as barreiras de entrada para pesquisadores e empresas argentinas de biotecnologia. Pode também fornecer um conhecimento mais fundamentado sobre a segurança, qualidade e eficácia de novos tratamentos, protegendo os pacientes. No entanto, restam questões a responder. Por exemplo, quais são as capacidades locais de financiamento para sustentar prolongados ensaios clínicos de múltiplos estágios? As capacidades produtivas para fabricar e comercializar esses desenvolvimentos nacionais existem? Qual a capacidade do orçamento público para incluir essas terapias nos sistemas de saúde coletivos?

Considerações finais

Na última década, formuladores de políticas e cientistas da área de CTI na Argentina têm considerado as tecnologias de células-tronco como uma janela de oportunidade para o posicionamento nacional na fronteira tecnológica, participando de uma dinâmica global de P&D desde sua fase inicial. Para tanto, implantaram ações institucionais, regulatórias e de financiamento para construir capacidades endógenas na área, de acordo com padrões internacionais.

Analisamos a regulação tecnológica como um aspecto essencial na adoção de estratégias nacionais, com o objetivo de incorporar visões aos caminhos tecnológicos desejados e definir como essas tecnologias

emergentes são/serão produzidas, acessadas e utilizadas. A configuração de um marco normativo específico encerra (pelo menos temporariamente) um estágio, favorecendo uma escolha entre opções tecnológicas. Faz isso definindo o objeto e estabelecendo padrões de segurança, eficácia e risco, processos aceitáveis, bem como atores e procedimentos legítimos. A regulação das células-tronco na Argentina é um processo de longa data, ainda em curso. Como parte desse processo, surgiu uma coalizão heterogênea que alinhou o setor de CTI com bioeticistas, reguladores, gestores de saúde, organizações de pacientes e biobancos públicos, entre outros. Esses esforços confrontaram-se com outra coalizão (mais difusa) de grupos de interesse, incluindo clínicas privadas de células-tronco que oferecem tratamentos, bancos privados de cordão umbilical, pacientes atuando individualmente, fóruns de futuros pais e mães e meios de comunicação de massa, que disseminam expectativas não evidenciadas sobre esta tecnologia.

Com base em trabalhos anteriores, este artigo buscou também posicionar o caso argentino no escopo das tendências regulatórias globais para a medicina com células-tronco. Desde o início da década de 2000 as autoridades argentinas da CTI têm adotado uma postura oficial alinhada às tendências de harmonização lideradas pelas agências reguladoras dos Estados Unidos, da União Europeia e da ISSCR. Embora algumas iniciativas regulatórias que visam ampliar o acesso a medicamentos experimentais tenham sido adotadas por reguladores na Argentina (como um programa de uso compassivo), a posição do país permanece sob o paradigma da medicina baseada em evidências e do uso de ensaios clínicos randomizados (ECR) multifásicos como padrão-ouro metodológico. Isso diverge de outros países em desenvolvimento, como a China e a Índia, que possibilitaram uma aplicação mais flexível de padrões regulatórios, permitindo há vários anos terapias experimentais com células-tronco, não sistematicamente testadas, com fins lucrativos. Além disso, o abandono dos ECRs e a introdução de aprovação condicional para comercialização de terapias em estágios iniciais de teste, que pode ser observada no Japão, parece improvável de acontecer na Argentina.

A persistência de vácuos legislativos e ambiguidades, as características do sistema federal argentino e a limitada capacidade de imposição das

normas por parte das agências geraram uma zona jurídica “cinzenta” para a oferta de tratamentos experimentais não comprovados. Espera-se que o regulamento da 179/18 ANMAT sobre MTAs e as futuras regras do INCUCAL resolvam essa situação e limitem a disponibilidade de tratamentos experimentais que escapem aos ensaios clínicos multifásicos.

Na segunda parte da segunda seção apresentamos quatro tensões entre a regulação e as estratégias nacionais de inovação:

(a) *Integração internacional a mercados globais vs. oportunidades de negócios de inovação nacional.* Esta se mostra como uma falsa oposição para as autoridades argentinas, para quem um marco regulatório alternativo não promoveria a inovação de células-tronco e a competitividade locais. Considerando o pequeno mercado interno para essas terapias, as estratégias nacionais foram orientadas, desde o princípio, para um escopo de exportação global, exigindo padrões harmonizados para pesquisa e desenvolvimento de produtos.

(b) *Desenvolvimento rápido e precoce vs. testes sistemáticos.* A coalizão que apoia a política de tecnologia de células-tronco na Argentina está claramente alinhada à segunda perspectiva. No entanto, mesmo quando a pesquisa básica local ocorre na fronteira tecnológica, as capacidades e recursos para possibilitar a tradução clínica por meio de ECRs ainda estão em um estágio inicial. Para mudar esta situação, são necessárias novas capacidades administrativas para orientar os testes clínicos. Mas, acima de tudo, são necessárias capacidades financeiras e de infraestrutura que permitam aos laboratórios e empresas nacionais conduzir testes sistemáticos de Fases I-III, para que a conformidade com os padrões internacionais (exigidos pelas autoridades reguladoras da Argentina) possa ser alcançada.

Até hoje, a maioria das pesquisas com células-tronco foi realizada com financiamento público. A disponibilidade de financiamento privado para inovação na Argentina é limitada (tanto por parte de empresas quanto de fundos de investimento). A possibilidade efetiva de que produtos desenvolvidos localmente tenham acesso aos mercados interno e global requer mais do que subvenções para P&D. Exige a disponibilidade de financiamento sólido para cobrir os altos custos de ECRs, em um contexto em que a eficácia das aplicações terapêuticas candidatas ainda é incerta.

(c) *Medicamentos acessíveis vs. lucros corporativos.* Atualmente, a discussão sobre a acessibilidade e viabilidade de novos medicamentos diz respeito especialmente ao tema do livre acesso a ensaios clínicos, em oposição à oferta de tratamentos com fins lucrativos em clínicas, que foi rejeitada pelas autoridades locais. Também têm surgido preocupações em relação a decisões judiciais que obrigam o sistema de saúde e as operadoras de seguros a cobrirem procedimentos não testados, desviando recursos que poderiam ser usados para outros fins. No entanto, a questão sobre como as tecnologias de células-tronco, no futuro, poderão tornar-se acessíveis para a maioria da população (um anseio promovido por alguns acadêmicos e formuladores de políticas (Greenwood et al., 2006) e integradas aos sistemas nacionais de saúde ainda não entrou na agenda pública e permanece incerta. A política de CTI segue – mais uma vez – um modelo linear de inovação impulsionado pela ciência, colocando a construção da utilidade social no final do leque de preocupações das práticas científicas.

(d) *Controle regulatório liderado pelo Estado vs. demandas de desregulamentação.* As ambições argentinas sobre tecnologia de células-tronco são claramente lideradas pelo Estado, em um processo de coprodução que tem envolvido cientistas biomédicos e autoridades de CTI, aliados a outros atores heterogêneos implicados nessa questão, tanto no âmbito de desenvolvimento de capacidades quanto na regulamentação. No outro extremo do espectro, não há demanda organizada por desregulamentação. Pelo contrário, é possível constatar atores difusos atuando em zonas cinzentas da legislação.

Pesquisas com células-tronco, testes, produção e *marketing* clínicos na Argentina parecem ter ainda um longo caminho a percorrer. A construção desse campo como um futuro tecnológico desejável concentrou-se na promoção de P&D e na prevenção de tratamentos não comprovados. Mas as possibilidades de conduzir ensaios clínicos de Fases I-III e comercializar essas terapias com alcance global exigiriam uma abordagem mais abrangente. Atualmente, as capacidades regulatória, produtiva e financeira locais ainda não facilitam esse processo. Ao mesmo tempo, considerando os problemas urgentes que o país enfrenta para garantir o acesso da população a bens e serviços básicos (alimentos, água e saneamento, habitação, energia, acesso a

serviços de saúde, educação de qualidade, infraestrutura de comunicação), é altamente discutível se é o Estado que deve arcar com tal aumento de despesas. Isso abre uma nova discussão, que ultrapassa a P&D de células-tronco e o delineamento de uma nova estratégia nacional (e a conformação a novos elementos), para construir a utilidade dessa tecnologia – como uma *tecnologia estratégica* e não apenas uma *prioridade de pesquisa* – para além do ambiente dos laboratórios e com benefícios sociais concretos.

Gabriela Bortz é Doutora em Ciências Sociais (Universidade de Buenos Aires), bolsista de pós-doutorado pelo Conselho Nacional de Investigações Científicas e Técnicas (CONICET) junto ao Instituto de Estudios sobre la Ciencia y la Tecnología, Universidad Nacional de Quilmes (IESCT-UNQ), Buenos Aires, Argentina.

✉ gabybortz@gmail.com

Achim Rosemann é PhD em Antropologia Social (University of Sussex) e atualmente é pesquisador associado ao Departamento de Sociologia, Filosofia e Antropologia da Universidade de Exeter, Reino Unido.

✉ a.rosemann@exeter.ac.uk

Federico Vasen é Doutor em Ciências Sociais e Humanas (Universidad Nacional de Quilmes), Pesquisador Assistente do CONICET e pesquisador do Instituto de Ciências da Educação, Escola de Filosofia e Letras da Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.

✉ federico.vasen@gmail.com

Referências

1. AKRICH, Madeleine. The de-scription of technical objects. In: BIJKER, Wiebe; LAW, John (Org.). **Shaping technology/building society**. Studies in Sociotechnical Change. Cambridge: MIT Press, 1992, p. 205-24.
2. ANASTASIA, Luigi et al. Cell reprogramming: expectations and challenges for chemistry in stem cell biology and regenerative medicine. **Cell Death & Differentiation**, v. 17, n. 8, 1230-7, 2010.
3. ARZUAGA, Fabiana. Cuestiones éticas y normativas de las investigaciones y terapias con células madre. **Perspectivas Bioéticas**, v. 19, n. 35-36, p. 79-88, 2014.
4. ARZUAGA, Fabiana. Stem cell research and therapies in Argentina: the legal and regulatory approach. **Stem Cells Development**, v. 22, n. 1, p. 40-3, 2013.

5. BIN ABDUL AZIZ, M. Firdaus; MORRISON, Michael; KAYE, Jane. Regulating human stem cell research and therapy in low- and middle-income countries: Malaysian perspectives. **New Genetics and Society**, v. 37, n. 1, p. 2-20, 2017. DOI: 10.1080/14636778.2017.1415137
6. BORTZ, Gabriela. **Biotecnologías para el desarrollo inclusivo y sustentable**. Políticas públicas y estrategias de producción de conocimiento, desarrollo tecnológico e innovación para resolver problemas sociales y ambientales en Argentina (2007-2016). (Tese de Doutorado em Ciências Sociais), Universidad de Buenos Aires, Argentina, 2017.
7. BORTZ, Gabriela; VASEN, Federico; ROSEMAN, Achim. Entre oportunidad y riesgo: regulación, expectativas y políticas CTI para células madre en Argentina. **Ciencia, Docencia y Tecnología**, v. 28, n. 54, p. 38-74, 2017.
8. BRAITHWAITE, John; COGLIANESE, Cary; and LEVI-FAUR, David. Can regulation and governance make a difference? **Regulation & Governance**, v. 1, n. 1, p. 1-7, 2007.
9. CALLOON, Michel. The dynamics of techno-economic networks. In: COOMBS, Rod; SAVIOTTI, Paolo; WALSH, Vivien (Orgs.). **Technological change and company strategies**. Londres: Harcourt Brace Jovanovich, 1992, p. 72-102.
10. CÉLULAS MADRE: BUSCAN REGULARLAS como remedios biológicos y frenar el vacío legal en el país. **Clarín**, 19 out. 2018. Disponível em: <https://www.clarin.com/sociedad/celulas-madre-buscan-regularlas-remedios-biologicos-frenar-vacio-legal-pais_0_1N90qutE.html>.
11. COMISIÓN ASESORA EN TERAPIAS CELULARES Y MEDICINA REGENERATIVA [CATCMR-MCTIP]. **Investigación y células madre**: nociones para un debate necesario, 2009a. Disponível em: <http://www.celulasmadre.mincyt.gob.ar/Documentos/INVESTIGACION_Y_CELLULAS_MADRE.pdf>.
12. COMISIÓN ASESORA EN TERAPIAS CELULARES Y MEDICINA REGENERATIVA [CATCMR-MCTIP]. **Declaración acerca de la guarda de células madre de sangre de cordón umbilical**, 2009b. Disponível em: <http://www.celulasmadre.mincyt.gob.ar/Documentos/DECLARACION_CELLULAS_MADRE_CORDON_UMBILICAL.pdf>.
13. COMISIÓN ASESORA EN TERAPIAS CELULARES Y MEDICINA REGENERATIVA [CATCMR-MCTIP]. **Claves para el debate sobre células madre**, 2009c. Retrieved from: <<http://www.celulasmadre.mincyt.gob.ar/Documentos/CLAVES PARA EL DEBATE SOBRE CELLULAS MADRE.pdf>>.
14. COMISIÓN ASESORA EN TERAPIAS CELULARES Y MEDICINA REGENERATIVA [CATCMR-MCTIP]. **Células madre**: sólo existen dos tratamientos clínicamente aprobados, 2012. Recuperado de: <http://www.mincyt.gov.ar/noticias/noticias_detalles.php?id_noticia=787>.
15. CONICET. Células madre: "Van a ser una revolución en medicina". **CONICET** [sítio web institucional], notícias, 12 out. 2012. Disponível em: <<http://www.conicet.gov.ar/celulas-madre-van-a-ser-una-revolucion-en-medicina/>>.

16. DE SANTO, Yésica. Pacientes se unieron para alertar sobre las estafas con células madre. **Tiempo Argentino**, 11 maio 2014. Disponível em: <<http://www.infonews.com/nota/143381/pacientes-se-unieron-para-alertar-sobre>>.
17. FEDERACIÓN ARGENTINA DE ENFERMEDADES POCO FRECUENTES (FADEPOF). **Florencia Braga Menéndez**: presentation at Stem Cell Summit 2013 [video], 4-6 dezembro, 2013. Disponível em: <<http://fadepof.org.ar/videos/20>>.
18. FEDERACIÓN ARGENTINA DE ENFERMEDADES POCO FRECUENTES (FADEPOF). **Informe sobre ensayo clínico con células madres en pacientes con lesiones oculares**, 2 nov. 2014. Disponível em: <<http://fadepof.org.ar/noticias/53>>.
19. FERRERAS, Andrés. Células madres: China ofrece en Córdoba los tratamientos. **La Voz**, 29 maio 2012. Disponível em: <<https://www.lavoz.com.ar/ciudadanos/celulas-madres-china-ofrece-cordoba-tratamientos>>.
20. FUROR SOLIDARIO en las redes sociales por Helenita. **Clarín**, 18 jul. 2014. Disponível em: <http://www.clarin.com/sociedad/Furor-solidario-redes-sociales-Helenita_0_1177082445.html>.
21. GARAU, Joaquín. Cuánto cuesta guardar células madre en la Argentina. **Revista Apertura**, 10 jun. 2015. Disponível em: <<http://www.apertura.com/tecnologia/Cuanto-cuesta-guardar-celulas-madre-en-la-Argentina-20150610-0003.html>>.
22. GOTTFWEIS, Herbert; MINGER, Stephen. iPS cells and the politics of promise. **Nature Biotechnology**, v. 26, n. 3, p. 271-2, 2008.
23. GOTTFWEIS, Herbert; PRAINSACK, Barbara. Emotion in political discourse: contrasting approaches to stem cell governance in the USA, UK, Israel and Germany. **Regenerative Medicine**, v. 1, n. 6, p. 823-9, 2006.
24. GREENWOOD, Heather et al. Regenerative medicine and the developing world. **PLoS Medicine**, v. 3, n. 9, e381, 2006.
25. GRIPPO, Andrés. Células madre para curar la desesperanza. **Materia**, 8 nov., 2013. Disponível em: <<http://esmateria.com/2013/11/08/celulas-madre-para-curar-la-desesperanza/?all=1>>.
26. GUARDAR CÉLULAS MADRE no es egoísmo sino protección biológica para hijos y familia. **Clarín**, 19 nov., 2011. Disponível em: <http://www.clarin.com/edicion-impresa/Guardar-egoismo-proteccion-biologica-familia_0_594540650.html>.
27. HARMON, Shawn; KALE, Dinar. Regulating in developing countries: multiple roles for medical research and products regulation in Argentina and India. **Technology in Society**, v. 43, p. 10-22, 2015.
28. HARTMAN, Irene. Células madre: un futuro clínico prometedor entre estafas y promesas engañosas. **Clarín**, 17 dez., 2017. Disponível em: <https://www.clarin.com/suplementos/zona/celulas-madre-futuro-clinico-prometedor-estafas-promesas-enganosas_0_S1MTxYbf.html>.

29. JASANOFF, Sheila; KIM, Sang-Hyun. Containing the atom: sociotechnical imaginaries and nuclear power in the United States and South Korea. **Minerva**, v. 47, p. 119-46, 2009.
30. KRMPOTIC, Claudia. Creer en la cura. Eficacia simbólica y control social en las prácticas del Dr. M. **Scripta Ethnologica**, v. XXXIII, p. 97-116, 2011.
31. LAS PREPAGAS también deben costear los tratamientos con células madre. **Diario Judicial**, 19 jan. 2011. Disponível em: <<http://www.diariojudicial.com/nota/27164>>.
32. LASCOUMES, Pierre; LE GALES, Patrick. Introduction: Understanding public policy through its instruments. From the nature of instruments to the sociology of public policy Instrumentation. **Governance**, v. 20, n. 1, p. 1-21, 2007.
33. LEVÁNTENSE Y ANDEN. **Página 12**, 6 nov. 2015. Disponível em: <<http://www.pagina12.com.ar/diario/sociedad/3-285563-2015-11-06.html>>.
34. LUNA, Florencia; SALLES, Arleen. Investigación con células madre: el debate ético. **Perspectivas Bioéticas**, v. 19, n. 35-6, p. 47-52, 2014.
35. MATTIS, Virginia; SVENDSEN, Clive. Induced pluripotent stem cells: a new revolution for clinical neurology? **The Lancet Neurology**, v. 10, n. 4, p. 383-94, 2011.
36. MCMAHON, Dominique. The global industry for unproven stem cell interventions and stem cell tourism. **Tissue Engineering and Regenerative Medicine**, v. 11, n. 1, p. 1-9, 2014.
37. MCMAHON, Dominique; THORSTEINSDÓTTIR, Halla. Pursuing endogenous high-tech innovation in developing countries: a look at regenerative medicine innovation in Brazil, China and India. **Research Policy**, v. 42, n. 4, p. 965-74, 2013.
38. MIKAMI, Koichi. State-supported science and imaginary lock-in: the case of regenerative medicine in Japan. **Science as Culture**, v. 24, n. 2, p. 183-204, 2015.
39. MINISTERIO DE CIENCIA, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN PRODUCTIVA [MCTIP]. Se realizó la 2da conferencia internacional sobre células madre. **MCTIP** [site institucional], noticias, 15 out. 2008. Recuperada de: <<http://www.mincyt.gob.ar/noticias/se-realizo-la-2da-conferencia-internacional-sobre-celulas-madre-4191>>
40. MINISTERIO DE CIENCIA, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN PRODUCTIVA [MCTIP]. **Plan nacional de ciencia, tecnología e innovación 2012-2015** (versão preliminar). Buenos Aires: MCTIP, 2011.
41. MINISTERIO DE CIENCIA, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN PRODUCTIVA [MCTIP]. **Plan nacional de ciencia, tecnología e innovación “Argentina innovadora 2020”**. Buenos Aires: MCTIP, 2012.
42. MINISTERIO DE CIENCIA, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN PRODUCTIVA [MCTIP]. Crece el debate sobre las terapias avanzadas en la Argentina. **MCTIP** [site institucional], noticias, 12 jul. 2016. Recuperada de: <<http://www.mincyt.gob.ar/noticias/crece-el-debate-sobre-las-terapias-avanzadas-en-la-argentina-12164>>

43. PALMA, Verónica et al. Stem cell research in Latin America: update, challenges and opportunities in a priority research area. **Regenerative Medicine**, v. 10, n. 6, p. 785-98, 2015.
44. PÉREZ, Carlota. Technological change and opportunities for development as a moving target, **Cepal Review**, v. 75, p. 109-30, 2001.
45. PITOSSI, Fernando; PODHAJCER, Osvaldo. Current status of stem cells and regenerative medicine research in Argentina. **Stem Cells and Development**, v. 23, n. 1, p. 17-9, 2014.
46. RED DE INDICADORES DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA (RICYT). **El estado de la ciencia**. Buenos Aires: RICYT, 2017.
47. RESEARCH AND MARKETS. Global Stem Cells Market Research Report 2018. **Markets Insider**, 2018. Disponível em: <<https://markets.businessinsider.com/news/stocks/global-stem-cells-market-research-report-2018-1027517832>>.
48. ROSEmann, Achim et al. Global regulatory developments for clinical stem cell research: diversification and challenges to collaborations. **Regenerative Medicine**, v. 11, n. 7, p. 647-57, 2016.
49. ROSEmann, Achim; BORTZ, Gabriela; VASEN, Federico. Regulatory developments for nonhematopoietic stem cell therapeutics: perspectives from the EU, the USA, Japan, China, India, Argentina, and Brazil. In: CHEN, Xiao-Dong (Org.), **A roadmap to non-hematopoietic stem cell-based therapeutics**. From the bench to the clinic. Londres: Elsevier, 2018, p. 463-92.
50. ROSEmann, Achim; VASEN, Federico; BORTZ, Gabriela. Global diversification in medicine regulation: insights from regenerative stem cell medicine. **Science as Culture**, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/09505431.2018.1556253>>.
51. ROSEmann, Achim; CHAISINTHOP, Nattaka. The pluralization of the international: resistance and alter-standardization in regenerative stem cell medicine. **Social Studies of Science**, v. 46, n. 1, p. 112-39, 2016.
52. SABATIER, Paul; WEIBLE, Christopher. The advocacy coalition framework. **Theories of the policy process**, v. 2, p. 189-220, 2007.
53. SALTER, Brian; ZHOU, Yinhua; DATTA, Saheli. Hegemony in the marketplace of biomedical innovation: consumer demand and stem cell science. **Soc Sci Med**, v. 131, p. 156-63, 2015.
54. SALTER, Brian. Governing stem cell science in China and India: emerging economies and the global politics of innovation. **New Genetics and Society**, v. 27, n. 2, p. 145-59, 2008.
55. SINGER, Emily. A STEM-CELL REVOLUTION. **MIT Technology Review**, 27 ago. 2008. Disponível em: <<https://www.technologyreview.com/s/410750/a-stem-cell-revolution/>>.
56. SISTEMA DE INFORMACIÓN DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA ARGENTINO (SICYTAR). Website institutional, 2018. Disponível em <<http://sicytar.mincyt.gob.ar/>>

57. SLEEBOOM-FAULKNER, Margaret et al. Comparing national home-keeping and the regulation of translational stem cell applications: an international perspective. **Social Science & Medicine**, v. 153, p. 240-9, 2016.
58. SLEEBOOM-FAULKNER, Margaret; PATRA, Prasanna K. The bioethical vacuum: national policies on human embryonic stem cell research in India and China. **Journal of International Biotechnology Law**, v. 5, n. 6, p. 221-34, 2008.
59. STEKOLSCHIK, Gabriel. Las madres de la ilusión. **Revista EXACTAmente**, v. 14, n. 39, 2008. Disponível em: <<http://www.fcen.uba.ar/fotovideo/EXm/PDF/EXM39.pdf>>.
60. THERBORN, Göran. **La ideología del poder y el poder de la ideología**. México: Siglo XXI, 1989.
61. THOMAS, Hernan; BECERRA, Lucas; GARRIDO, Santiago. Socio-technical dynamics of counter-hegemony and resistance. In: GODIN, Benoit; VINCK, Dominique (Orgs.) **Critical studies of innovation: alternative approaches to the pro-innovation bias**. Edward Elgar: UK-US, 2017, p. 182-200.
62. VASEN, Federico. Regulación tecnológica y valores sociales: un análisis del caso farmacéutico. **Scientiae Studia**, v. 6, n. 3, p. 409-26, 2008.
63. VISION GAIN. **Global stem cell technologies and applications market 2018-2028**, 2018. Disponível em: <<https://www.visiongain.com/report/global-stem-cell-technologies-and-applications-market-2018-2028/>>
64. WEBSTER, Andrew; HADDAD, Christian; WALDBY, Catherine. Experimental heterogeneity and standardisation: stem cell products and the clinical trial process. **BioSocieties**, v. 6, n. 4, p. 401-19, 2011.
65. ZWANENBERG, Patrick van; ELY, Adrian; SMITH, Adrian. **Regulating technology**: international harmonization and local realities. Londres: Routledge, 2011.

Recebido: 17 nov. 2018
Aceite final: 08 jan. 2019