

# CAPACIDADES ESTATAIS BRASILEIRAS NA MEDICINA REGENERATIVA: CIÊNCIA, INOVAÇÃO, REGULAÇÃO, GOVERNANÇA E INCLUSÃO SOCIAL

Liliana Acero<sup>1</sup>

Helena Espellet Klein<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento (PPED), Instituto de Economia (IE), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>2</sup>Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

A medicina regenerativa tem transformado as práticas convencionais na medicina focando na reparação e regeneração das células e tecidos, utilizando diferentes tipos de células-tronco removidas dos corpos humanos e geralmente reproduzidas *in vitro*. Ela tem levado a novas formas de regulação de materiais biológicos e requerido o aprimoramento de alguns tipos de capacidades estatais, em nível público e privado, local e supranacional; sendo esse o objetivo de estudo deste artigo. Desenvolve-se um estudo bibliográfico e documental, que utiliza dados secundários, análise qualitativa de informações de entrevistas e quantitativa de dados estatísticos. Conclui-se que um conjunto de capacidades dinâmicas estatais vem se desenvolvendo nos últimos dez anos. Mas, ainda assim, a política pública orientada a missões tem sido quase inexistente, as metas estatais pouco direcionadas e a legitimidade das ações estatais encontra-se ainda em desenvolvimento.

**Palavras-chave:** medicina regenerativa; terapias celulares; capacidades estatais; políticas públicas; ciência.



## **CAPACIDADES ESTATALES BRASILEÑAS EN MEDICINA REGENERATIVA: CIENCIA, INNOVACIÓN, REGULACIÓN, GOBERNANZA E INCLUSIÓN SOCIAL**

La medicina regenerativa ha transformado las prácticas convencionales de la medicina focalizando en la reparación y regeneración de células y tejidos, utilizando diferentes tipos de células madre removidas de los cuerpos humanos y generalmente reproducidas *in vitro*. Ella ha llevado a nuevas formas de regulación de los materiales biológicos y requerido la mejora de algunos tipos de capacidades estatales, a nivel público y privado, local y supranacional, constituyéndose en el objetivo de estudio de este artículo. Se desenvuelve un estudio bibliográfico y documental, que utiliza datos secundarios, análisis cualitativa de informaciones de encuestas y cuantitativa de datos estadísticos. Se concluye que un conjunto de capacidades dinámicas estatales vienen desarrollándose en los últimos diez años. Pero, aun así, la política pública orientada a misiones ha sido casi inexistente, las metas estatales poco direccionadas y la legitimidad de las acciones estatales se encuentran aún en desarrollo.

**Palabras claves:** medicina regenerativa; terapias celulares; capacidades estatales; políticas públicas; ciencia.

## **BRAZILIAN STATE CAPACITIES IN REGENERATIVE MEDICINE: SCIENCE, INNOVATION, REGULATION, GOVERNANCE AND SOCIAL INCLUSION**

Regenerative medicine has transformed conventional practices in medicine focusing upon the repair and regeneration of cells and tissues, using different types of stem cells removed from human bodies and generally reproduced *in vitro*. This has taken to new forms of regulation of biological materials and required an upgrading of some State capacities at the public, private, local and supranational levels; shaping the aim of this article. A bibliographical and documentary study has been developed, using secondary data, qualitative analysis of interview information and qualitative study of statistical data. It concludes that a number of dynamic State capacities are being developed in the last ten years. However, mission-oriented public policy has been almost inexistent, State scarcely focused and State action legitimacy is still being developed.

**Keywords:** regenerative medicine; cell-based therapies; State capacities; public policies; science.

## 1. INTRODUÇÃO

A medicina regenerativa (MR), um subsetor da pesquisa com células-tronco (PCT) tem transformado as práticas convencionais na medicina (WEBSTER; HADDAD; WALDBY, 2011). A MR foca na reparação e regeneração das células e tecidos, utilizando diferentes tipos de células-tronco removidas dos corpos humanos e geralmente reproduzidas *in vitro* (MASON; DUNNILL, 2008). Na maior parte das vezes, inclui diagnósticos ou intervenções várias de cunho genético e esperanças de novas curas (BUBELA *et al.*, 2012), em especial, para tratar doenças ainda sem cura, fatais ou raras. Entretanto, riscos e incertezas na manipulação de materiais biológicos vivos são motivo de preocupação (MARTIN; BROWN; TURNER, 2008). A MR tem levado a novas formas de regulação de materiais biológicos e produtos e requerido o aprimoramento de alguns tipos de capacidades estatais, em nível público e privado, local e supranacional (MORRISON, 2012; FAULKNER, 2016) e de inclusão de novos setores sociais na governança da área. O artigo se propõe a delinear essas tendências do setor no Brasil, analisando as seguintes três perguntas interconectadas:

- De que modos específicos se desenvolve a inovação e a regulação na MR no Brasil?
- Quais capacidades estatais estão facilitadas e dificultadas?
- Qual é o tipo de participação na MR de diferentes grupos sociais, em especial, das organizações de pacientes?

### 1.1 Relexões Teóricas e Metodológicas

A coprodução da ciência, da tecnologia e da inovação com a sociedade resultam na construção das epistemologias cívicas ou de formas tácitas de 'ficar sabendo' culturalmente específicas, que os cidadãos utilizam, na esfera pública, para verificar conhecimentos e demandar políticas públicas, através da construção de identidades, instituições, discursos e representações que contribuem para propostas de políticas (JASANOFF, 2006). Este trabalho analisa como a construção de conhecimento e poder se verifica na criação de instituições/redes que se relacionam à MR.

O conhecimento dos públicos leigos cada vez mais informa a regulação da biotecnologia da saúde, nos países desenvolvidos, através de uma variedade de estratégias de engajamento público liderados pelo Estado (MCGOWAN *et al.*, 2017, COLLINS; EVANS; WEINEL, 2017). Por sua vez, isso ocorre com menos frequência, nos países emergentes, com algumas exceções (SLEEBOOM-FAULKNER; HWANG, 2012, BHARADWAJ, 2013, RABERHARISOA *et al.*, 2014, KREIMER, 2015). Analisaremos os limites entre os quais as capacidades estatais brasileiras têm considerado essas estratégias.

Numa área de ponta como a MR, são necessárias para as políticas públicas, capacidades dinâmicas que se relacionam com as políticas orientadas por missões (KATTEL; MAZZUCATO, 2018). Elas visam problemas concretos e acesso a novos mercados por meio de ações com objetivos específicos, em especial, em contextos de risco e incerteza e de mudança permanente - como a MR,

uma área de fronteira. Os motores das mudanças não são puramente tecnológicos, mas também do bem-estar social, e requerem a estruturação de consensos e argumentações favoráveis por parte das burocracias. Nas mudanças rápidas na MR, a capacitação dinâmica deve assegurar às instituições uma capacidade permanente de (re) avaliação, reconfiguração e redefinição de fronteiras.

Painter e Pierre (2005) diferenciam as capacidades estatais, em políticas públicas e capacidades administrativas. As primeiras referem-se à obtenção de resultados apropriados, legitimidade e consenso. As capacidades administrativas se relacionam ao gerenciamento efetivo dos diferentes tipos de recursos durante o ciclo de cada política (KATTEL; MAZZUCATO, 2018, p.10).

### Capacidades dinâmicas em políticas orientadas a missões na MR no Brasil

Níveis	Objetivos	Características	Fatores
<b>Estatal</b>	Metas pouco direcionadas e segundo etapas históricas	Legitimidade gradual e ainda em desenvolvimento e opiniões polarizadas e/ou conflitivas	Liderança fraca e variando de acordo com etapas históricas/ engajamento escasso e seletivo/não inclusivo
<b>Políticas Públicas</b>	Parciais, informais e/ ou com objetivos pouco definidos	Coerência média/ ambivalências e lacunas/ escassa coordenação entre agências	Alta experimentação, mas desorganizada/ errática e sem padronização
<b>Administrativas e Operacionais</b>	Baixa/pobre e com obstáculos	Diferentes segundo as agências/ Coordenação baixa entre agências e com <i>stakeholders</i>	Nível inicial, mas sem avaliação/ Gradual em relação as mudanças

Fonte: elaboração própria com base em resultados parciais da pesquisa.

As capacidades estatais dependem do funcionamento interno do Estado, nas suas dimensões técnicas, políticas e de autonomia decisória (PERISSINOTTO; NUNEZ, 2021), assim como das características da coalizão hegemônica estabelecida. A MR brasileira se desenvolveu no período no qual prevaleceu, na coalizão governante, a aliança entre o Estado e os grupos domésticos das classes médias e populares, nas duas últimas décadas até pelo menos o ano de 2016. Nesse momento, as diferentes dimensões internas ao Estado se encontravam em construção devido à novidade da área.

O subsistema de políticas públicas, na MR, teve uma característica contraditória (*adversary*), apresentando conflitos entre setores científicos e médicos das coalizões que o sustentavam (WEIBLE; PATTISON; SABATIER, 2010). Esses setores respondem a sistemas de crenças centrais diferentes e, por vezes, contrapostas. O papel dos cientistas precursores tornou-se central para aliados ou oponentes. Por outro lado, a informação científica desencadeou mudanças nas posições assumidas pelos agentes de política pública, em aspectos controversos frequentes na MR e pode gerar processos de aprendizagem (JASANOFF, 1990; SAREWITZ, 2004).

Em nível metodológico, a pesquisa compreende um estudo bibliográfico e documental, que utiliza principalmente dados secundários, e as análises qualitativa de informações e quantitativa de dados estatísticos. Aplica-se também a análise de conteúdo das entrevistas realizadas: 7 com informantes-chave da MR, no Brasil, 18 com lideranças da área (agentes de políticas públicas, cientistas e representantes da sociedade civil) e 28 com representantes de organizações de pacientes.

## **1.2 Capacidades em Ciência e Inovação**

### **1.2.1 Breve histórico científico e institucional do setor**

As pesquisas com células tronco adultas (CTA), no Brasil, nascem por volta do ano de 1999, na Universidade de São Paulo (USP), e começam a se expandir a partir do ano de 2002 com o fomento do Ministério da Ciência e Tecnologia, (MCT) em áreas estratégicas para o desenvolvimento do país, e através da criação do Instituto do Milênio de Bioengenharia Tecidual (IMBT), para capacitação na MR. Isso acontece com a coalizão política liderada pelo Presidente Luiz Inácio da Silva no seu primeiro governo.

Alguns dos principais momentos no desenvolvimento histórico da MR, no Brasil, são: em 2001, a criação do primeiro banco público de sangue do cordão umbilical e placentário (BPSCUP) e do banco e clínica de transplantes de células do cordão e da medula óssea, em 2004, a criação da rede pública Brasil Cord. No período entre 2003 e 2009, o MS financiou 2.747 projetos de pesquisa com CTA.

Em 2004, os Ministérios de Ciência e Tecnologia (MCT) e da Saúde (MS) lançaram um programa conjunto por 6 anos, para o ensaio clínico de terapia celular (TC) cardíaca: o Estudo Multicêntrico Randomizado de Terapia Celular em Cardiopatias (EMRTCC), com células tronco adultas (fases 2 e 3), para atender 1.200 pacientes e 66 instituições e com alocação de mais de R\$ 13 milhões. Relatórios iniciais indicaram algum sucesso em relação à eficácia no tratamento da insuficiência cardíaca, assim como na doença de Chagas.

Alguns anos mais tarde da aprovação da Lei de Biossegurança em 2005 - que comentaremos na seção de regulamentação - a pesquisadora e diretora do Laboratório de Genética Molecular da USP fundado em 2005, Lygia Pereira da Veiga, criou a primeira linhagem humana de CTE, com material nacional (BR-1). Em 2008, Stevens Rehen, Diretor-Adjunto de Pesquisa do Instituto de Ciências Biomédicas da UFRJ criou a primeira linhagem celular de células pluripotentes induzidas (IPs), formada por reprogramação de células adultas, colocando o Brasil como o quinto país em produção em nível mundial.

Três novas iniciativas de políticas públicas foram decisivas para o desenvolvimento da área: a) a criação, no fim de 2008, da Rede Nacional de Terapia Celular (RNCT), para aumentar a integração e troca entre os pesquisadores brasileiros; b) o financiamento, também em 2008, de 8 Centros de Terapia Celular (CTC), para a produção e expansão em cultura de 7 tipos

de linhagens de CT humanas para pesquisa clínica; e, finalmente, c) a implementação dos bancos de células tronco embrionárias (CTE) - o LaNCE da USP e UFRJ, criado em 2010 para a distribuição das células às equipes de pesquisa.

Ainda no ano de 2010, inaugura-se o Centro Nacional de Bioimagem (Cenabio) para o estudo da evolução do câncer, doenças neuromusculares e cardíacas, por ressonância magnética nuclear, ultrassom e bioluminescência, como auxílio às pesquisas pré-clínicas, e se iniciam, na UFRJ, os testes de medicamentos para diferentes doenças. Em 2011, já com a coalizão do primeiro governo da Presidente Dilma Rousseff, se assina o primeiro acordo internacional de cooperação entre o Brasil e a Argentina: o Probitec (DECIT, 2010).

Em 2015, com o projeto *'Human-on-a-chip'* do Laboratório Nacional de Biociências (LNBio), em Campinas, validou-se, no país, a criação e uso de modelos micro-fisiológicos, como organoides ou modelo *'órgão-em-chip'*. São tecidos cultivados em 3D, que reduzem o uso de animais em pesquisa (MARTIN; PAGANI, 2018), permitem trabalhar em modelos replicam o corpo humano e facilitam o desenvolvimento de uma *'medicina personalizada'*.

No ano seguinte, no laboratório LaNCE da USP se desenvolveu uma coleção de células-tronco pluripotentes (iPS) da mistura genética da população brasileira, acompanhando 15.105 homens e mulheres entre 35 e 74 anos. Mais recentemente, contava-se já com material congelado de 2 mil participantes e linhagens de células iPS, a partir de 60 desses indivíduos para a modelagem de doenças e descobrimento de novos fármacos (TOLEDO, 2018). Até 2019, na USP, com a colaboração da UFRJ, do INCA e da UERJ, foi realizado o mapeamento do perfil genético do sistema imunológico de 4 milhões de brasileiros que alimenta o Banco Nacional de Células iPS.

Instituições públicas-chave estão envolvidas em pesquisas, nas universidades e hospitais, como o INCT- REGENERA, na UFRJ, uma referência na área. Entretanto, a pesquisa privada vem se desenvolvendo em algumas empresas *spin-offs* das universidades públicas: Hygeia e Novageia Biotech, da UFRJ, e Pluricell Biotech e Stem Corp, da USP. Testam-se kits de diagnóstico de doenças baseados em amostras dos laboratórios das universidades públicas. Além delas, as maiores empresas privadas de coleta e armazenamento do sangue do cordão umbilical e placentário no país, como a Cryopraxis, devem focar ainda mais esforços nos produtos de terapias em MR no futuro próximo.

Por outro lado, a grande empresa farmacêutica tem entrado, no setor local, na última etapa de desenvolvimento dos ensaios clínicos das terapias celulares, por exemplo, nos ensaios clínicos em TC, da Millennium Pharmaceuticals, a Novartis, a Janssen Research & Development e a LLC da Johnson & Johnson e as empresas internacionais de biotecnologia como a Gamida Cell Ltd, a Amgen, a Celgene, a ReViral e a Genentech, de tamanho médio, também desenvolvem ensaios clínicos no país.

A partir de 2019, com uma nova coalizão de governo, as pesquisas na MR sofrem bastantes cortes financeiros, provavelmente algumas tem que ser interrompidas ou diminuídas

em tamanho ou procurar fundos privados. Ainda assim, em novembro de 2020, o MS lança o Programa Nacional de Genômica e Saúde de Precisão, batizado de Genomas Brasil, que deve sequenciar genes de portadores de doenças raras, cardíacas e infectocontagiosas e câncer para contribuir com a sua prevenção. O projeto é inspirado no projeto 100.000 Genomas do Reino Unido, iniciado em 2012 (VILELA, 2020). Contudo, a expansão da pandemia de Covid-19 atrapalhou o cronograma previsto para o programa.

## 1.2.2 Financiamento

O financiamento federal, na área, no período de 2002 até abril de 2021, corresponde a um total de R\$ 467.672.706,08 referente a 1.656 projetos (Tabela 1). O CNPq é responsável por 38,99% desse valor. A partir dos anos de 2009/2010, há grande incentivo as pesquisas na área, desde a pesquisa básica às pesquisas clínicas e ao apoio financeiro para as *startups* e havendo apenas dois editais para terapias de base genética.

O MS coloca-se em segundo lugar no financiamento (32,24%) referente a 257 projetos; a metade financiada pelo seu Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) e o restante por parceiros orçamentários. A contribuição da Finep (31%) e do BNDES (16,2%) é de proporções menores.

**Tabela 1. Estimativas do total de financiamento e nº de projetos em CT, TC e MR no Brasil, por períodos e fontes de financiamento (2002-04/2021)**

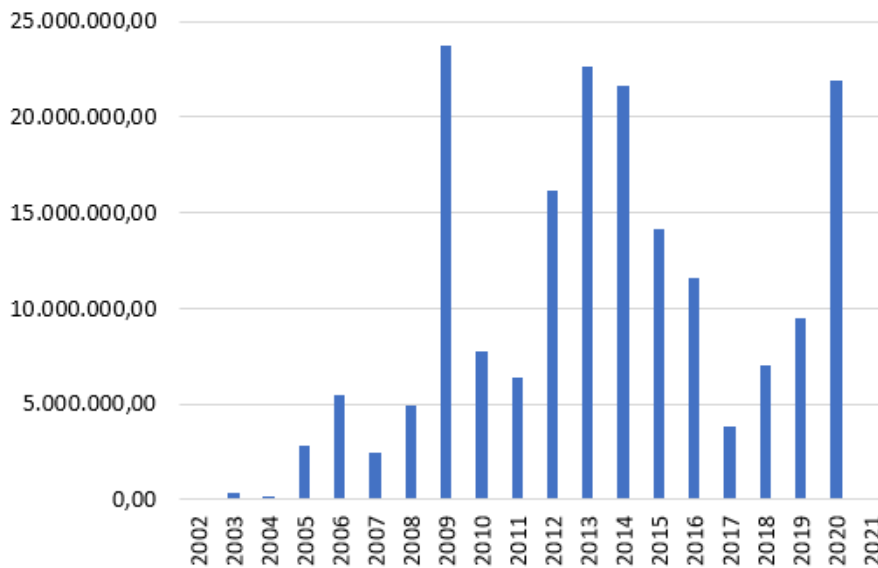
Fonte	Valor (R\$)	%	Nº de projetos	%
Ministério da Saúde (DECIT - SUS) *	150.772.638,15	32,24	257	15,52
BNDES**	46.135.329,00	9,86	7	0,42
FINEP/MCT***	88.410.031,34	18,90	34	2,05
CNPQ ****	182.354.707,59	38,99	1358	82,00
Total	467.672.706,08	100	1656	100

Fonte: elaboração própria.

Notas: \*<http://pesquisasaude.saude.gov.br/index.xhtml> - apenas R\$ 70.165.733,37 seriam efetivamente do DECIT. \*\*<https://www.bndes.gov.br/wps/portal/site/home/transparencia/consulta-operacoes-bndes/>. \*\*\*<http://www.finep.gov.br/transparencia-finep/projetos-contratados-e-valores-liberados> - Cinco projetos aparecem em duplicidade no MS e na Finep. Se o mesmo ocorresse com os valores, haveria supervalorização de cerca de R\$ 11 milhões no total. \*\*\*\* As informações sobre número de projetos e valores financiados pelo CNPq foram fornecidas pelo próprio Conselho, podendo haver sobreposição com aqueles do MS, em até 8 projetos e R\$ 385.211,72.

O financiamento de projetos pelo CNPq é maior no ano de 2009, no decorrer da aprovação da Lei de Biossegurança, e concentra-se no período entre 2012 e 2016, anos nos quais houve uma estratégia estatal mais sistemática de apoio público. Em 2020, retoma-se um nível mais alto de financiamento (R\$ 21.900.217,42 e 37 projetos), mas não se chega ao nível de 2009 (Gráfico 1).

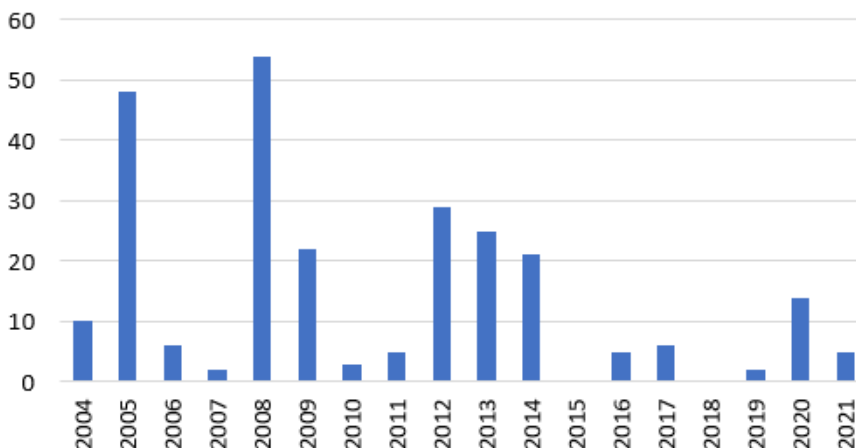
**Gráfico 1. Valores financiados pelo CNPq por ano (2002/06-2021)**



Fonte: elaboração própria baseada em dados do CNPq.

Quanto ao número de projetos financiados pelo MS, a evolução é muito desigual (Gráfico 2) com a maior concentração no ano de 2008. Entre 2012 e 2014, há uma certa recuperação do setor, mas há um grande declínio no número de projetos financiados a partir de 2015. A expansão do setor declina em geral nos anos de mudança na coalizão política de governo - de Dilma Rousseff para o de Michel Temer. Em 2020, um número reduzido de projetos recebeu investimentos que dobraram os recursos investidos em 2014 (segundo outras informações coletadas), podendo-se relacionar com o Projeto Genomas Brasil, assim como, com o aumento dos ensaios clínicos fase 3.

**Gráfico 2. Evolução do número de projetos com financiamento pelo Ministério da Saúde para projetos em CT, TC e MR no Brasil, 2004-04/2021**

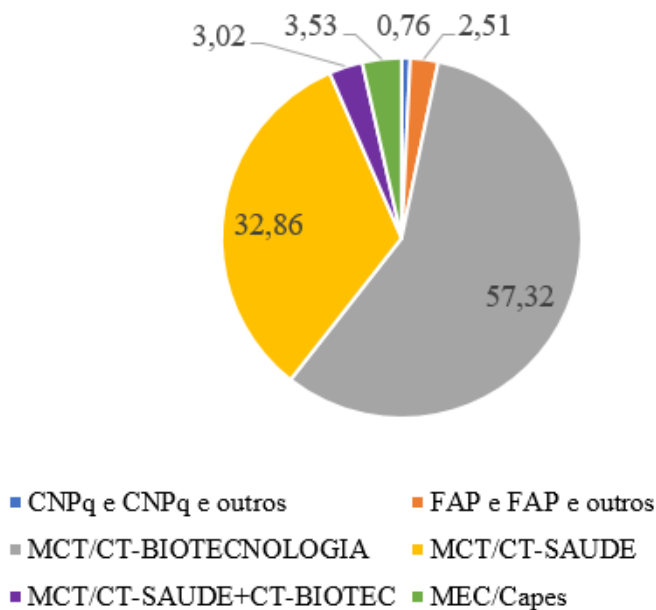


Fonte: elaboração própria baseada em dados do Ministério da Saúde (MS)



A evolução da participação do DECIT também se apresenta de forma muito desigual e dependendo do compromisso da liderança do Departamento. Os parceiros orçamentários do MS contribuem com os maiores valores (53,46%), principalmente através do Fundo Setorial de Biotecnologia (CT Biotecnologia) (57,32%) e do Fundo Setorial em Saúde (CT Saúde) (32,86%), além do MEC/Capes, do CNPq e das Fundações de Amparo à Pesquisa estaduais (Gráfico 3). Os projetos se concentram em mais de dois terços na Região Sudeste, ainda que tenham sido criadas políticas públicas, desde 2008, para a redução das desigualdades territoriais.

**Gráfico 3. Participação no valor total financiado pelos parceiros orçamentários do MS, 2004-04/2021**



Fonte: elaboração própria baseada em dados do MS.

Até hoje, a inclusão do capital privado no financiamento da pesquisa em MR tem sido incipiente, por vezes rejeitado ou questionado por setores acadêmicos especializados, e sujeito à falta de incentivo, em nível estatal. Algumas das lideranças entrevistadas expressam suas reservas em relação “ao potencial predomínio da lógica privada” na MR, enquanto outros se opõem à transferência do conhecimento científico gerado de modo público para o setor privado. Uma representante da sociedade civil explicita: “Meu medo é que esta questão da terapia celular se transforme numa situação na qual apenas a indústria farmacêutica internacional lute para obter mais patentes. E então, as terapias não sejam incluídas no SUS” (ACERO; KLEIN, 2021).

### 1.2.3 Grupos de pesquisa, linhas de trabalho, pesquisadores e estudantes

O crescimento no número de grupos de pesquisa e linhas de trabalho no período tem sido considerável, assim como da quantidade de pesquisadores e estudantes envolvidos nesta nova área da medicina. Em maio de 2021, existiam 148 grupos de pesquisa na base do CNPq (Tabela 2).

**Tabela 2. Número e % total de grupos de pesquisa em PCT, TC e MR no Brasil no 05/2021 - base corrente**

Interesse	CT	TC	MR	TOTAL
N	85	63	30	148*
%	57,43	42,57	20,27	**

Fonte: elaboração própria baseada em dados do CNPq.

Nota: \*excluídas as repetições; \*\*Um grupo pode aparecer em mais de uma categoria.

Predominam os grupos formados entre 2005 e 2009 (22,45%) e entre 2015 e 2019 (22,45%), se concentram na Região Sudeste (52,03 %) e na Região Sul (26,35%) e a maioria se especializa em Ciências Biológicas (43,24% - 64 grupos). Abrangem, hoje, 236 diferentes linhas de pesquisa e um total de 1.387 pesquisadores (Tabela 3).

A maioria dos pesquisadores no setor tem uma qualificação acadêmica bem acima da média brasileira, já que 94,23% contam com estudos de pós- doutorado ou título de doutorado (SIDONE *et al.*, 2016).

**Tabela 3. Número e % total de pesquisadores por formação acadêmica**

Formação	PD	D	M	MP	Esp	RM	G	EM	TOTAL
n.	662	645	64	2	4	3	6	1	1,387
%	47,73	46,50	4,61	0,14	0,29	0,22	0,43	0,07	100

Fonte: elaboração própria baseada em dados do CNPq.

Nota: PD – Pós-Doutorado; D – Doutorado; M – Mestrado; MP - Mestrado Profissional; Esp. – Especialização; RM – Especialização – Residência Médica; G- Graduação; EM – Ensino Médio.

A relação estudantes/pesquisadores também é bastante atípica, revelando uma relação de um pesquisador cada dois alunos. Encontram-se 2.034 alunos envolvidos nos grupos, em maio de 2021, quase um quarto deles concentrados em nível de mestrado e graduação (Tabela 4). É, portanto, uma área que apresenta bom potencial de crescimento no futuro próximo.

Tabela 4. Número e % total de estudantes por formação acadêmica

Form	PD	D	M	MP	MBA	Esp	RM	CD
n.	41	190	560	32	2	111	38	36
%	2,02	9,34	27,53	1,57	0,1	5,46	1,87	1,77
Form	G	EU	EMT	EM	EF	O	S.I.	TOTAL
n.	485	10	44	462	6	1	16	2034
%	23,84	0,49	2,16	22,71	0,29	0,05	0,79	100

Fonte: elaboração própria baseada em dados do CNPq.

Nota: PD – Pós-Doutorado; D – Doutorado; M – Mestrado; MP - Mestrado Profissional; MBA - *Master of Business Administration*; Esp – Especialização; RM – Especialização – Residência Médica; CD – Curso de Curta Duração; EU – Extensão Universitária; G- Graduação; EMT – Ensino Médio de Nível Técnico; EM – Ensino Médio; EF – Ensino Fundamental; O – Outros; S.I. – Sem informação.

### 1.2.4 Publicações Científicas

O Brasil está entre um pequeno grupo de países (como a Coreia do Sul, a China, Cingapura e o México), cuja produção científica aumentou o correspondente a quatro vezes a média mundial nos últimos trinta anos (ALMEIDA; GUIMARÃES, 2013). Entre 2001 e 2019, o Brasil ocupou a 17ª posição em publicações no nível mundial, enquanto os EUA e a China figuraram em primeiro e segundo lugar (MACHADO, 2021).

O número total de publicações brasileiras indexadas na área, entre 2000 a novembro de 2020, chega a 6.270, representando 1,47% das publicações sobre MR no mundo e uma taxa de crescimento médio anual de 33,3%. A tendência de crescimento se mantém ao longo da maior parte do período, em especial entre 2004 e 2009, anos de maior apoio financeiro e descobertas locais específicas (MENDEZ-OTERO; CARVALHO, 2012).

Os artigos foram elaborados principalmente em universidades públicas. Através da análise dos *curricula vitae* dos autores, verifica-se que o número de artigos produzidos em colaborações entre cientistas sêniores e alunos de cursos de pós-graduação vem crescendo significativamente, como resultado da expansão nacional dos programas nacionais de pós-graduação (HILU; GISI, 2020).

Entre as 10 instituições mais produtivas nessas publicações, o primeiro lugar é ocupado pela Universidade de São Paulo (USP) (n=2.084), seguida pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) (n=697). Hospitais públicos e empresas privadas locais - pouco envolvidos em pesquisa - publicam muito menos com a exceção de poucas empresas *spin-offs* de sucesso, bem como de duas empresas que armazenam sangue do cordão umbilical e da placenta (ACERO, 2019).

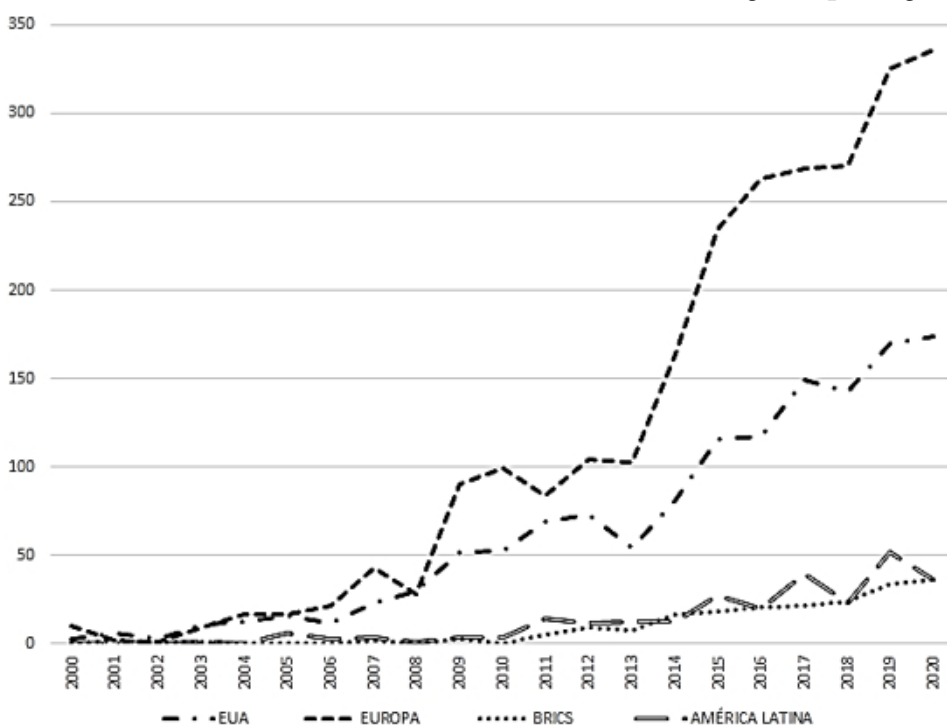
Os autores brasileiros dão prioridade às publicações em periódicos estrangeiros, em geral (MUELLER, 2005). Nesse caso, prevalecem: *Plos One*, *Scientific Reports*, *Stem Cell Research & Therapy*, *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* (um periódico nacional publicado em inglês) e *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. Os principais temas da pesquisa local se concentram, inicialmente, na hematologia, e, na última década, na biologia celular – “*hot topics*” que também têm dominado a literatura internacional (MACHADO; VARGAS-QUESADA; LETA, 2015).

Artigos com apenas autores brasileiros (considerados aqueles com vinculação a uma instituição situada no Brasil) representaram quase 61% de todas as publicações no período (n=3.870). Desde 2015, a colaboração internacional em publicações que contam com autores brasileiros aumentou significativamente, atingindo mais da metade do total de artigos publicados em 2020 (n=296). Esse fato reflete a mudança de prioridade observada nas políticas nacionais, que no início dos anos 2000, priorizavam as colaborações domésticas, mas, a partir de 2015, passaram a se voltar para a colaboração internacional com os principais atores globais na MR.

Autores de uma centena de países diferentes colaboraram nas publicações que contam com autores brasileiros. Entretanto, a maioria delas foi produzida por colaborações entre brasileiros e pelo menos um autor vinculado à instituição situada nos EUA (21% e n=1.354 artigos). Outros colaboradores são filiados a instituições localizadas em países de liderança global em MR, como Inglaterra, Alemanha, Itália, França e Canadá (entre 350 e 300 artigos por país). Apesar de uma diversificação gradual das parcerias com a aproximação dos países latino-americanos e dos BRICS, o Brasil manteve a predominância das colaborações com os EUA (SOUZA, 2017).

Na qualidade de líder regional em MR, o Brasil colaborou com 23 países da América Latina, desde 2003, mas de forma mais significativa, apenas a partir de 2011, com fomento da coalizão governamental. Predominam as colaborações com a Argentina (n=69), como produto do acordo assinado (BORTZ; ROSEMAN; VASEN, 2019).

**Gráfico 3. Colaborações entre brasileiros e coautores estrangeiros por região (2000–20/11/2020)**



Fonte: elaboração própria com base nos dados da Web of Science.

Entre as dez publicações sobre MR mais citadas, duas delas foram produzidas exclusivamente por autores vinculados a instituições brasileiras, ocupando a 1ª (1.350 citações) e a 9ª posições (537 citações), no ranking de artigos mais citados no período. A primeira delas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), discute a localização no corpo das CT mesenquimais (MEIRELLES; CHAGASTELLES; NARDI, 2006). A segunda é um estudo pioneiro sobre o Zika vírus desenvolvido no instituto privado D'OR de Pesquisa e Educação do Rio de Janeiro (GARCEZ *et al.*, 2016).

Conclui-se que, nas últimas duas décadas, o Brasil aumentou significativamente as coautorias científicas nacionais, com estrangeiros e de impacto global, mostrando a qualidade acadêmica alcançada por setores da MR brasileira. Porém, na última década, as coautorias cresceram principalmente com pesquisadores americanos e europeus e se expandiram de forma muito mais limitada com autores de outras economias emergentes.

### 1.2.5 Ensaios Clínicos

O registro dos ensaios clínicos, no Brasil, desafortunadamente, apresenta contradições entre diferentes fontes no período 2010–2020. A plataforma internacional de ensaios clínicos dos EUA, Institutos Nacionais de Saúde (NIH), e o Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC) - integrado à plataforma correspondente da Organização Mundial da Saúde (ICTRP/WHO) - foram consultados para estabelecer comparações.

Na base de dados ClinicalTrials.gov, usando-se as palavras chave *stem cells* ou *cell therapy* encontraram-se 65 estudos, no Brasil, entre 01/01/2010 e 15/11/2020 que representam 62% dos estudos registrados nessa plataforma. Quase a metade deles envolvem câncer (44,62%). Ainda que um considerável número de ensaios tenha sido finalizado (41,5%), mais da metade ainda estão ativos ou na fase de recrutamento.

Os ensaios em nível nacional são escassos; essa situação pode vir a refletir a origem do financiamento dos estudos – por ex. por agências de pesquisa estatais – e também, o fato de que os patrocinadores têm como alvo a participação de pacientes recrutados localmente para facilitar seu acesso e seguimento no mercado local. O capital privado internacional patrocina aproximadamente dois terços desses estudos clínicos, na sua maioria na fase 3. A grande empresa farmacêutica desenvolve 21 ensaios clínicos (32,30% do total), com recursos também de doações de pacientes específicos ou de organizações de pacientes locais. Os ensaios clínicos restantes são financiados tanto por instituições públicas (16 estudos, 24,6%) e privadas brasileiras (10 ensaios, 15,38%).

Um total de 15.406 sujeitos participam nesses ensaios, mais da metade dos quais encontram-se nos 23 ensaios fase 3 em andamento. Os ensaios fase 2 envolvem 1.595 pacientes; ou seja, têm havido um crescimento muito grande do número de pacientes em ensaios fase 2 e 3. Observa-se que há apenas 87 pacientes em ensaios fase 4, ou seja, posteriores a aprovação do produto que pertencem a terapias de mais longa tradição, como os transplantes de medula óssea.

Na REBEC, usando-se as mesmas palavras-chave, registra-se um total de apenas 22 ensaios e que lidam com patologias diferentes dos que aparecem na plataforma americana. Verifica-se que mais da metade desses ensaios cumprem com a exigência recente de registro dos ensaios aprovada pela Anvisa. Segundo nossos entrevistados, a resolução incentivou a expansão do setor brasileiro para a etapa de translação clínica de resultados de pesquisa.

Em geral, a diversificação dos registros de ensaios clínicos reflete os interesses específicos de diferentes integrantes da comunidade local. Aqueles pesquisadores que tem regularizado os aspectos técnicos e em bioética das pesquisas e procuram a aprovação oficial dos produtos resultantes tendem a publicar no registro obrigatório, o REBEC. Ressalta-se também que o registro americano não requer que os ensaios clínicos tenham recebido autorização técnica e ética nos países de origem para que sejam publicados (COSSU *et al.*, 2018). Além disso, um número substantivo de ensaios clínicos brasileiros, em especial nas fases 1 e 2, não aparecem nas plataformas de registro (ex. INCT- REGENERA, 2019).

No Brasil, até hoje, foram aprovados pela Anvisa apenas dois medicamentos baseados em terapia gênica, enquanto os cientistas entrevistados estimam que na Europa existem 13 deles, 8 nos EUA e 4 no Japão. Apenas em outubro de 2020, a Anvisa aprovou a primeira terapia genética no Brasil, um tratamento já autorizado na Europa e nos EUA. Trata-se do medicamento Luxturna®, produzido pela empresa americana *Spark Therapeutics* e utilizado no tratamento da distrofia hereditária da retina para uso de crianças a partir de 12 meses de idade até adultos. Por sua vez, em agosto de 2020, a Anvisa aprovou o medicamento Zolgensma® da empresa farmacêutica Novartis, para crianças com distrofia muscular espinal (AME).

Em síntese, o esforço de ensaios clínicos brasileiros é incipiente, há um atraso considerável na aprovação local e ainda não existe nenhuma terapia celular oficialmente aprovada no Brasil.

### 1.2.6 Patentes

Avaliou-se ainda se o desenvolvimento da capacidade científica e da produção acadêmica, na área, como caracterizado anteriormente, reflete-se suficientemente nos depósitos de patentes brasileiras e/ou internacionais no país.

Para esse fim, foram realizadas buscas nos depósitos de patentes no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), nas quais foram incluídas, no período 01/01/2007 (uma vez que não havia informações para o período anterior) até 30/04/2021, as palavras-chave: “célula(s)-tronco”; “célula(s) tronco”; “célula(s) progenitora(s)”; “célula(s) embriônica(s)”; “célula(s) embriogênica(s)” – de acordo com a seleção feita em Santos e Guerrante (2007) – e agregando-se as palavras “terapia(s) celular(es)” e “medicina regenerativa”.

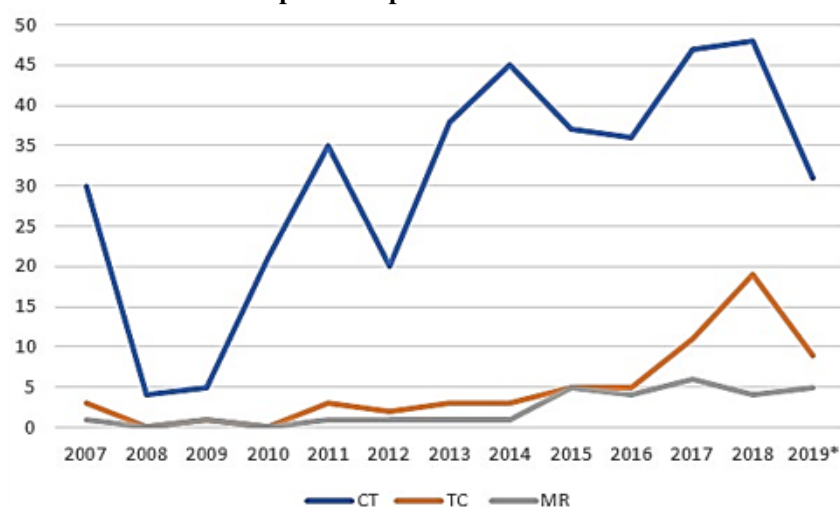
**Tabela 5. Pedidos de patentes por ano em CT, TC e MR, no Brasil, 2007-2019**

ANO	CT	TC	MR	TOTAL
2007	30	3	1	34
2008	4	0	0	4
2009	5	1	1	7
2010	21	0	0	21
2011	35	3	1	39
2012	20	2	1	23
2013	38	3	1	42
2014	45	3	1	49
2015	37	5	5	47
2016	36	5	4	45
2017	47	11	6	64
2018	48	19	4	71
2019*	31	9	5	45
<b>TOTAL</b>	<b>397</b>	<b>64</b>	<b>30</b>	<b>491**</b>

Fonte: elaboração própria baseada em dados do INPI.

Notas: \*A publicação dos pedidos é feita apenas 18 meses depois do depósito ou da prioridade mais antiga, por isso o ano de 2019 não está totalmente abrangido. \*\*São 470 pedidos diferentes, mas há 21 repetições.

Foram apresentados ao INPI, nesse período, 470 pedidos diferentes de patentes, sendo a grande maioria (397) correspondente a área de CT (Tabela 5). A evolução desses pedidos têm seus valores mais expressivos nos anos 2014 e 2018, devido à expansão global da área (Gráfico 4). A redução significativa no ano de 2019 pode estar desatualizada, já que a publicação dos pedidos é feita apenas 18 meses depois do depósito. Em 2018, houve o maior número de depósitos (68 pedidos), a maioria concentrados em CT, indicando um crescimento tardio da TC, quando comparado à situação mundial (é preciso salientar que a utilização da expressão MR para definir a área é bem mais recente, em nível global e, em especial, no Brasil).

**Gráfico 4. Pedidos de patentes por ano em CT, TC e MR no Brasil, 2007-2019**

Fonte: elaboração própria baseada em dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI).

Segundo os símbolos da CIP no site da *World Intellectual Property Organization* (WIPO), entre as 28 CIPs principais dos 470 depósitos de patentes encontrados, 77% correspondem a duas categorias que envolvem depósitos relativos a produtos, processos e fatores coadjuvantes na área da MR e não a terapias propriamente ditas. Os métodos e aparelhos para a purificação, conservação e descontaminação, que a área tanto precisa, também apresentam menor relevância, assim como os equipamentos de laboratório.

Para ilustrar a situação atual, foram feitas análises mais detalhadas para o ano de 2018. Os depósitos de 2018 (68 depósitos), refletem as mudanças para a pesquisa clínica, já que a CIP principal corresponde a preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas. Além disso, 88% dos depositantes, neste ano, são empresas privadas (Tabela 6). As fundações e pessoas físicas que são muito ativas em outros países, foram responsáveis apenas por um número pequeno de pedidos.

**Tabela 6. Pedidos de patentes por tipo de depositante, no Brasil, 2018**

TIPO (Nº)	Nº DE PEDIDOS
Empresas privadas (36)	52
Universidade pública (8)	12
Universidade privada (4)	6
Pessoa física (3)	3
Fundação privada (1)	1
Hospital universitário público (1)	1
Instituto de pesquisa privado (1)	1
Instituto de pesquisa público (1)	1
Mantenedora de universidade privada (1)	1
<b>Total (56)</b>	<b>78</b>

Fonte: elaboração própria baseada em dados do INPI.

Nota: São 68 pedidos, mas em 10 deles há 2 titulares.

Os EUA, em 2018, representam um pouco mais da metade dos pedidos e um pouco menos da metade do total de depositantes. Os pedidos restantes se distribuem numa alta proporção entre diferentes países europeus, além do Japão, Canadá e Austrália - países de liderança global. O Chile foi o único outro país da América Latina de origem de um depositante (1 pedido com 1 titular).

Nota-se que os depósitos de patentes brasileiras são muito escassos, com 5 pedidos correspondentes a 6 titulares e feitos, em sua maioria, por universidades/hospitais públicos. Apesar das várias medidas de política pública desenvolvidas para promover o patenteamento de produtos nacionais, como os incentivos, por exemplo, na Lei de Inovação (10.973/2004) e na Lei do Bem (11.196/2005), a tendência ao depósito de patentes na MR acompanha o panorama mais abrangente para a inovação no Brasil.



### 1.3 Capacidades em Regulamentação e Governança

A pesquisa com células tronco embrionárias (CTE) floresceu no Brasil, a partir de 2005 (ACERO, 2011). A Lei de Biossegurança (Lei nº 11.105 de 2005) permite a pesquisa com células tronco adultas e embrionárias e proíbe a clonagem terapêutica e reprodutiva humana e a engenharia genética das células germinais. A lei obteve apoio amplo de uma coalizão de grande parte da comunidade científica especializada, vários grupos de pacientes e a imprensa local. Mas, houve uma oposição de grupos católicos e evangélicos e foi interposta uma ação direta de inconstitucionalidade (ADI 3.510), no Supremo Tribunal Federal (STF), baseada na crença religiosa dos inícios da vida humana na gestação. Após um debate público ativo e várias audiências públicas, em 2008, o STF decidiu em favor dessas pesquisas (ACERO, 2010).

As duas agências que regulamentam o setor não se especializaram em MR: a Comissão Nacional de Ética Humana em Pesquisa (CONEP) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Tem levado um tempo considerável para que o processo de regulamentação da MR amadureça no Brasil, em especial, a que envolve os ensaios clínicos, que vem integrando cláusulas semelhantes às europeias e americanas. Em 2004, a Anvisa publicou a RDC 219 para permitir a terceirização dos ensaios clínicos às consultoras especialistas e apresentar diretrizes de boa prática clínica. Em 2012, a RDC 3621 simplificou a análise dos ensaios que já tivessem sido aprovados pelas agências regulatórias internacionais e transformou em obrigatório o registro de ensaios clínicos nacionais (REBEC). A RDC 38 de 2013 regulou os novos medicamentos dentro do programa de ‘acesso expandido aos pacientes’, uso compassivo e uso pós ensaio clínico. Através da RDC 924 de 2015, a avaliação dos ensaios clínicos tornou-se centralizada, o que reduziu o tempo médio da avaliação em cinco anos.

Para a TC e genética, a Anvisa adotou recentemente a definição da Agência Europeia de Medicina (EMA): produto medicinal de terapia avançada (PTA), podendo ser classificado como: (a) PTA classe I, aqueles que são sujeitos a ‘manipulação mínima’ que não altera significativamente suas características biológicas; e (b) PTA classe II, que corresponde às TC e genéticas, sujeitos a ‘manipulação extensa’. A Anvisa também publicou três resoluções recentes de regulamentação do PTA: (a) a RDC 214 de fevereiro de 2018 sobre as boas práticas clínicas em pesquisa em humanos; (b) a RDC 260 de dezembro de 2018 sobre os procedimentos para o desenvolvimento de ensaios clínicos; e (c) a RDC 338 de janeiro de 2020 sobre a aprovação desses produtos no SUS e sua comercialização no Brasil.

O Diretor do Departamento do Sangue, Tecidos, Células e Órgãos (GSTCO) da Anvisa declarou que se a avaliação de um ensaio clínico em PTA pela agência não for completada no período de 30 dias, o médico especialista do paciente é automaticamente autorizado a aplicar esse tratamento (SAAD, 2020). Flexibiliza-se assim a aplicação dessas terapias em hospitais e consultas, ainda que elas não estejam associadas a um ensaio clínico específico, seguindo as tendências globais.

Observa-se que, no início da década passada, agências de liderança global em MR tomaram várias iniciativas supranacionais para a harmonização das regulações no setor, por ex. as políticas da Sociedade Internacional de Pesquisa em Células Tronco (ISSCR) (TURNER, 2021). Mas, ainda predomina a diversificação regulatória, que é apoiada por organizações como a Sociedade Internacional de Terapia Celular (IRELAND *et al.*, 2018). Essa diversificação regulatória é baseada “na formação de bioredes” (*bionetworking*) que integram atividades em MR e métodos locais com normativas internacionais (ROSEMANN *et al.*, 2016) e são chamadas de “*house-keeping*” (cuidados domésticos) em políticas. O termo reflete o desenho de políticas pelas lideranças em MR de um país, em especial nos países emergentes, quando o alinhamento com os padrões universais de regulação se confronta com resistências em nível nacional (SLEEBOOM-FAULKNER *et al.*, 2016) – tendência que parece corresponder, até certo ponto, com a situação brasileira recente.

A governança atual na MR brasileira revela algumas contradições de difícil resolução: a) entre as comunidades científicas especialistas, os setores médicos associados, os engenheiros em tecidos e os especialistas em Big Data; b) entre os agentes de políticas públicas e setores da comunidade acadêmica internacionalizada e localista; c) entre setores especializados, as empresas privadas de biotecnologia e as grandes farmacêuticas transnacionais e, d) em especial, entre três tipos de *stakeholders*: os agentes de política pública, integrantes da comunidade científico/médica e os grandes agentes econômicos privados *versus* o público amplo.

No seu início, a MR se caracterizou pelo apoio substantivo às pesquisas dos cientistas das instituições públicas e se defrontou com uma inclusão seletiva dos médicos. Uma série de conflitos manifestou-se entre essas duas ‘culturas epistêmicas’ (KNORR-CETINA, 2006, p. 28), cada uma com suas próprias normas. Ainda assim, os cientistas entrevistados reconhecem que os dois tipos de cultura “são necessárias para desenvolver TC”, o que pouco se reflete nas suas práticas. Por tanto, o ‘*core group*’ científico/médico, na MR brasileira, não conseguiu estabelecer-se totalmente na transição à pesquisa clínica. Numa segunda etapa, houve grandes diferenças de apreciação da MR entre especialistas com maior nível de engajamento no mundo científico global e aqueles de atuação exclusiva no território nacional, assim como bastante desinformação nas agências públicas de regulação, como revela-se no desenho algo tardio de regulação adequada.

Em síntese, há, em nível regulatório, uma dispersão de esforços estatais na descentralização das competências normativas bioéticas e sanitárias. Verifica-se uma carência de avaliação sobre os efeitos no setor da normativa sanitária mais recente. Em termos de governança, preveem-se maiores desafios para o Estado e uma escalada de conflitos com os grupos da comunidade civil organizada, como será discutido a seguir.

## 1.4 Capacidades em Inclusão Social

### 1.4.1 O engajamento público

As associações de pacientes têm se apresentado, em nível global, como *locus* privilegiado para mediatizar a relação entre o Estado e a Sociedade, no que se refere à saúde (MCGOWAN *et al.*, 2017). Devido ao efeito negativo das políticas neoliberais dos anos 1990, as populações vulneráveis nos países emergentes ficaram mais desprotegidas (SOARES; DEPRÁ, 2012). A carência de soluções para seus problemas de saúde tem levado a um crescimento de novas formas de associação entre pacientes e familiares organizados. Eles buscam suas fontes próprias de conhecimento, demandam a redefinição dos modelos convencionais e incluem ativistas que buscam e atuam com base em conhecimentos próprios (RABEHARISOA *et al.*, 2014).

Nos países europeus foram desenhadas estratégias governamentais que promovem o diálogo cidadão nas biociências (BUSSU *et al.*, 2014) e procuram a democratização gradual dos conteúdos científicos (*bottom up*). Por contraste, no Brasil, elas se limitam a consultas públicas por agências específicas, via internet, de leis/resoluções pouco transparentes, direcionadas apenas a alguns grupos de interesse, com resultados não sistematizados ou de acesso restrito e pouco divulgados pela mídia (ACERO, 2011).

Destacam-se duas formas principais de organização da sociedade civil brasileira em relação à MR, além das sociedades de cientistas/médicos: a) aquelas específicas da MR, assim como aquelas ligadas à difusão social das doações de medula óssea para bancos públicos (ACERO, 2011) e, b) organizações que incluem alguns aspectos da MR como parte de sua agenda mais ampla: por ex. ética e gênero, direitos civis e políticos e ONGs do movimento de mulheres e contra a discriminação racial.

Entre as primeiras, algumas concentram grupos de interesse em torno de uma doença específica e crônica – um fenômeno de caráter internacional. Há um total de 23 desse tipo de associação, no Brasil, que integram a *Alianza Latina* - uma rede latino-americana que agrupa mais de 100 organizações de pacientes criada em 2006 (<https://redalianzalatina.org/pt-br/alianza-latina/membros>). Foram entrevistados, por uma hora e meia, entre janeiro e maio de 2021, cinco representantes de associações como essas com interesse na MR: a Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica (ABRELA), a Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE), a Associação Brasileira de Talassemia (ABRASTA) e a Associação Brasileira de Distrofia Muscular (ABDIM).

A metade dessas 23 organizações participam em pesquisas ou ensaios clínicos da MR, contam com um amplo espectro de voluntários e desenvolvem um apoio sistemático aos afiliados. São financiadas, principalmente, por doações de indivíduos, mais da metade conta com financiamento internacional e um terço de empresas nacionais. Mas, a maioria apenas desenvolve pesquisa sobre o andamento de seus pacientes, ainda que participem de grupos de estudo com pesquisadores em MR. Devido à escassez de seus recursos - diferente da situação europeia - não realizam aportes financeiros às pesquisas em MR.

## 1.4.2 As associações de pacientes de doenças raras

As organizações de doenças raras brasileiras são de fundação mais recente e porte menor do que as anteriores, chegando até 7.000 famílias/ pacientes cadastrados, com exceção da Federação Brasileira de Doenças Raras (Febrararas), que agrupa 57 organizações e conta com 250.000 filiados.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define doença rara como aquela que afeta menos de 65 a cada 100.000 indivíduos. Existem mais de 7.000 tipos dessas doenças, atingindo 8% da população mundial, e estima-se que no Brasil há entre 13 e 15 milhões de portadores. São doenças degenerativas, de etiologia genética e de alta mortalidade. Apenas 10% delas tem algum tratamento e há mais de 400 medicações sendo comercializadas em nível global (LIMA; GILBERT; HOROVITZ, 2018).

A categoria “doenças raras” aparece de forma pública de modo significativo, no Brasil, em um congresso em 2009 e, em 2014, com a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, pela qual habilitaram-se sete serviços de referência (MOREIRA *et al.*, 2018). Ainda assim, os pacientes no Brasil não têm acesso às terapias globais. Do total de quase 400 doenças raras identificadas no país, em 2018, apenas 34 foram contempladas pelo SUS (Ms, 2015).

Foram consultados dados nos sites de 40 ONGs de doenças raras selecionadas de uma lista de 470 organizações nacionais,<sup>1</sup> segundo os seguintes critérios: a) seu apoio à pesquisa/ensaio clínico; e b) o interesse em pesquisa/ensaios clínicos na MR. Dois terços delas utilizam medicamentos de base biológica, diagnósticos genéticos e/ou participam em ensaios clínicos na MR. Foram realizadas 23 entrevistas online com representantes das associações,<sup>2</sup> com uma hora de duração, entre janeiro e maio de 2021, e realizou-se uma análise de conteúdo das narrativas com base nas seguintes categorias: o tipo de relação com a MR; a percepção sobre o papel do Estado e as políticas públicas; o relacionamento com instituições e a divulgação de seu trabalho na mídia.

<sup>1</sup> O levantamento das organizações de pacientes de doenças raras foi realizado pela Cure Tay-Sachs Brasil (<https://curetay-sachsbrasil.org>) e desenvolvido pela pesquisadora Hannah Ramos, bolsista do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia do Programa de Pós-Graduação em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento (INCT/PPED) do Instituto de Economia (IE) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

<sup>2</sup> Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC), Associação de Pacientes de Esclerose Múltipla do Estado de Rio de Janeiro (APEMERJ), Associação de Portadores de Esclerose Múltipla (APEMBS), Associação Brasileira de Assistência à Mucoviscidose (ABRAM), Retina-Brasil, da Associação Brasileira Huntington (ABH), Associação Brasileira de Pessoas com Doença de Crohn ou com Retrocolite Ulcerativa (DII Brasil), Associação dos Voluntários, Pesquisadores e Portadores de Coagulopatias (AJUDE-C), Associação Maria Vitória de Doenças Raras e Crônicas (AMAVI), Casa Hunter, Federação Brasileira de Instituições Filantrópicas de Apoio à Saúde da Mama (FEMAMA), Associação Brasileira de Colite Ulcerativa e Doença de Crohn (ABCD), Amor e União Contra o Câncer (AMUCC), Associação Brasileira de Angioedema Hereditário (Abranghe), Associação Brasileira da Síndrome de Willians (ABSW), Associação do Leste Mineiro de Doenças Inflamatórias Intestinais, Doença de Crohn e Retrocolite Ulcerativa (ALEMDII), Associação Nacional de Osteogênese Imperfeita (ANOI), Associação Carioca de Assistência à Mucoviscidose (ACAM-RJ), a Tay Sachs- Brasil, Associação Brasileira da Síndrome de Rett (Abre-Te), Associação dos Amigos, Parentes e Portadores de *Ataxias* Dominantes (AAPAAD ATAXIAS/RS), Instituto Nacional de Atrofia Muscular Espinhal (INAME), Federação Brasileira das Associações de Doenças Raras (Febrararas).

As organizações estabelecem parcerias formais com hospitais e universidades e informais com especialistas brasileiros e participam ativamente recrutando pacientes para ensaios clínicos, acompanham o andamento das pesquisas científicas e convidam pesquisadores para eventos. Mas, os entrevistados explicam que a inclusão de pacientes nos ensaios clínicos em andamento é prejudicada pela escassa recomendação dos especialistas, devido a preconceitos sociais sobre a MR, e que a parceria com a indústria farmacêutica é limitada.

Estima-se que existem cerca de 10 a 12 ensaios clínicos em MR sobre doenças raras no país - uma quantidade muito menor do que aqueles nos países avançados. Os entrevistados descrevem os tratamentos na MR como 'por enquanto' de muito alto custo. (De fato, a terapia genética com o medicamento Luxturna® custa 850.000 de dólares, nos EUA, e no caso do Zolgensma®, 2 milhões de dólares). Alguns representantes sinalizam que os governantes são pouco proativos nas negociações:

*“É preciso ter uma negociação do governo federal em relação à indústria farmacêutica, no sentido de diminuir esse custo. O universo de pacientes locais com fibrose cística é grande o suficiente (cerca de seis a oito mil) e o uso do medicamento é contínuo, de modo que não há justificativa para um preço tão elevado. O governo precisa escutar mais as organizações (...). Além disso, é importante repensar a lei de 2012 de maneira mais flexível, de modo a atrair farmacêuticas interessadas em promover ensaios aqui no país”* (representante da ABRAM).

A maioria dos entrevistados enfatiza que, no Brasil, muitos casos são tratados com terapias apenas após disputas jurídicas: “o governo compra no varejo o medicamento daquele paciente específico”. As associações também se envolvem em lutas políticas para o acesso aos medicamentos, mesmo quando aprovados pela Anvisa.

É a carência de diagnósticos genéticos de qualidade, a concentração dos serviços existentes nas regiões Sul e Sudeste e a sub-representação na quantidade de pacientes cadastrados que dificulta esses tratamentos, no país (HOROVITZ *et al.*, 2013). Por iniciativa da organização Casa Hunter, estão sendo construídos, atualmente, em São Paulo e Porto Alegre, os primeiros centros de atenção integral de doenças raras - Casa dos Raros. A Febrararas, que influi nas políticas públicas e na incorporação de terapias no SUS, pretende que a “*Casa dos Raros passe a ser um modelo e espaço de treinamento e capacitação para o SUS*”, em grande escala.

Os representantes das associações têm posições bastante diferentes em relação à Política Nacional de Doenças Raras de 2014. Os mais críticos sustentam que “*a lei peca ao juntar, em uma receita fechada, diversas doenças de características muito diferentes*” e que existem erros na caracterização das doenças raras, devido à subnotificação nacional de casos. Reclama-se da falta de um registro oficial do governo de quantidade de casos por doença:

*“A Portaria 199 tem que ser totalmente revista. Ela serviu mais para dar visibilidade para a causa das doenças raras do que para ter algum resultado efetivo. Nenhum dos centros de referência habilitados pela portaria, hoje, consegue fazer uma terapia gênica (...). Há muita burocracia”* (representante da Febrararas).

Ainda assim, outros representantes manifestam uma visão mais positiva, como por exemplo: *“deu um marco na visibilidade das doenças raras e foi uma das responsáveis pela criação dos 7 centros de referência”*, ainda que, *“a estruturação das leis nos âmbitos estaduais e municipais tenha resultado em uma tarefa difícil”*.

As organizações participam nas instituições-chave internacionais, recebendo informação científica, apoio para participar em eventos e, às vezes, assessoramento médico. Contudo, enfatizam que elas cobram quotas de filiação, que usam para financiar pesquisas – uma iniciativa que acham inviável no Brasil. A Casa Hunter é a mais envolvida nas pesquisas com MR e integra a *NGO Branch*, um departamento da ONU, que é considerado como *“muito importante para levar as demandas brasileiras para o resto do mundo”*.

A totalidade dos entrevistados reclama da falta de divulgação do progresso na área pelos agentes do Estado, em especial, pela Anvisa:

*“O governo tem que trabalhar em parceria com a Febrararas. A federação tem que se integrar à Conitec. O SUS possui uma gestão muito ruim, mas está avançando. De cinco anos para cá, houve a aprovação de uma quantidade imensa de políticas públicas a favor das doenças raras. A Casa Hunter fez muita diferença para isso”* (representante da Febrararas).

Por outro lado, algumas associações mencionam de forma positiva o apoio recebido do sistema legislativo estadual.

Os entrevistados diferem significativamente nas suas visões sobre o papel da mídia. Muitos tendem a valorar a mídia estadual e municipal, que os convida para a divulgação de eventos específicos. Em contraste, outros consideram que a mídia desconhece ou tem falta de interesse em apresentar informações fidedignas dos tratamentos (ACERO, 2020a; 2020b):

*“A mídia adora o denunciamento, não busca apresentar os avanços que o país tem em relação às doenças”* (representante da ABRAM).

Em síntese, na qualidade de organizações mais recentes, as associações de doenças raras são altamente ativas no cenário nacional e têm ligações internacionais importantes. Ocupam-se dos vazios na regulamentação e da influência nas políticas públicas, participam da geração de formas de compreensão alternativas às convencionais nas doenças que representam e oferecem aos filiados os meios de acesso a diagnósticos e tratamentos.

## 2. CONCLUSÕES

Contrastando a aproximação conceitual inicial com as informações empíricas obtidas, pode-se concluir que um conjunto de capacidades dinâmicas estatais, na MR brasileira, vem se desenvolvendo gradualmente, em especial, nos últimos dez anos. Mas, ainda assim, a política pública orientada a missões tem sido quase inexistente, as metas estatais pouco direcionadas e a legitimidade das ações estatais encontra-se ainda em desenvolvimento, tendo variado entre um momento bastante ativo - no período das coalizões hegemônicas dos governos de Lula e do primeiro período de Dilma - e o enfraquecimento a partir do momento seguinte.

Por outro lado, as políticas públicas na MR têm alcance parcial, estando sujeitas a uma alta experimentação, mas conduzida de modo desorganizado. Elas apresentam lacunas em relação à regulação dos ensaios clínicos, à inclusão do capital privado e à promoção de patentes locais resultantes das atividades do setor.

Existe uma falha de coordenação notável entre as agências responsáveis, uma pulverização das múltiplas formas de financiamento e um caminho de inovação com escassa responsabilidade social. Apesar disso, na década passada, houve alguma coordenação estatal na promoção de redes cooperativas entre alguns grupos da comunidade científica. As epistemologias cívicas das organizações de pacientes revelam uma necessidade contínua de verificação ativa da implementação dos objetivos das políticas públicas desenhadas.

Além disso, a inexistência de uma programação pública centralizada da MR tem contribuído para uma burocratização excessiva na aprovação de projetos e terapias. A recente mudança nas normativas da Anvisa para os produtos avançados pode vir a facilitar sua integração no mercado e inclusão no SUS. Ainda assim, a preparação do SUS para a implementação das terapias parece constituir-se em um dos elos mais fracos do sistema estatal.

Na qualidade de área de ponta, as capacidades administrativas e operacionais do Estado estão defasadas em relação ao real desenvolvimento científico do setor. A falta de capacidades técnicas dos agentes estatais tem sido substituída pelo conhecimento dos grupos científicos envolvidos, que tem colaborado no aprendizado dos agentes para o apoio à modernização dos equipamentos, da infraestrutura e das normas regulatórias. Esse déficit nas capacidades operacionais também tem impossibilitado a avaliação sistemática dos resultados da implementação das políticas públicas em MR, o que dificulta uma planificação baseada em evidências.

Um outro grande obstáculo no papel do Estado reside na falta de formação dos agentes estatais para promover o engajamento público informado, resultando numa escassa inclusão da sociedade civil. Exemplo disso é o papel das organizações de pacientes que exercem pressão contínua sobre o Estado para obter direito a terapias avançadas, ainda que sejam garantidas pela regulamentação.

O desenvolvimento científico-técnico de alta qualidade na produção, distribuição e implementação das terapias avançadas, pode, portanto, se tornar o próximo grande desafio estatal no contexto brasileiro. Ele envolve atores públicos e privados, numa rede institucional em formação, e exige uma melhor especificação da normatividade técnica e ética, da participação do capital privado nos ensaios clínicos e na manufatura especializada e formas inovadoras de fixação de preços adequados e de sistemas viáveis de reembolso de custos. As capacidades estatais de construção de consensos sociais têm de ser desenvolvidas para esses fins. Resulta urgente a preparação gradual do SUS para a implementação massiva de acesso à terapia avançada, por ex. formação especializada e adequação das infraestruturas.

As incertezas e riscos frequentes das terapias nessa área e os períodos reais de tempo existentes entre a experimentação científico/médica, a aprovação de produtos e sua adoção no sistema de saúde pública são assuntos que tem estado praticamente ausentes do debate público e dos enquadramentos institucionais. Nesse sentido, a atuação do Estado não tem conseguido acompanhar a evolução científico/médica nacional e global da MR.

## REFERÊNCIAS

- ACERO, L. Science, public policy and engagement: debates on stem cell research in brazil. *Life Sciences, Society and Policy*, v. 3, n. 6, p. 15-31, dez. 2010.
- ACERO, L. Pesquisas e terapias com células-tronco: governança, visões sociais e o debate no Brasil. Rio de Janeiro: *E-papers*, 2011.
- ACERO, L. Regulação internacional e governança na medicina regenerativa: trajetórias do Reino Unido e a União Europeia e repercussões para a saúde coletiva global. *OIKOS*, v. 18, n. 2, p. 82–95, 2019.
- ACERO, L. Uma análise de matérias televisivas em ciência: o caso da medicina regenerativa no Brasil. *Revista Tecnologia e Sociedade*, v. 16, n. 45, p. 76-91, 2020a.
- ACERO, L. Qualidade das notícias em ciência e medicina: a imprensa na medicina regenerativa no Brasil. *Desenvolvimento em debate*, v. 8, n. 1, p. 195-213, jan-abril. 2020b.
- ACERO, L.; KLEIN, H. E. Coautorias nas publicações brasileiras sobre medicina regenerativa: assimetrias na colaboração científica internacional. *RECIIS - Revista Eletrônica de Comunicação, Informação & Inovação em Saúde*, Rio de Janeiro, v. 15, n. 4, p. 987-1005, out-dez. 2021.
- ALMEIDA, E. C. E.; GUIMARÃES, J. A. Brazil's growing production of scientific articles —how are we doing with review articles and other qualitative indicators? *Scientometrics*, v. 97, n. 2, p. 287-315, nov. 2013.
- BHARADWAJ, A. Ethic of consensibility, subaltern ethicality: the clinical application of embryonic stem cells in India. *BioSocieties*, v. 8, n. 1, p. 25–40, mar. 2013.
- BORTZ, G.; ROSEMAN, A.; VASEN, F. Shaping stem cell therapies in Argentina: regulation, risk management and innovation policies. *Sociologias*, v. 50, n. 21, p. 116-155, abr. 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/15174522-02105004>.
- BUBELA, T. *et al.* Is belief larger than fact: Expectations, optimism and reality for translational stem cell research. *BMC Medicine*, v. 10, p. 133–143, 2012.



- BUSSU, S. *et al.* (eds.) *The best of Sciencewise reflections on public dialogue*. Londres: Sciencewise, 2014.
- COLLINS, H.; EVANS, R.; WEINEL, M. *STS as science or politics?* *Social Studies of Science*, v. 47, n. 4, p. 580-586, jun. 2017.
- COSSU, G. *et al.* *Lancet Commission: Stem cells and regenerative medicine*. *The Lancet, Commissions*, v. 391, n. 10123, p. 883-910, mar. 2018.
- DECIT - Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde. Fomento as pesquisas em terapia celular e células tronco no Brasil. *Revista de Saúde Pública*, v. 44, n. 4, p. 763-4, ago. 2010.
- LIMA, M. A. F. D.; GILBERT, A. C. B.; HOROVITZ, D. D. G. Redes de tratamento e as associações de pacientes com doenças raras. *Ciência e Saúde Coletiva*, v. 23, n. 10, p. 3247-3256, out. 2018.
- FAULKNER, Alex. Opening the gateways to market and adoption of regenerative medicine? The UK case in context. *Journal of Regenerative Medicine and Tissue Engineering*, v. 1, n. 3, p. 321-330, abr. 2016.
- GARCEZ, P. *et al.* Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. *Science*, v. 352, n. 6287, p. 816-818, 2016.
- HILU, L.; GISI, M. L. Produção científica no Brasil: um comparativo entre as universidades públicas e privadas. In: CONGRESSO NACIONAL DE EDUCAÇÃO: 1º SEMINÁRIO INTERNACIONAL DE REPRESENTAÇÕES SOCIAIS SUBJETIVIDADE E EDUCAÇÃO, 10, 2011, Curitiba. *Anais [...]. Curitiba: X Educere*, p. 5664-5672, 2011. Disponível em: [https://educere.bruc.com.br/CD2011/pdf/5221\\_3061.pdf](https://educere.bruc.com.br/CD2011/pdf/5221_3061.pdf). Acesso em: 15 dez. 2020.
- HOROVITZ, D. D. G. *et al.* Genetic services and testing in Brazil. *The Journal of Community Genetics*, v. 4, n. 3, p. 355-375, jul. 2013.
- INCT-REGENERA. *Relatório parcial do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Medicina Regenerativa (INCT-REGENERA)*, 2019. Disponível em: <https://www.inctregenera.org.br/>. Acesso 15 out. 2020.
- IRELAND, H. *et al.* The survey on cellular and tissue-engineered therapies in Europe and neighboring Eurasian countries in 2014 and 2015. *Cytotherapy*, v. 20, n. 1, p. 1-20, jan. 2018.
- JASANOFF, S. *The fifth branch: Science advisors as policy makers*. Cambridge: Harvard University Press, 1990
- JASANOFF, S. *Designs on Nature: Science and Democracy in Europe and the United States*. Princeton: Princeton University Press, 2006.
- KATTEL, R.; MAZZUCATO, M. Mission-oriented innovation policy and dynamic capabilities in the public sector. *Industrial and Corporate Change*, v. 27, n. 5, p. 787-801, out. 2018.
- KREIMER, P. Public understanding of science and social studies of science: convergence or parallel paths? *Science Communication Today*, 5, p. 1-16, 2015.
- KNORR-CETINA, K. *Epistemic Cultures: How the Sciences Make Knowledge*. Cambridge: Harvard University Press, 2006.
- MACHADO, R.; VARGAS-QUESADA, B.; LETA, J. Intellectual structure in stem cell research: exploring Brazilian scientific articles from 2001 to 2010. *Scientometrics*, v. 106, n. 2, p. 525-537, 2016.
- MACHADO, R. Produtividade científica brasileira na área de células-tronco (2001-2019). *Revista Digital de Biblioteconomia e Ciência da Informação*, v. 19, p. e021003, 2021.

- MARIN, T.; PAGANI, E. Sistemas microfisiológicos compostos por organoides humanos em dispositivos microfluídicos: avanços e desafios. *Vigilância Sanitária em Debate*, v. 6, n. 2, p. 74-91, maio 2018.
- MARTIN, P.; BROWN, N.; TURNER, A. Capitalizing hope: the commercial development of umbilical cord blood stem cell banking. *New Genetics and Society*, v. 27, n. 2, p. 127-143, 2008.
- MASON, C.; DUNNILL, P. A brief definition of regenerative medicine. *Regenerative Medicine*, v. 3, n. 1, p. 2-5, jan. 2008.
- MCGOWAN, M. *et al.* Let's pull these technologies out of the ivory tower: the politics, ethos, and ironies of participant-driven genomic research. *BioSocieties*, v. 12, n. 4, p. 494-519, dez. 2017.
- MEIRELLES, L. S.; CHAGASTELLES, P. C.; NARDI, N. B. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. *Journal of Cell Science*, v. 119, n. 11 p. 2204-2213, jun. 2016. <http://dx.doi.org/10.1242/jcs.02932>.
- MENDEZ-OTERO, R.; CARVALHO, A. Global Update: Brazil. *Regenerative Medicine*, v. 7, n. 6, p. 144-147, 2012. <http://dx.doi.org/10.2217/rme.12.84>.
- MOREIRA, M. *et al.* Quando ser raro se torna um valor: o ativismo político por direitos das pessoas com doenças raras no Sistema Único de Saúde. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 34, n. 1, e00058017, 2018.
- MORRISON, M. Promissory futures and possible pasts: the dynamics of contemporary expectations in regenerative medicine. *Biosocieties*, v. 7, n. 1, p. 3-22, 2012.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE – MS. Priorização de Protocolos e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. Comissão Nacional de Incorporação Tecnologias no SUS. *Relatório 142*. Brasília: MS, 2015.
- MUELLER, S. A publicação da ciência: áreas científicas e seus canais preferenciais. *DataGramZero - Revista de Ciência da Informação*, v. 6, n. 1, p.1-13, 2005.
- PAINTER, M; PIERRE, J. Unpacking Policy Capacity: Issues and Themes. In: PAINTER, M; PIERRE, J. (eds.) *Challenges to State Policy Capacity: Global Trends and Comparative Perspectives*, Nova York: Palgrave Macmillan Ltd. p. 1-18, 2005.
- PERISSINOTTO, R.; NUNES, W. *Capacidade estatal: uma discussão conceitual*. Texto inédito, 2021.
- RABERHARISOA, V. *et al.* From 'politics of numbers' to 'politics of singularisation': Patients' activism and engagement in research on rare diseases in France and Portugal. *Biosocieties*, v. 9, n. 2, p. 194-217, jun. 2014.
- ROSEMANN, A. *et al.* Global regulatory developments for clinical stem cell research: diversification and challenges to collaborations. *Regenerative Medicine*, v. 11, n.7, p. 647-657, out. 2016.
- SAAD, N. Em decisão inédita, Anvisa libera terapias alternativas no Brasil. *Portal R7*. fev. 2020. Disponível em: <https://noticias.r7.com/saude/em-decisao-inedita-anvisa-libera-terapias-alternativas-no-brasil-21022020>. Acesso em: 15 nov. 2020.
- SANTOS, P. R.; GUERRANTE, R. S. *Análise quantitativa e qualitativa do patenteamento de células tronco no Brasil*. Rio de Janeiro: INPI, 2010.
- SAREWITZ, D. How science makes environmental controversies worse. *Environmental Science & Policy*, v. 7, n. 5, p. 385-403, 2004.

SIDONE *et al.* A ciência nas regiões brasileiras: evolução da produção e das redes de colaboração científica. *Transinformação*, Campinas, v.28, n.1, p.15-31, jan/abr., 2016. SLEEBOOM-FAULKNER, M.; HWANG, S. Governance of stem cell research: public participation and decision-making in China, Japan, South Korea, Taiwan and the UK. *Social Studies of Science*, v. 42, n. 5, p. 684-708, 2012.

SLEEBOOM-FAULKNER, M, *et al.* Comparing national home-keeping and the regulation of translational stem cell applications: An international perspective. *Social Science & Medicine*, v. 153, p. 240-249, 2016.

SOARES, J.; DEPRÁ, A. Ligações perigosas: indústria farmacêutica, associações de pacientes e as batalhas judiciais por acesso a medicamentos, *Physis, Revista de Saúde Coletiva*, v. 22, n. 1, p. 311-329. 2012.

SOUZA, A. Periódicos científicos do Brasil e o dilema: publicar ou não em inglês? *SciELO em Perspectiva*. Online, 01 set. 2017. Humanas. Disponível em: <https://humanas.blog.scielo.org/blog/2017/09/01/periodicos-cientificos-brasileiros-e-o-dilema-publicar-ou-nao-em-ingles/>. Acesso em: 03 jan. 2021.

TOLEDO, K. Grupo da USP testa métodos para monitorar identidade de células-tronco pluripotentes. *Agência FAPESP*. Maio. 2018. Disponível em: <https://agencia.fapesp.br/grupo-da-usp-testa-metodos-para-monitorar-identidade-de-celulas-tronco-pluripotentes/27757/>. Acesso em: 15 jul.2021.

TURNER, L. ISSCR's Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation: Supporting development of safe and efficacious stem cell-based interventions. *Stem Cell Reports*, v. 16, n. 6, p. 1394-1397, 2021.

VILELA, P. Governo lança programa para mapear genoma de 100 mil brasileiros. Banco de dados vai estruturar medicina de precisão no país. *Agência Brasil*. out. 2020. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/geral/noticia/2020-10/governo-lanca-programa-para-mapear-genoma-de-100-mil-brasileiros>. Acesso em: 12 jul. 2021.

WEBSTER, A.; HADDAD, C.; WALDBY, C. Experimental heterogeneity and standardization: stem cell products and the clinical trial process. *BioSocieties*, v. 6, n. 4, p. 401-419, out. 2011.

WEIBLE, C. M.; PATTISON, A.; SABATIER, P. A. Harnessing expert-based information for learning and the sustainable management of complex socio-ecological systems. *Environmental Science & Policy*, v. 13, n. 6, p.522-534, out. 2010.

### **Liliana Acero**

<https://orcid.org/0000-0002-5460-3363>

PhD. em Ciências Sociais, University of Sussex, e Pós-doutora nas Universidades de Massachusetts e Brown; Professora Visitante Estrangeira Sênior do Programa de Pós-Graduação em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento (PPED/IE/UFRJ), Pesquisadora do INCT/PPED.

[lilianaacero2009@gmail.com](mailto:lilianaacero2009@gmail.com)

### **Helena Espellet Klein**

<https://orcid.org/0000-0001-7105-096X>

Doutora em Administração pela Escola de Administração da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (PPGA/EA/UFRGS); Pesquisadora bolsista na Fundação Oswaldo Cruz e Pesquisadora Associada do Instituto de Economia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

[helenaklein@gmail.com](mailto:helenaklein@gmail.com)