



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
Faculdade de Ciências da Saúde

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**Biomedicina Regenerativa: Fronteiras Bioéticas e
Biotecnocientíficas na Utilização de Células-Tronco
no Brasil**

Por Natan Monsores de Sá

Orientador: Professor Doutor Volnei Garrafa

Brasília - DF
2007



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
Faculdade de Ciências da Saúde

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**Biomedicina Regenerativa: Fronteiras Bioéticas e
Biotecnocientíficas na Utilização de Células-Tronco
no Brasil**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-graduação em
Ciências da Saúde como requisito
parcial para a obtenção do Título
de Mestre em Ciências da Saúde

Por Natan Monsores de Sá

Orientador: Professor Doutor Volnei Garrafa

Brasília - DF
2007

Epígrafe

"O sonho é a satisfação de que o desejo se realize"

S. Freud

"Toda a nossa ciência, comparada com a realidade, é primitiva e infantil - e, no entanto, é a coisa mais preciosa que temos."

Albert Einstein

Dedicatória

**À Bruna, minha amada esposa, por todos estes anos de amor, companheirismo e
compreensão.**

Aos meus avós, Isaac, Djanira e Guida, *in memoriam* (z'1).

AGRADECIMENTOS

Ao Eterno (B’’H): pelo entendimento, pela sabedoria, pelo infinito e pelo incompreensível.

A minha amada esposa Bruna, pelo amor incondicional que é mútuo.

Aos meus pais, Natan e Leninha, por todo apoio e amor.

Ao meu orientador Dr. Volnei Garrafa, pela amizade, paciência e longanimidade.

Aos meus sogros, Aurora e Murilo, pela amizade e carinho.

Aos meus irmãos e familiares, pelo convívio e alegrias.

Aos amigos Denise, Admilson (*in memoriam*) e filhas, pelo acolhimento e carinho.

Aos amigos do HRAN, pela força.

Aos amigos de docência e coordenadores, pelas idéias e sugestões.

À Cátedra UNESCO de Bioética, pelo espaço e possibilidade.

À Coordenação do PPGCS, pelo espaço para discussões acadêmicas.

As “meninas do NEPeB”, em particular a querida e atenta Ana.

Aos amigos bioeticistas, pela inspiração e conhecimentos.

Aos amigos de UnB, pelo companheirismo na escalada pelo conhecimento.

Aos grandes cientistas e filósofos, por acalentarem o sonho de um mundo melhor.

SUMÁRIO

Página

Lista de Figuras.....	viii
Lista de Quadros.....	ix
Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos.....	x
Resumo.....	xi
Abstract.....	xii
1. Introdução.....	1
1.1. Apresentação.....	1
1.2. Definindo Biomedicina Regenerativa.....	5
1.3. Definindo Células-Tronco.....	6
1.4. Sobre a Transição de Paradigmas.....	9
2. Objetivos.....	18
2.1. Objetivo Geral.....	18
2.2. Objetivos Específicos.....	18
3. Metodologia.....	19
4. Estudo de Caso: O Panorama Mundial e A Biomedicina Regenerativa no Brasil....	22
4.1. Panorama Histórico.....	23
4.2. Linha do Tempo e Situação Internacional.....	25
4.3. Situação Brasileira.....	34
4.4. Revisitando Panacéia.....	45
5. Fundamentação Bioética.....	52
5.1. Biomedicina Regenerativa: Risco e Vulnerabilidade.....	61
6. A Biomedicina Regenerativa no Brasil: discutindo a Urgência e a Importância com Cautela e Responsabilidade.....	70
7. Conclusão.....	80
8. Referências Bibliográficas.....	84

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1: Linha do tempo de avanços em teorias e pesquisas sobre células-tronco e biomedicina regenerativa.....	34
Figura 2: Orientação sobre utilização das quatro categorias éticas em sua aplicação durante a reflexão e a práxis biotecnocientífica.....	65
Figura 3: Etapas das pesquisas com células-tronco e sua relação com diferentes áreas biomédicas.....	74

LISTA DE QUADROS

	Página
Quadro 1: Classificação de células-tronco quanto à potência.....	7
Quadro 2: Atual situação legal da clonagem humana no mundo.....	33
Quadro 3: Instituições envolvidas no EMRTCC.....	38
Quadro 4: Aspectos biotecnocientíficos e bioéticos da Biomedicina Regenerativa.....	70
Quadro 5: Características dos estudos clínicos segundo a ANVISA.....	75

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CNPq - Conselho Nacional de Pesquisa
CONEP – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CTC - Centro de Tecnologia Celular
CTNBio - Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio)
DECIT – Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde
EMRTCC - Estudo Multicêntrico Randomizado de Terapia Celular em Cardiopatias
FGC - fibroblast growth factor
FINEP – Financiadora de Estudos e Projetos – Ministério da Ciência e Tecnologia
FIOCRUZ - Fundação Instituto Oswaldo Cruz
HPSCRG – Human Pluripotent Stem Cell Review Group
MCT – Ministério da Ciência e Tecnologia
MS – Ministério da Saúde
RDC – Resolução de Diretoria Colegiada - ANVISA
RT-PCR – Reação de polimerização em cadeia usando transcriptase reversa
SBRA - Sociedade Brasileira de Reprodução Assitida
SCTIE - Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde
SUS - Sistema Único de Saúde
UPDRS - Unified Parkinson Disease Rating Scale

RESUMO

O propósito deste estudo é a discussão dos elementos que compõem o atual debate sobre a biomedicina regenerativa, apontando os avanços e fragilidades na pesquisa com células-tronco no mundo e, particularmente, no contexto brasileiro, a fim de delimitar as variáveis bioéticas implicadas neste campo das ciências biomédicas. Para tal, fez-se uma recursão ao estado de arte técnico da pesquisa, bem como ao panorama ético-epistemológico em que se situa, de modo a facilitar a compreensão das nuances do debate no Brasil. A metodologia de escolha para realização deste trabalho baseia-se na análise, avaliação e integração de informações disponíveis sobre o tema, na tentativa de explicar o atual contexto brasileiro (metodologia analítica). A análise do material obtido permite situar os questionamentos sobre células-tronco em três esferas: os desafios biológicos, os problemas técnicos e as questões bioéticas. Destaca-se que a incipiência da pesquisa no Brasil torna necessária a discussão pública sobre as conseqüências das aplicações da biomedicina regenerativa, isto é, a urgência em se estabelecer com clareza protocolos de pesquisas em terapias celulares. Partindo de pressupostos da complexidade Bioética, isto é, considerando que o pensamento bioético complexo seja capaz de considerar a pletora de influências recebidas, conclui-se também a necessidade de discutir os aspectos bioéticos desta nova área através de uma abordagem baseada nos princípios de cautela e responsabilidade, a fim de salvaguardar os direitos dos sujeitos vulneráveis envolvidos nas pesquisas.

Palavras-chave: Biomedicina Regenerativa, Células-tronco, Bioética, Princípio da Cautela, Princípio da Responsabilidade

ABSTRACT

The purpose of this study is to discuss the elements of the current debate on the regenerative biomedicine, highlighting progress and fragilities in stem cells research around the world, particularly in Brazilian context, in order to define bioethical and biomedical variables. For this purpose, has been a recursion to the state of art of research, as well as the ethical and epistemological issues, to improve the Brazilian's debate. The methodology of choice was based on analysis, evaluation and integration of available data, in an attempt to explain the current Brazilian context (analytical methodology). The analysis of the material allows locating the questions about stem cells in three spheres: the biological challenges, the technical problems and bioethical issues. The incipience of this research in Brazil become necessary public discussion about the consequences regenerative biomedicine use, ie, the urgency to establish clear protocols to cellular therapies. Whereas the bioethical complexity, that considering the complex bioethical thought is able to think the plethora of influences, is concluded that is necessary to discuss the bioethical aspects of this new area through an approach based on the principles of caution and responsibility, in order to safeguard the rights of vulnerable subjects involved in the research.

Keywords: Regenerative Biomedicine, Stem cells, Bioethics, Principle of Caution, Principle of Responsibility

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

A situação de vanguarda do Brasil no desenvolvimento de novas terapêuticas com células-tronco torna necessária a discussão do tema da Biomedicina regenerativa em âmbito acadêmico. O objetivo deste trabalho é reconstruir e facilitar a compreensão das nuances do debate sobre biomedicina regenerativa e a utilização de células-tronco no Brasil, identificando as principais variáveis biotecnocientíficas e Bioéticas presentes no discurso público e acadêmico mundial e brasileiro.

2.2. Objetivos Específicos

- a) Enumerar os principais aspectos técnicos da utilização das células-tronco;
- b) Identificar os principais dilemas bioéticos surgidos dos avanços das pesquisas com células-tronco, com enfoque na situação brasileira;
- c) Identificar constantes morais que predominam no discurso acadêmico sobre a temática das células-tronco;
- d) Determinar quais pressupostos morais da pesquisa científica internacional, em Biomedicina Regenerativa, são reproduzidos pelos pesquisadores brasileiros;
- e) Verificar se há padrão de exageração (*hype*) quanto aos avanços e benefícios da utilização de células-tronco nas questões de saúde humana;
- f) Avaliar a argumentação de bioeticistas e filósofos sobre o tema da biomedicina regenerativa no Brasil.

3. Metodologia

A metodologia de escolha para realização deste trabalho baseia-se na análise, avaliação e integração de informações disponíveis sobre Biomedicina Regenerativa e células-tronco na tentativa de explicar o atual contexto brasileiro (metodologia analítica).

O grande volume de material produzido sobre o assunto requer a utilização de técnicas de análise de conteúdo (técnicas quantitativas) e de discurso (técnicas qualitativas).

A análise de conteúdo é uma metodologia de análise de textos que parte de uma perspectiva quantitativa, analisando numericamente a frequência de ocorrência de determinados termos, construções e referências em um dado texto (Gil, 1999).

Vale salientar variantes importantes dos métodos de análise de conteúdo, agrupados em duas categorias: os métodos quantitativos, que são extensivos e têm como unidade de informação a frequência do aparecimento de certas características de conteúdo; e os métodos qualitativos, que têm como unidade de informação a presença ou ausência de uma característica (Weber, 1990).

Outra maneira de agrupar tais métodos baseia-se na avaliação de certos elementos do discurso, sobre a sua forma ou sobre as relações entre os seus elementos constitutivos. Com base nestes critérios, a análise de conteúdo divide-se em: (a) análises temáticas, que revelam as representações sociais a partir de um exame de certos elementos constitutivos; (b) as análises formais que incidem principalmente sobre as formas e encadeamento de discurso; (c) as análises estruturais, que evidenciam a forma como elementos de mensagem estão dispostos e tentam revelar aspectos subjacentes e implícitos de mensagem (Weber, 1990)..

Tais classificações são, no entanto, artificiais, podendo as análises assumir aspectos ora de um método, ora de outro.

A análise de discurso é uma prática e um campo da Linguística e da Comunicação que se baseia na avaliação de construções ideológicas presentes em um texto. Entende-se por discurso a prática social de produção de textos. Isto significa que todo discurso é uma construção social, não individual, e que só pode ser analisado considerando seu contexto histórico-social, suas condições de produção, isto é, tendo em consideração uma visão de mundo.

Outra abordagem simplificadora em uma análise bibliográfica ou documental baseia-se num critério universal de classificação de fontes de informações em função da qualidade das informações obtidas:

a) Fontes primárias: trabalhos originais com conhecimento original e publicado pela primeira vez pelos autores.

Exemplos: Monografias, teses universitárias, livros, relatórios técnicos, artigos em revistas científicas, anais de congressos.

b) Fontes secundárias: trabalhos não originais e que basicamente citam, revisam e interpretam trabalhos originais.

Exemplos: Artigos de revisão bibliográfica, livros-texto, tratados, enciclopédias, artigos de divulgação.

c) Fontes terciárias: índices categorizados de trabalhos primários e secundários, com ou sem resumo.

Exemplos: Bases de dados bibliográficos, índices e listas bibliográficas.

Neste contexto, a metodologia deste trabalho mescla técnicas de análise com a avaliação de fontes. Assim a organização dos documentos de pesquisa torna-se fundamental para o bom progresso da investigação e a utilização de bases de dados e de um motor de busca flexível é essencial para qualidade do trabalho. Para tal, escolheu-se o software EndNote 10.0 (Thomson TM), que agrupa funções de gerenciador de referências, banco de dados e motor de busca, permitindo análises textuais de modo simplificado.

Em suma, o desenvolvimento do trabalho teve dois momentos:

a. Pesquisa de campo:

- Participação em dois eventos da área (I Simpósio Internacional sobre Células-tronco, II Simpósio Internacional de Terapias Avançadas e Células-tronco);
- Levantamentos de projetos relacionados à área junto a CONEP e Ministério da Saúde;
- Levantamento documental (editais, normas, etc) em órgãos governamentais;
- Visitas técnicas (FIOCRUZ, UFBA, INCL)
- Contatos com pesquisadores da área.

b. Avaliação quantitativa e qualitativa das fontes documentais e bibliográficas:¹¹

- Utilização de palavras-chave específicas (*stem cells*, *regenerative medicine*, *bioethics*, etc) e operadores booleanos tradicionais para obtenção e análise de informações em bancos de dados específicos (PUBMED, SCIELO, etc) usando a plataforma EndNote;
- Análise crítica dos textos selecionados.

¹¹ O material construído nestas análises encontra-se a disposição em CD anexo a esta dissertação.

5. Fundamentação Bioética

Potter (Potter, 1971), num momento de reflexão sobre o papel das diferentes morais no pensar a Ciência afirma que “*teorias éticas abundam, mas a sociedade tem se mostrado inábil para chegar a um consenso sobre o que deve ser feito*”. Esta colocação, ainda atual, aponta para uma situação em que o conhecimento científico acumulado, não traduzido de todo em tecnologias, traz uma angústia existencial para humanidade, percebida em termos de dilemas éticos, isto é, a indefinição em relação às escolhas e o conflito de valores que tais escolhas podem trazer.

Os modelos éticos clássicos precisam ser re-examinados a partir de reflexões sobre globalização, complexidade e a rede de relações entre Ciência e Sociedade (Schultz, 1993). A ética de virtudes individuais não é mais suficiente, uma vez que os poderes que deveriam regular esta ética são suscetíveis aos conflitos de interesses (Begley, 2005; Allmark, 2006). As éticas utilitaristas, de origem protestante e burguesa, por seu caráter “contabilista”, não permitem a expressão do indivíduo e de minorias, apesar de seu viés democrático (Gillon, 1985; Veatch, 1995; Takala, 2003; Buckle, 2005)¹³. As éticas deontológicas sobrevalorizam o agir individual e a autonomia da ação, minimizando os valores coletivos (Dias, 1990a; b; Horner e Miehl, 1991; Renaud, 2003; Aguirre-Gas, 2004; Cowley, 2005). As correntes axiológicas focam-se demasiadamente no sujeito e em seus valores. As correntes personalistas têm seu ponto de partida no sujeito moral, dificilmente se harmonizando com os anseios universais (Durand, 2003).

As teorias éticas, necessárias para a compreensão das relações morais, apresentam-se abstratas e gerais, enquanto a vida real é confusa e detalhada. Em muitas situações as controvérsias que se apresentam são extremamente complicadas para aplicação simplista de um modelo teórico (Rachels, 2001). Em outros momentos tornam-se claras as rupturas entre os juízos de fato e os juízos de valor, isto é, entre os questionamentos gerados pelos novos conhecimentos e os modelos éticos clássicos (Morin, 2005e). Na ausência de fontes seguras ou em sua incapacidade de escolher um modelo adequado, o sujeito ético ou a comunidade ética se envolve num momento de pessimismo ideológico. Este momento de inquietação transforma-se numa angústia existencial, tendo por consequência o questionamento sobre escolhas e decisões. O homem está

¹³ Existem divergências teóricas quanto ao papel democrático das éticas utilitaristas. Peter Singer (filósofo utilitarista) e outros autores contemporâneos assumem o princípio da distribuição equitativa de Felicidade através do princípio de igual consideração de interesses, o que permitiria a expressão das necessidades individuais. No entanto, as aplicações práticas das teorias morais utilitaristas, geralmente tomam em consideração às necessidades da maioria, relativizando as necessidades individuais e de minorias.

condenado a ser livre (Sartre, 2001). Esta situação, por sua vez, força o homem a refletir sobre o papel da razão na busca pela Verdade, e sobre o que é sua Liberdade, que requer compromisso e assunção dos riscos (Kierkegaard, 1990).

Compreender a etiologia da angústia, da exclusão e do desolamento, que se abatem sobre aqueles que não se inserem no modelo perverso da sociedade contemporânea, bem como os diferentes níveis de alfabetização e acesso a informação científica, tornam-se tarefas dos pensadores da Bioética. Esta nova Bioética não deve conter-se (ou ser contida) por amarras teórico-filosóficas acadêmicas, como aquelas pressupostas pelo Princípioalismo, que excluem a realidade concreta, mas permear os diversos níveis das relações humanas com o pensamento científico, e o das relações humanas entre si, isto é da alteridade.

Uma analogia simples para se entender como as novas proposições Bioéticas devem se adequar as demandas sociais pode ser construída. Uma Bioética comprometida com as diferentes necessidades de diferentes grupos sociais deve ser fluida como um líquido, que se adequa ao contexto de seu recipiente sem, no entanto, perder sua estrutura fundamental e essência. Esta fluidez deve ser resultado de uma reflexão engajada, sem pretensões de tornar-se um modelo falaciosamente universal, mas que possa ser universalizável, isto é, não fixo em seus preceitos e recomendações, mas aproveitável em seus fundamentos e reflexões. Contextualizar os momentos sociais diversos e as idiosincrasias culturais deve ser preocupação deste novo pensar bioético, que deve ser conteúdo e não molde.

Ainda que tenha havido, nas últimas décadas, um engajamento de cientistas (daqueles que conseguem transitar entre a academia e o mundo não acadêmico) em traduzir seus discursos e seus métodos para um linguajar mais acessível àqueles que ainda não alcançaram compreensão adequada dos formalismos científicos, este processo não capacitou os espíritos a uma reflexão sobre a incongruência da confiança incondicional na biotecnociência. Entender o método científico não é compreender suas implicações. Dominar a tecnociência não permitiu ainda a dissipação dos riscos. A Bioética do século XXI deve administrar as variáveis deste contexto, pela capacitação dos interlocutores, e permitindo o controle social por estar comprometida com a sociedade. Deve *“agir na urgência, decidir na incerteza”* (Perrenuod, 1996).

A recente Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos traz uma luz para a discussão, dimensionando o compromisso com a *“identificação de princípios universais baseados em valores éticos compartilhados para o desenvolvimento*

científico e tecnológico e a transformação social, de modo a identificar os desafios emergentes em ciência e tecnologia, levando em conta a responsabilidade da geração presente para com as gerações futuras e que as questões da Bioética, que necessariamente possuem uma dimensão internacional” (UNESCO, 2005). A busca por tais princípios universais constitui árdua tarefa, pois demanda um debate crítico e reflexivo sobre as interdependências, incertezas e imprecisões da dimensão ética do saber-fazer biotecnocientífico.

Por ser um campo novo das biotecnociências, sem estatuto epistemológico plenamente definido, conforme já apresentado, e com amplos vieses de interações complexas e desdobramentos múltiplos, a pesquisa em biomedicina regenerativa requer uma análise de sua dimensão ética, porque esta não está simplesmente em sua fonte, isto é, se células-tronco serão provenientes de embriões ou de outra fonte, mas sim na possibilidade de alteração do curso das vidas humanas pelo adiamento ou reversão de quadros patológicos mórbidos. Pode-se salientar também a intervenção direta da terapia celular com os dois extremos de sacralidade da vida humana: seu início e seu fim. A crise pode ser situada em termos de crise de auto-conhecimento: o quanto se avançou no entendimento dos processos vitais básicos?

A promessa de uma “fonte de juventude”, de um “graal sagrado”, de um “elixir da longa vida” é recorrente em mitologias e religiões. A “vida eterna” é promessa extremamente tentadora para seres que reconhecem e compreendem, apesar de não aceitarem, sua finitude. A morte é uma possibilidade existencial capaz de determinar o modo como se vive por estar sempre presente. A certeza/incerteza da morte agride o instinto de auto-preservação e perpetuação, por não ser entendida como parte do processo natural. Qualquer possibilidade de adiar a senescência e perenizar o viver é sorvida com veemência, criando um paradoxo: interferir no início da vida para postergar a morte (Shostak, 2006a).

As tentativas de compreensão do fenômeno vida, em seu aspecto de gênese e origem, é um fenômeno relativamente moderno. A vida sempre foi um “dado” por sua ubiquidade. A morte sempre inquietou os espíritos pela ruptura irracional, pela incompreensibilidade (Gonzalez-Crussi, 2005). A dúvida sobre a origem da vida e do vivo surge num momento de crise de valores: a revolução biológica darwiniana. O papel do homem é deslocado do centro para a periferia. A vida deixa de ser natural e divina, passando a ser entendida como processo, não mais como um dom divino. Oparin, Haldane, Warburg debruçaram-se em tentativas de recriar o momento exato da gênese,

obtendo sucesso em sintetizar pequenas partes do vivo, mas fracassando em obter a vida.

A ciência moderna enxerga com desconfiança tudo àquilo que não pode ser medido ou quantificado (Santos, 1987). A origem da vida e a morte situam-se nesta condição, o que traz o desconforto da incomensurabilidade dos limites do viver. A afirmação baconiana de senhorio do homem sobre a natureza ao dominar cientificamente o vivo (Bacon, 2005), esbarra num limite aparentemente intransponível. A vida é um fenômeno complexo. Não se pode determinar o quão vivo é um organismo ou célula. Não se pode traçar precisamente uma determinação biológica da morte.

As perenes questões dos limites da vida e da morte fazem parte do aspecto persistente de uma reflexão Bioética sobre o uso de células-tronco. Argumentos confusos e semelhantes são usados na compreensão dos novos expedientes para além da natureza que compõem a biomedicina regenerativa. O trânsito de idéias entre assuntos tão díspares quanto aborto e eutanásia pode acontecer, o que torna manifesto o caráter de complexidade do tema. A rede de possibilidades se estende e se intersecciona à medida que as intervenções sobre as células-tronco se tornam mais técnicas e mais pontuais, aumentando o número de nós das situações de conflito.

O primeiro ponto a ser discutido é a situação de irreversibilidade reversível dos primeiros estágios dos embriões humanos. O inconformismo com uma determinação aparentemente natural e de origem multifatorial, a infertilidade, permitiu o desenvolvimento das tecnologias de reprodução assistida, que em conjunto com os avanços em biologia molecular e em biologia do desenvolvimento, trouxeram novas compreensões ao desenvolvimento embrionário humano (Savulescu, 2004; Paulesu, Ietta *et al.*, 2005; Schenker, 2005).

O ciclo vital de um ser humano se inicia a partir de uma única célula, o zigoto, formado pela fusão de gametas (óvulo e espermatozóide), dando início a todo processo de desenvolvimento de um novo indivíduo, que poderá crescer amadurecer, alcançar a maturidade sexual e produzir seus próprios gametas, dando continuidade a seus genes e a espécie.

A primeira etapa deste processo é a fecundação, isto é, a fusão de gametas originando um zigoto. Uma mudança importante de duas realidades diferentes, com materiais genéticos peculiares a cada pai, em uma nova realidade única, com a complexação e formação de uma entidade genética que reflete a história evolutiva das linhagens parentais. É importante ressaltar o aspecto da continuidade biológica, que, em

âmbito ético e religioso, é uma das realidades mais envoltas em mistério na história da humanidade. Numa concepção hegemônica na sociedade ocidental, a gestação depende de uma intervenção direta de uma entidade divina que faz surgir à alma ou o espírito. Por isso, a vida humana, nesta concepção, é sagrada. Ainda dentro deste universo religioso, o filho não era programado, mas fruto ocasional de um ato íntimo e secreto do casal. A concepção e geração aconteciam no recôndito do corpo da mulher, sem o seu conhecimento e sem a sua colaboração. O filho era acolhido pelos genitores como um dom divino. A geração dependia de leis imutáveis divinamente imbutidas na natureza (Junges, 1999).

Para o pensamento biológico vigente, o processo de fecundação é complexo e depende de inúmeras interações moleculares e celulares, que vão desde o acoplamento do espermatozóide a membrana do ovócito, até a formação de fusos e toda a mecânica de “crossing” e formação de cromossomos. No entanto, persiste a incerteza de como ou em que exato momento, as entidades celulares individuais se transformam num novo ente celular, com todas suas idiossincrasias, propagando a vida.

Neste ponto surge o primeiro dilema bioético da utilização de células-tronco em pesquisa e tratamento de doenças. Grupos diferentes de pesquisadores conseguiram obter gametas a partir de células-tronco. Esta nova possibilidade, criada com o intuito de auxiliar indivíduos com problemas de fertilidade, traz em si a ruptura de um limite natural considerado intransponível: um mesmo indivíduo se tornar pai e mãe de um filho (Testa e Harris, 2004; Lippman e Newman, 2005; Newson e Smajdor, 2005; Testa e Harris, 2005; Jahnukainen, Ehmcke *et al.*, 2006).

A segunda etapa é, sob um ponto de vista genético, a mais crucial em relação às discussões Bioéticas. Corresponde à transformação do zigoto em mórula, e esta em blastocisto, seguida do processo de nidação. Pode-se resumir o processo, que ocorre no terço superior das tubas uterinas, ao trajeto percorrido pelo zigoto até o útero. Durante este percurso, o zigoto se divide, transformando-se em mórula, e em alguns dias alcança o útero, já em estado de blastocisto, iniciando então o processo de fixação na parede uterina, que é concluído em cerca de duas semanas após a fecundação.

As complicações Bioéticas do processo se relacionam as situações de controle de natalidade, bem como ao estatuto do embrião, isto é, seu reconhecimento como indivíduo ou como potencial ser humano. A artificialização deste processo natural (as técnicas de reprodução assistida) gera problemas de ordens inimaginadas. O que fazer com os embriões órfãos? Seria eticamente adequado fazer uma seleção genética prévia

de embriões? Seria adequado descartar embriões não utilizados? Por quanto tempo embriões devem ser armazenados? Embriões podem ser adotados? As células de um embrião podem ser fundidas com células de outro embrião formando quimeras? Células-tronco embrionárias podem ser doadas a indivíduos não aparentados? Seria adequado criar embriões para pesquisa? Seria adequado clonar embriões? Todas estas questões têm sido amplamente discutidas, com enorme variedade de argumentos morais. As argumentações transitam entre extremos de individualismo e fundamentalismo, laico ou religioso. As moralidades religiosas se manifestam com extremo zelo, enquanto cientistas, munidos de argumentos pró-rationais, tentam criar uma meta-moralidade favorável a utilização de embriões e derivados. As escolas éticas municiadas com tais argumentos tentam reproduzir o debate em ambiente acadêmico, que ainda esbarra em tentativas de persuasão apaixonadas por parte de seus interlocutores. Não há consenso ético e deste modo torna-se necessária uma regulação pública das diferentes moralidades, talvez manifestada em forma de lei, ou ainda por todo um processo de discussão pública e educação das partes envolvidas nos conflitos de interesses (Roa, 1992; Estefani, 2000; Lacadena, 2000; Cohen, 2001; Guilhem, 2001; Repin, 2001; Salij, 2001; Bahadur, 2003; Cohen, 2003; Erwin, 2003; Theise, 2003; De Wachter, 2004; Fischbach e Fischbach, 2004; Griniezakis, Symeonides *et al.*, 2004; Kiessling, 2004; Kopinski, 2004; Landau, 2004; Landry e Zucker, 2004; Soutullo, 2004; Wolfson, 2004; Dickey e Pyrzak, 2005; Disilvestro, 2005; Furton, 2005; George e Gomez-Lobo, 2005; Karpel, Flis-Treves *et al.*, 2005; Kavanaugh, 2005; Paulesu, Ietta *et al.*, 2005; Sagoff, 2005; Schenker, 2005; Shannon, 2005; Shenfield, 2005; Somerville, 2005; Tabar, 2005; Weed, 2005; Degrazia, 2006; Denker, 2006; Devolder, 2006; Dresser, 2006; Gazzaniga, 2006; Heng e Tong, 2006; Hudson, 2006; Manaouil, Leclercq *et al.*, 2006; Ny_Times, 2006; Scully, Shakespeare *et al.*, 2006; Steinbock, 2006; Strong, 2006).

Neste ponto surge também o problema biológico da irreversibilidade reversível. A fusão de espermatozóide com o ovócito origina um novo genoma a partir de genomas de diferentes indivíduos, caracterizando um salto qualitativo único e ainda não muito bem compreendido e irreversível. Os primeiros estágios embrionários possibilitam a obtenção de células-tronco com caráter totipotente e pluripotente. São células capazes de originar praticamente todos os tipos celulares do organismo quando se diferenciam, e poderiam ser desdiferenciadas artificialmente até obterem-se células primitivas do embrioblasto, caracterizando-se a reversibilidade do processo. Tal situação implica na

discussão do caráter de individualidade do embrião. Seria o embrião um in-divíduo ou um divíduo?

Retoma-se aqui, em termos um pouco diferentes as idéias de Gonzalez-Crussi (Gonzalez-Crussi, 2005) e de Shostak (Shostak, 2006a). Duas entidades biológicas unicelulares (gametas) carregam em si a complexidade biológica de organismos pluricelulares fractais e divíduos. Ao fundirem-se, estas entidades sinergizam seus potenciais numa entidade biológica única e in-divídua (ovo). Esta nova entidade in-divídua se transforma numa nova estrutura unicelular composta e divídua (mórula). E esta última molda-se numa nova entidade multicelular compartimentalizada e divídua (gástrula), a próxima etapa descrita.

Com base nestes termos, como definir um estatuto epistemológico para o embrião, uma vez que em seus diferentes estágios seu *status* biológico é alterado? Teriam as células derivadas da mórula e da gástrula, divíduas por essência, o mesmo *status* ontológico do ovo? Seria uma célula-tronco embrionária representativa de um ser humano? Infelizmente, inúmeros autores da Bioética tropeçam por desconhecerem os meandros biológicos do processo. Existe sim diferença entre o ovo e as células-tronco embrionárias. A fusão do espermatozóide e do ovócito cria uma nova situação genética irreversível. Após a fusão dos materiais genéticos não há mais como separar os gametas. Isto permite discutir que o critério de individualidade dever ser aplicado de maneira parcimoniosa a estados biológicos díspares. Pode-se argumentar que, a partir do momento em que foi descoberto o processo de inversão da diferenciação, isto é, a desdiferenciação celular, o paradigma celular vigente foi alterado. Se existe a possibilidade de desdiferenciar células somáticas até estágios (ou funções) biológicos semelhantes às células embrionárias, tal fato implica em considerar qualquer célula capaz de originar um indivíduo (o que de certo modo foi provado com os experimentos de clonagem (Wilmut, Schnieke *et al.*, 1997b)). Esta situação implica em estender qualquer argumento de sacralidade da vida humana aplicado ao embrião a todas as células do corpo humano. Esta situação demonstra que a simplificação da complexidade biológica pode levar à inconsistências éticas relevantes, por isso a necessidade duma reflexão transdisciplinar do processo. Persiste o questionamento: poderiam os avanços científicos na área resolver os problemas morais (Snyder, Hinman *et al.*, 2006)?

A discussão sobre clonagem também encontra aqui seu espaço. Não há consenso sobre a clonagem terapêutica, apesar de certa homogeneidade na opinião sobre clonagem reprodutiva. Os argumentos favoráveis e contrários por vezes confundem-se

ou complementam-se. Questionam-se os motivos para a clonagem, o destino de embriões clonados, se clones teriam almas, se seriam pessoas, se seriam humanos, se seriam órfãos, entre outros argumentos de ordem moral. A clonagem de embriões para obtenção de células-tronco (clonagem terapêutica) é sustentada por alguns com o argumento de dispor de pessoa em potencial para salvar uma pessoa que existe de fato (Cannon e Haas, 1998; Knowles, 2000; McLaren, 2000; Meslin, 2000; Ahmann, 2001; Bruce, 2001; Civin, 2001; Fischer, 2001; Fitzgerald, 2001; Hansen e Schotsmans, 2001; Jaenisch e Wilmut, 2001; Seppala, 2001; Shenfield, Pennings *et al.*, 2001; Vogel, 2001; Byrne e Gurdon, 2002; Cibelli, Lanza *et al.*, 2002; Condic, 2002; Conner, 2002; Coors, 2002; Fink, 2002; Pellerin, 2002; Pennachio, 2002; Sitko, 2002; Tong, Ng *et al.*, 2002; Wilmut, 2002; Daley, 2003; Doerflinger, 2003; Eugui e Spennemann, 2003; Rajgopal, 2003; Revel, 2003; Rimmer, 2003; Shapiro, 2003; Walters, 2003; Griniezakis, Symeonides *et al.*, 2004; Westphal e Cohen, 2004; Cohen, 2005; George e Gomez-Lobo, 2005; Hurlbut, 2005; Yeung, 2005; Normile, Vogel *et al.*, 2006; Serour, 2006).

Durante a terceira etapa, o blastocisto transforma-se em gástrula. Este estado pode ser compreendido pela formação de três camadas teciduais primitivas (endoderme, mesoderme e ectoderme), de onde se derivam tecidos e órgãos do organismo. Durante a gastrulação, a ectoderme dá origem a placa neural, que mais tarde se reorganiza, dando origem a notocorda, e posteriormente em sistema nervoso. Durante esta etapa do desenvolvimento, diversos mecanismos moleculares encontram-se ativados, atuando em conjunto no processo de indução neural e diferenciação de folhetos em tecidos organizados e especializados. Inicia-se então a definição dos planos corporais e a formação dos sistemas fisiológicos essenciais. Após a quarta semana de desenvolvimento do embrião torna-se possível reconhecê-lo como pertencente ao gênero *Homo* (Eberl, 2000).

Os problemas bioéticos da obtenção de células-tronco neste período estão no caráter destrutivo das técnicas de manipulação utilizadas, que inviabilizam os embriões. Além do argumento de formação de estruturas sensíveis e da presença de batimentos cardíacos, certos autores defendem critérios para estabelecer a vida embrionária neste período. Tal qual a atual definição de morte encefálica, o conceito de vida deveria estar atrelado ao início de atividades do tecido nervoso embrionário (Kushner, 1984; Cahill, 1997; Eisenberg e Schenker, 1998; Kopfensteiner, 1998; Shenfield, Pennings *et al.*, 2001; Holm, 2002; Erwin, 2003; Cheshire, 2004; Devereaux, 2005; Disilvestro, 2005; George e Gomez-Lobo, 2005; Lindsay, 2005; Lockwood, 2005; Degrazia, 2006).

A quarta e última etapa correspondem à transformação do embrião em feto, desde o terceiro mês de gestação, até o nascimento. Aqui se completam as organogêneses e se inicia o crescimento exponencial do feto até o parto.

Todas as etapas aqui descritas são parcialmente compreendidas por todo campo biomédico, carecendo ainda de estudos para solver o processo de gênico, bem como o controle da diferenciação celular e organogênese.

Em termos bioéticos, diversas situações conflitantes podem surgir da intervenção sobre quaisquer etapas deste processo (Fargot-Largeault, 2004; Gruen e Grabel, 2006). Em função das possibilidades de se gerar embriões com três mães (a doadora do gameta, a gestante e a que assume a criação) e dois pais (o doador do gameta e o que assume a criação), além de todo o repertório de novas técnicas de manipulação (geração de híbridos, clones e quimeras), constantemente novos questionamentos bioéticos aparecem (Wells, 2002; Shreeve, 2005; Streiffer, 2005; Bobbert, 2006). Num último momento persiste a discussão sobre aborto e os direitos reprodutivos, impossível de ser reproduzida aqui pela sua extensão. Seria aborto dispor de células-tronco embrionárias para tratamento ou pesquisa (Green, 2002)? Seria moralmente viável utilizar material oriundo de abortos naturais (Hurlbut e Doerflinger, 2004)? Como regular a doação de embriões (Muscati, 2002)?

Além dos pormenores técnicos, que por muitas vezes parecem ser uma “conspiração contra os leigos”, a discussão Bioética da utilização de células-tronco estende-se também aos sujeitos de pesquisa. Outra vez se manifesta um caráter de situação persistente, mesclada de traços emergentes. A desinformação, as expectativas, a assimetria no acesso, os critérios de seleção de participantes de pesquisa, os critérios de exclusão das pesquisas, a avaliação de procedimentos por comitês, são temas amplamente discutidos por bioeticistas e que se repetem na discussão sobre células-tronco. A experimentação com seres humanos tem sido questionada em função dos inúmeros deslizamentos éticos ocorridos ao longo da história da pesquisa biomédica, como os ocorridos nos estudos de sífilis, do câncer de mama, da escarlatina e varíola, da dengue, de medicamentos e recentemente das próprias células-tronco (Curran, 1976; Howard-Jones, 1976; Moraczewski, 1976; Perman, 1976; Roberts, 1978; Rogers, 1978; Gavin, 1979; Lewin, 1979; Reich e McCartney, 1979; Siegler, 1979; Boozer, 1980; Bursten, 1980; Shinn, 1981; Crum, 1982; Lerman, 1982; Thomasma, 1982; Wilson, 1982; Kottow, 1983; Separovic, 1983; Taylor, Jerram *et al.*, 1985; Rosenfeld, 1999; Myser, 2001; Katz, Kegeles *et al.*, 2003; Pressel, 2003; Bates e Harris, 2004).

Portanto, a persistente discussão da experimentação com seres humanos (e também com animais) se repete nas pesquisas com células-tronco. Quais os limites? Até onde avançar nestas novas tecnologias? Até onde interferir na vida humana? Prolongar a vida e adiar a morte é moralmente justificável? (Rosenthal, 2003; Diamond, 2004; Dresser, 2004; Weed, 2004; Silvers, 2005; Squier e Waldby, 2005; Cameron, 2006; Caulfield e Brownsword, 2006; Krones, Neuwohner *et al.*, 2006; Romano, 2006; Rosen, 2006; Wagner e Weide, 2006).

Deve-se salientar aqui, que o objetivo deste trabalho é apontar os dilemas bioéticos decorrentes da biomedicina regenerativa, não esgotar sua discussão. Deste modo, a contribuição desta revisão está em apontar os principais meandros bioéticos e o estado de arte da discussão sobre biomedicina regenerativa.

5.1. Biomedicina regenerativa: risco e vulnerabilidade

Risco pode ser definido como a possibilidade de ocorrerem efeitos adversos, a natureza destes efeitos e severidade da exposição. Pode ser compreendido como um perigo ou situação problemática esperada, conseqüentes à introdução de novas tecnologias. Esta situação, em seu caráter de previsibilidade, deve ser limitada por medidas preventivas. Em seu caráter de imprevisibilidade, deve ser contido e minimizado através de ações particulares. Em ambos os casos deve haver uma avaliação parcimoniosa de sua origem e conseqüências.

Os produtos da biotecnociência oferecem riscos, à medida que os anseios do mercado sobrepujam a capacidade de seus criadores em avaliá-los e reduzem o tempo de sua avaliação. Os recentes avanços na produção de organismos geneticamente modificados podem ser tomados com exemplos desta situação. As demandas agrícolas por produtos resistentes a pragas apressam a liberação de novas construções biotecnológicas na natureza, sem a devida avaliação de conseqüências. Em curto prazo os efeitos danosos são minimizados pelos benefícios. Mas a médio e a longo prazos não existe certeza sobre conseqüências.

Neste último século as cinco revoluções científicas que a humanidade viveu (e vive) dão sinais deste esforço em não se render ao processo natural. A revolução nuclear trouxe a promessa de cura de doenças e produção de energia para melhoria de qualidade de vida, como conseqüência o risco conhecido de eminente hecatombe e da longa vida dos dejetos radioativos. A revolução molecular desvelou a lógica básica da vida, trazendo novas promessas com as terapias gênicas, fármacos precisos e reversão de

doenças metabólicas, contudo trouxe o risco de contaminação genética. A revolução das informações diminuiu fronteiras sócio-econômicas de comunicação, mas a globalização aumentou a sensação geral de exclusão. A revolução espacial gerou subprodutos tecnológicos úteis, mas poluiu o espaço e ceifou vidas. A atual revolução nanotecnológica dá os primeiros sinais de aplicação prática, o que ainda não permite uma avaliação de suas conseqüências. O risco é ubíquo e onipresente em qualquer revolução tecnológica.

A utilização de células-tronco em biomedicina regenerativa não foge a este padrão. Não existem certezas sobre o comportamento de células-tronco injetadas em seres humanos. Algumas linhagens transformaram-se em tumores ao serem inoculadas ou cultivadas por períodos longos (Burkert, Wright et al., 2006; Sell, 2006a; Serakinci e Keith, 2006; Tarnowski e Sieron, 2006; Tatania, Perryman et al., 2006; Wicha, Liu et al., 2006; Wion e Berger, 2006; Jones e Matsui, 2007; Stagg, 2007; Stambrook, 2007).

O risco da utilização de células-tronco em terapias possui em si um caráter determinístico e, simultaneamente, um caráter estocástico, permitindo estender à Biomedicina Regenerativa critérios da Teoria da Complexidade. O clássico modelo de diferenciação celular, hierarquizado e unidirecional, tem se mostrado insuficiente na compreensão do comportamento das células-tronco. As células-tronco talvez sejam funções de estado, isto é, não são entidades em si, mas um constante “vir-a-ser” celular (Blau, Brazelton *et al.*, 2001). Retomando as palavras de Potter (pag.136): *“the environment is changing on a minute-to-minute basis and the ordinary responses at the enzyme or nucleic acid level are constantly undergoing adaptative increments or decrements in enzyme activity or amount in a complex feedback system that is designed to maintain certain features of the internal milieu within limits that will promote survival”* (Potter, 1971). De modo resumido, pode-se afirmar que as indeterminações dos sistemas biológicos celulares poderiam ter papel predominante para diferenciação de células-tronco em outras entidades celulares, inclusive células cancerosas.

Apesar de Maturana (Maturana, 2006) afirmar que quaisquer indeterminações em sistemas autopoieticos resultam de limitações do observador, em termos bioéticos a impossibilidade de se prever o destino final destas células no corpo, ou em que direção seu processo de diferenciação se encaminhará, tornam vulneráveis quaisquer indivíduos que se envolvam em terapias celulares. Deve ser recordado que o agir científico não tem relação direta com predições, mas sim com explicações dos fenômenos, isto é, o método científico permite a indução-dedução de princípios, probabilísticos e provisórios, para

os fenômenos naturais, e nunca pretende tornar absoluta uma explicação de regularidades (Prigogine, 1996). A Bioética deve se ocupar em refletir sobre conseqüências destas predições sobre a vida e o vivo, a saber: a vulnerabilidade dos sujeitos frente às intervenções científicas que trazem conseqüências imprevisíveis.

Neste ponto, pode-se retomar uma pergunta “russeaniana”: como deve então a ciência proceder para promover o bem-estar humano? Somente pela reformulação de sua atividade.

As intervenções biotecnocientíficas (e aqui se enquadra como modelo adequado à biomedicina regenerativa) sobre a vida carecem de uma reflexão processual e não finalista. O pensar bioético sobre estas intervenções, na grande maioria das escolas existentes, é conseqüencialista ou preventivo, nunca processual. O cientista, convicto da neutralidade e isenção de sua ciência, não compreende o cunho social de sua interferência sobre a natureza. Há uma carência de ferramentas de reflexão quando no realizar de sua ciência. Wittgenstein lamenta que “*a acumulação de tanto conhecimento sobre o mundo se tenha traduzido em tão pouca sabedoria do mundo*” (Wittgenstein, 2005). Potter afirma que a Bioética deve ser esta nova sabedoria (Potter, 1971; 1988). Seu caráter de “ponte” é processual: é a ligação entre saberes, de modo a permitir pensar as conseqüências enquanto se faz a ciência. O que é o conhecimento perigoso, senão o que carece de compromisso ético com aquele que o realiza e com aqueles que estão expostos a sua realização?

Uma ciência consciente só é possível pela compreensão da vulnerabilidade do homem e da natureza frente à ação de outro homem. Levinas (Levinas, 2005), usando a alegoria da *akedah*, expressa sua preocupação com a “nudez do rosto”, isto é, com a vulnerabilidade e com a diferença em situações de conflito, o que de certo modo, remete esta reflexão a Engelhardt (Engelhardt, 1996) e sua compreensão de estranhos e amigos morais.

O imperativo moral, para Levinas, é um imperativo de cuidar do outro e uma responsabilidade ética pelo outro, ainda que o outro seja um estranho moral. No contexto dialético cientista/sujeito de pesquisa, três dimensões da ação devem ser consideradas: a exposição de um sujeito a riscos, sua capacidade/incapacidade para enfrentá-los e os potenciais danos causados pela exposição (Kottow, 2000). O sujeito vulnerável é aquele incapaz de proteger seus próprios interesses (Macklin, 2000).

Frente ao risco e a vulnerabilidade, como escolher e deliberar corretamente a ação que se impõe a um determinado caso? As ações humanas sempre se orientam para um

fim e cabe ao homem descobri-lo (Durand, 2003). A Bioética, em sua concepção original, deve ser orientadora do agir: um conhecimento (*science*) para sobrevivência, uma ética para vida. Em seu credo (credo 4), Potter aponta um caminho de virtudes: diminuir ou eliminar o sofrimento de outrem (Potter, 1971). Um agir virtuoso demanda deliberação e decisão (conhecimento), atitude e comportamento (ação) (Jansen, 2000).

Aristóteles é quem inicia o estudo da Virtude (*aretê*) ou excelência ética. As virtudes podem ser intelectuais, como a sabedoria e a prudência, ou morais, como a liberdade e a moderação (Aristóteles, 2001). A virtude tem sua origem na ação e a ação dá sentido político à ética. A virtude moral é “uma disposição adquirida da vontade”, isto é, um hábito, um modo de reagir às paixões (Novaes, 2002). Por seu caráter prático, a virtude tem abrangência política na *polis*.

Para Kant, a virtude é uma disposição a agir, é a força das máximas (do homem) no cumprimento de seu dever (Kant, 1995). O valor da virtude enquanto é seu próprio fim, supera em muito, toda utilidade, todos os fins empíricos e todas as vantagens que possa ter como consequência. Segundo este pensamento, o agir virtuoso é um “fim pessoal que é, ao mesmo tempo, dever para mim (minha própria perfeição)”; ou um “fim de outrem, cuja realização é, ao mesmo tempo, um dever para mim (a felicidade de outrem)”; a “lei que é, também, um móvel sobre o qual repousa toda a moralidade”; e também, o “fim que é, também, um móvel sobre o qual repousa toda legalidade”. Em suma, o pensamento kantiano sobre virtudes aponta deveres interiores e deveres exteriores no agir virtuoso. Deste modo, as reflexões éticas surgem no espaço de preocupação pelo outro (Maturana, 2006), e este espaço de aceitação mútua pertence a outro domínio, não completamente racionalizável.

O agir virtuoso, numa concepção ética clássica, é aquele que tem por fim a Felicidade (*eudaimonia*), ou num entender mais prático, as ações humanas devem ter a chance de aumentar o bem sem aumentar, na mesma proporção, o mal. Apesar de ser um conceito difícil de ser avaliado, todas as escolas de pensamento bioético, em algum momento usam como ponto de referência as correntes ontológicas e consequencialistas.

A recursão ao ideal aristotélico (e a outras correntes ontológicas), se deve a uma percepção inconsciente que o caráter principal da reflexão Bioética não se relaciona aos fatos científicos em si, mas aos agentes morais envolvidos nas consequências destes. Os efeitos da ação biotecnocientífica inicialmente são locais, isto é, trazem consequências diretas àqueles que participam do processo, estendendo-se posteriormente a espaços maiores. A Bioética se funda no potencial caráter universal (ou universalizável) do agir

virtuoso, isto é, a extensividade da ação virtuosa local a espaços sociais globais. Um grande equívoco, característico das correntes principialistas, foi partir do pressuposto inverso: um caráter universal ético (isto é, independente do mundo real) forçosamente aplicável aos espaços sociais locais (que estão no mundo real).

A renovação deste tipo de reflexão talvez seja decorrente do desgaste crítico de uma Bioética hegemonicamente utilitarista ou principialista. Os vieses excessivamente objetivos de algumas abordagens Bioéticas tornam mecânico o processo de tomada de decisão, remetendo o agir moral a “*checklists*” ou a uma matemática de risco/benefício. Este tipo de procedimento pode ser decorrente de uma tentativa de rigorizar ou tornar cientificamente legítimo um saber que não se submete ao método científico.

Por outro lado, a teorização excessiva das situações de conflito, as deliberações repetitivas, a recursividade exagerada de teóricos clássicos, os discursos extremamente retóricos e a propagação de esquemas teóricos sem a devida reflexão, podem transformar o discurso bioético num “ulular” vazio de conteúdo e que não corresponde às expectativas daqueles que necessitam de uma práxis efetiva.

Em resposta a esta crise interna na Bioética e na ciência, Garrafa (Garrafa e Porto, 2003) propõe a criação de uma Bioética crítica e socialmente interventiva, uma Bioética dura que responda aos anseios dos vulneráveis. A expressão do comprometimento desta Bioética com àqueles considerados excluídos ou “periferizados” em sua capacidade de decisão ou escolha está numa proposta de utilização de quatro categorias éticas universalizáveis no agir (sem recorrer a princípios universais, absolutos e heterônomos): “...4 “*Ps*” – *prudência (diante dos avanços), prevenção (de possíveis danos e iatrogenias), precaução (frente ao desconhecido) e proteção (dos excluídos sociais, dos mais frágeis e desassistidos) – para o exercício de uma prática Bioética comprometida com os mais vulneráveis, com a “coisa pública” e com o equilíbrio ambiental e planetário do século XXI, começam a ser incorporados por bioeticistas latino-americanos críticos em suas reflexões, estudos e pesquisas*” (Garrafa, 2005) (Figura 3).

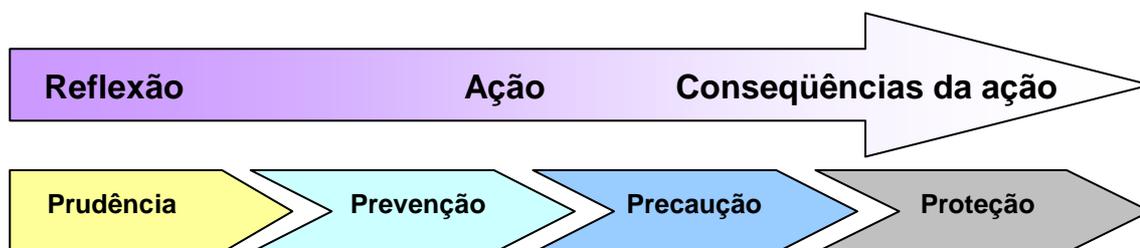


Figura 2: Orientação sobre utilização das quatro categorias éticas em sua aplicação durante a reflexão e a práxis biotecnocientífica.

Sem pretensões de hierarquização, a primeira categoria proposta é a prudência (*Phrónesis*), considerada uma das virtudes cardinais aristotélicas (Aristóteles, 2001). A origem etimológica do termo latino está numa contração do termo *providentia* (sagacidade): *prudencia* (previdência). O termo está associado à sabedoria, discernimento e conhecimento. Assim, esta virtude é a habilidade para julgar entre ações virtuosas e o vício, tendo em consideração a tomada de decisões oportunas em uma dada situação. Ser prudente é prever o modo como evitar situações perigosas e inconvenientes. A prudência em si não pressupõe a ação, mas a regula. Pode-se compreender tal exercício de tomada de decisões como a cautela na deliberação de prós e contras de uma ação (o que aponta para seu caráter anterior aos princípios de beneficência e não-maleficência). Prudência é a sabedoria prática. Sob a ótica das novidades das ciências biomédicas, prudência é fruto da reflexão enquanto não há certeza dos desdobramentos futuros de alguma ação biotecnocientífica, e demanda se ter o cuidado de não ter pressa. “*Há que ter prudência e, se preciso for, esperar o tempo que for necessário até que se tenha um mínimo de consenso de que os ganhos imediatos não serão perdidos no futuro*” (Bryan, 2005).

No caso específico da biomedicina regenerativa, enquanto persistirem as dúvidas quanto à eficiência ou eficácia das terapias celulares, a prudência deve ser pré-requisito em qualquer decisão. Existe a necessidade que mais estudos sejam conduzidos, antes de mercantilizar os subprodutos de pesquisa. Já foram descritos anteriormente trabalhos que demonstraram conseqüências negativas e incontroláveis da aplicação de células-tronco em animais experimentais. Não se pode prescindir de vidas humanas (e animais também) por julgamentos inconseqüentes das ações. O homem possui o “oráculo” do futuro, na medida em que interioriza as possibilidades e desdobramentos de sua ação, vivendo, portanto, num passado que se torna a cada instante o presente. Esta capacidade de transformar em processo histórico o devir, permite a reflexão sobre as motivações e conseqüências da ação. Perguntar-se sobre as razões de um agir eticamente adequado é prerrogativa de quem age, e se surge esta reflexão, há que se ter prudência no agir.

A deliberação ética individual torna-se extensiva àqueles que indiretamente participam da ação ou de seus efeitos. O outro é o objeto da prudência individual, e como a existência sem o outro não é possível, a prudência afeta o próprio sujeito que reflete sobre ação. O pesquisador prudente é cauteloso em julgar se as conseqüências de sua biotecnociência afetarão a vida do outro e, por conseguinte, a sua própria vida.

Se a ação é de fato inevitável, uma segunda categoria ética pode apoiar a reflexão Bioética: a prevenção. Esta pode ser entendida como um conjunto de medidas visando evitar um mal, o que pressupõem o agir na certeza de que existe o risco (Berlinguer, 1994). Prevenir é evitar ativamente que as conseqüências dos próprios atos causem transtornos ou situações indesejadas. Prevenir pressupõe a existência de vulneráveis a ação. Prevenir pode ser entendido como evitar a exposição ao risco.

A demanda crescente de sujeitos experimentais para projetos com células-tronco torna necessária a reflexão de como prevenir conseqüências desastrosas durante ensaios clínicos. Deve-se avaliar se outras terapias tradicionais não teriam efeitos semelhantes ou até melhores que aqueles previstos pelos pesquisadores. Deve-se recordar que a ciência encontra-se contaminada por um otimismo, ou pela crença de que “tudo que é científico é bom”, minorando conseqüências não esperadas. Esta situação demanda avaliação coletiva da relevância das situações experimentais, o que implica na existência de um conflito de interesses entre o pesquisador e o sujeito participante de pesquisa. O dilema está na situação em que o que é possível de ser executado pelo pesquisador nem sempre é factível de execução quando envolve risco para os sujeitos de pesquisa. Neste ponto se fundamenta a existência de participação popular nas decisões, de comitês de ética ou de resoluções como a 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, amplamente discutidos pela literatura Bioética (Freitas e Hossne, 1998).

A terceira categoria é a Precaução, que é a garantia contra os riscos potenciais que, de acordo com o estado atual do conhecimento, não podem ser ainda identificados. Este princípio afirma que a ausência da certeza científica formal, a existência de um risco de um dano sério ou irreversível requer a implementação de medidas que possam prevenir este dano. Deste modo, aqueles que são eticamente competentes necessitam cuidar dos desdobramentos futuros da ação, pela utilização de instrumentos que garantam a integridade dos envolvidos. Tal categoria demanda a implementação de outros princípios, tais como o princípio da autonomia, o princípio da justiça, o princípio de isonomia, o princípio de igual consideração de interesses, entre outros, por se estabelecer frente a um contrato social.

Num contexto específico, deve haver responsabilidade por parte da comunidade científica quanto às conseqüências de suas intervenções. Os critérios de proporcionalidade e reversibilidade devem ser constantes na reflexão Bioética sobre conseqüências deste agir. Por outro lado, os sujeitos de pesquisa devem ter serenidade para poder decidir se desejam ser expostos a este risco, sem qualquer sensação de

coação ou imposição moral. A representação deste cuidado ético está na utilização de termos de consentimento para pesquisa, que são idealmente livres e esclarecidos. Tais medidas devem ser orientadas para o entendimento mútuo, num dizer habermasiano (Habermas, 2004). Pela anuência das partes envolvidas e pela exposição prévia dos riscos envolvidos se firma um pacto de participação e cuidado, que por incoerências e intenções não manifestas, falha em seu caráter inicial.

As falhas nestes mecanismos apontam para uma quarta categoria ética: a proteção. Proteger é resguardar os vulneráveis, isto é, aqueles que já foram expostos ao risco. Deve ser um compromisso social em amparar os sujeitos que, por algum motivo, foram privados de sua autonomia ou encontram-se submetidos a uma situação de aparente desamparo social, pelo descumprimento do pacto social estabelecido. No contexto específico da pesquisa biomédica (e da biomedicina regenerativa), a proteção se manifesta em cuidar daqueles que foram submetidos a algum tipo de intervenção (terapia, cirurgia, medicamento, etc). Alguns autores têm desenvolvido a idéia de uma Bioética de proteção (Schramm e Kottow, 2001; Pontes e Schramm, 2004; Schramm, Rego *et al.*, 2005), que *“considera que o governo tem o compromisso de proteger todos os membros da sociedade, diante de qualquer intervenção que não seja estável, independente da estrutura de Estado, a consciência da vulnerabilidade enquanto condição humana, e que a filosofia e a política propostas às sociedades devem garantir a proteção de seus cidadãos contra a violência, pobreza e quaisquer tipos de violação aos direitos humanos. Sua preocupação particular é com os riscos e a vulnerabilidade, que as pessoas vulneráveis correm de serem prejudicadas pelas conseqüências das ações realizadas por profissionais da saúde”*(Rosa, 2006). Esta proposta é uma resposta autóctone ao desamparo de populações vulneráveis frente a um estado frágil e a uma ciência hermética. A assimetria no acesso a saúde, a educação, a cultura, a uma vida digna cria esta fragilidade. Indivíduos desassistidos submetem-se aos descabros de propostas que põem em risco sua saúde, por não terem outra opção. São subjugados pelo desamparo e precisam ser protegidos de interesses contrários a uma vida digna e uma saúde perfeita.

Os projetos multicêntricos internacionais, em particular aqueles que envolvem experimentos que intervêm diretamente sobre o corpo ou sobre a herança genética, como é o caso de experimentos com células-tronco, precisam de um acompanhamento próximo por parte de bioeticistas, por incluir em seus protocolos indivíduos vulneráveis e fragilizados. As metodologias de pesquisa adotadas precisam ser avaliadas por um

viés de compromisso ético e social, para que os riscos não superem os benefícios, ou para que as pesquisas não sejam respostas a interesses de mercado.

Os conceitos de risco e vulnerabilidade são constantes em situações de aplicação de novidades biotecnocientíficas, tais como a biomedicina regenerativa, gerando um apelo bioético urgente: a necessidade de uma reflexão capaz de atender aos anseios de todos os sujeitos morais. No contexto específico do Brasil, a maioria destes sujeitos morais se submete às novidades biomédicas sem oportunidade para uma avaliação consequente, transferindo ao Estado ou à figura do pesquisador o papel de tutor moral. Ao colocar a disposição destes, suas células, suas gônadas, sua vida, fragilizam-se ainda mais e diluem sua individualidade e discernimento moral num consenso coletivo, muitas vezes construído num viés imperialista e servil.

O conhecimento sobre o funcionamento das células-tronco e a sua capacidade de restaurar a saúde humana, apesar de transitarem pelos limites complexos do nascer e morrer se utilizados de maneira coerente podem alterar radicalmente a compreensão da vida humana e a maneira de viver da humanidade. Cabe aos bioeticistas, e a sociedade, regular de forma ativa a utilização destes recursos. Precaução, proteção, prevenção e prudência são manifestações éticas do interesse último da humanidade: o retorno ao Paraíso, isto é, a Felicidade.

6. A Biomedicina Regenerativa no Brasil: discutindo a urgência e a importância com cautela e responsabilidade.

Antes de proceder-se uma discussão ampliada do atual quadro da Biomedicina Regenerativa no Brasil torna-se necessário revisar alguns dos aspectos biotecnocientíficos apresentados neste trabalho sobre a utilização de células-tronco em pesquisa e clínica. Tais aspectos podem ser divididos em três linhas fundamentais: desafios biológicos, problemas técnicos e questões bioéticas. Os desafios biológicos referem-se à atual necessidade de definição de um *status* biológico para as células-tronco, com a revisão dos conceitos funcionais destas e da ampliação do conhecimento sobre sua biologia básica. Os problemas técnicos remetem-se as questões relacionadas à obtenção, cultivo e controle de diferenciação de células-tronco, bem como a definição do *status* sanitário das terapias regenerativas. As questões bioéticas situam-se em dois horizontes de eventos: questões persistentes, como aborto, confidencialidade, experimentação com seres humanos, entre outras; e questões emergentes, como o estatuto ético das células-tronco, reprodução assistida, etc (Quadro 4).

Quadro 4: Aspectos biotecnocientíficos e bioéticos da Biomedicina Regenerativa

Linhas fundamentais	Temas
Desafios biológicos	<ul style="list-style-type: none">• <i>Status</i> das células-tronco• Função fisiológica• Paradigma celular• Teoria da função ou teoria do estado• Modelo autopoietico• Diferenciação celular• Diversidade celular• Rede intercelular• Nichos celulares• Biologia quântica• Modelos estocásticos• Modelos entrópicos• Modelos ergódicos• Modelos complexos
Problemas técnicos	<ul style="list-style-type: none">• Fontes de células-tronco• Clonagem• Controle de plasticidade• Controle de mecanismos genéticos• Demonstração de segurança• Demonstração de eficácia

	<ul style="list-style-type: none"> • Estabelecimento de culturas • Endereçamento <i>in vivo</i> • Testes em modelos animais e humanos • Fusão celular • Fenotipagem • Abordagem proteômica • Abordagem transcriccional
Questões bioéticas	<ul style="list-style-type: none"> • Aborto • <i>Status</i> do feto • Definição de pessoa • Conflito mãe-embrião • Reprodução assistida • Clonagem • Triagem genética • Fim-de-vida • Início-de-vida • Transplantes • Experimentação com humanos • Experimentação com animais • Autonomia dos sujeitos de pesquisa • Confidencialidade • Vulnerabilidade • Limites da Ciência • <i>Status</i> do corpo • Mercado humano • Biossegurança

Como toda novidade biotecnocientífica, os estudos experimentais iniciais e, posteriormente, ensaios clínicos possibilitaram o surgimento de várias hipóteses para o funcionamento e uso das células-tronco, certamente não esgotadas neste trabalho.

Desde dezembro de 2001, grupos de pesquisadores brasileiros têm utilizado células-tronco em terapias cardíacas, após a obtenção de resultados positivos em experimentos com ratos e cachorros infartados (Dohmann, 2004). Tais dados permitiram aos pesquisadores demonstrar *in vitro* e *in vivo* a plasticidade destas células, mas também trouxeram à tona questionamentos quanto à transição entre a pesquisa básica e a pesquisa clínica. Dohman (2004) afirma: “*muito ainda precisa ser esclarecido, a partir de modelos pré-clínicos até a sua translação para modelos de terapia em seres humanos, que sejam seguros e eficazes. O avanço na pesquisa básica é de fundamental importância para que os estudos em humanos possam ir adiante, com modelos randomizados, controlados e duplo-cego, de forma a permitir a clara*

avaliação dos possíveis benefícios e de forma rápida e eficiente, dar o retorno não somente a sociedade como um todo, mas também e, principalmente, à população de cardiopatas e vasculopatas agudos ou crônicos, cuja sobrevivência numa grande parcela dos casos depende do surgimento de novas modalidades terapêuticas”.

Em 2001, conforme apresentado anteriormente, uma iniciativa conjunta de pesquisadores e entidades governamentais resultou na proposição de um protocolo clínico ampliado de pesquisa com a terapia celular de doenças cardíacas, em função das “chances adequadas de sobrepor os benefícios aos riscos”(Dohmann, 2004). Tal proposta deriva das experiências anteriores com estudos de pré-clínicos em modelos animais, utilizados em profusão, e estudos clínicos de Fase I.

Durante as participações em encontros, visitas técnicas e revisão bibliográfica que resultaram na execução desta dissertação, ficou evidente que existe uma grande variação nos modelos propostos. Não existe consenso entre os pesquisadores sobre eficiência e eficácia das metodologias utilizadas. Os centros de pesquisa brasileiros adotam linhas comuns, como no caso do projeto multicêntrico de cardiopatias, no entanto com variações importantes quanto as linhagens celulares utilizadas, seu processamento e as vias de administração das células-tronco.

Tal situação implica numa reflexão sobre a urgência e a importância de tais estudos. Entenda-se aqui urgência como a necessidade de se avançar na compreensão de aspectos fundamentais desta pesquisa, dimensionada pela necessidade de terapias efetivas para portadores de certas patologias, mas também pela voracidade do mercado e pela competição entre pares na academia. Estes fatos implicam, por vezes, na não consideração dos conflitos morais existentes na execução da atividade científica. Uma análise “fria” da situação acadêmica brasileira (extensiva também a realidade internacional) permite concluir que a atual estrutura de pesquisa, derivada do modelo competitivo de Ciência que foi instaurado nos últimos anos, redimensiona a capacidade do pesquisador em compreender a extensão de sua pesquisa.

A “hierarquia da bancada” alarga a distância entre o estudante que se debruça sobre aspectos limitados de um determinado estudo (talvez como resultado da excessiva especialização do saber biotecnocientífico) e o pesquisador-chefe, que estabelece o âmbito da pesquisa e esforça-se em obter recursos e condições para manutenção da mesma. Radicado nesta nova condição, o cientista não mais conduz todos os aspectos de seu saber-fazer, tornando-se vulnerável. Numa alusão a Bronowski: como deve o cientista responder às demandas das autoridades administrativas e simultaneamente

exercer papel de livre-pensador? Será que a responsabilização pelas conseqüências de seus atos transcende sua responsabilidade pessoal?

Surgem então fundamentais perguntas: como estabelecer a importância das novidades biotecnológicas? A quem o pesquisador deve se reportar: às demandas sociais ou às demandas da Academia? Quem é responsável pelas conseqüências reais da pesquisa neste contexto de fragmentação moral e de divisão de tarefas? A quem cabe a reflexão bioética?

Neste contexto, Berlinguer (Berlinguer, 2003) e Garrafa (Garrafa, 2005) propõem caminhos para iniciar esta discussão: a comunicação da importância da pesquisa por parte do pesquisador e o controle social (Garrafa, 2005). Berlinguer delimita esta situação com o aspecto das intervenções sobre o saber científico: *“o antes é a escolha, também baseada em critérios morais dos melhores objetos e métodos para atingir o conhecimento; o depois é a orientação e a seleção, com base em critérios sociais e políticos, das aplicações técnicas e práticas do conhecimento adquirido”*. Garrafa suscita a discussão do papel do controle social sobre o desenvolvimento e a aplicação dos conhecimentos científicos. Neste esteio, princípios de cautela (quatro pés) e de responsabilidade - sustentado por Jonas (Jonas, 2006) – se agregariam para a condução das biotecnologias sob os auspícios de uma coerência bioética.

Bronowski (1992), percebendo o papel do cientista como cidadão, afirma que este, como agente moral, também pode colaborar para o controle de sua ciência pelo *“hábito de resistir a todas as formas de aceitação tácita, de indiferença e de tentativas de imposição de silêncio”*, ressaltando o importante papel de educador do cientista-cidadão.

Cautela e responsabilidade se aplicam à situação brasileira uma vez que os dados obtidos nas pesquisas com células-tronco até o momento são inconclusivos ou incertos. Se existem motivos razoáveis para temer-se efeitos potencialmente perigosos para a saúde humana, o modelo de condução de pesquisas em Biomedicina Regenerativa no Brasil precisa ser repensado.

Fica a sugestão (inicialmente manifesta por técnicos da CONEP em comunicação pessoal com o autor) de uma avaliação científica realizada por autoridades independentes e plurais a fim de determinar o grau de contribuição ou de incertezas para os projetos com células-tronco desenvolvidos pela academia brasileira. Esta avaliação deve ser conduzida com transparência por todas as partes interessadas, de modo a

avaliar-se os riscos e conseqüências das intervenções clínicas realizadas durante a experimentação.

Antes de avaliar-se alguns aspectos específicos da pesquisa com células-tronco no Brasil, torna-se necessário um breve comentário sobre a estrutura epidemiológica de estudos conduzidos com seres humanos.

Diferentes estágios no desenvolvimento de novos produtos ou tecnologias biomédicas são caracterizados por Fases. A três primeiras fases visam testar o *status* sanitário e a efetividade destes novos achados, e uma quarta fase ocorre após a autorização de comercialização do produto ou tecnologia (Quadro 5; Figura 3).

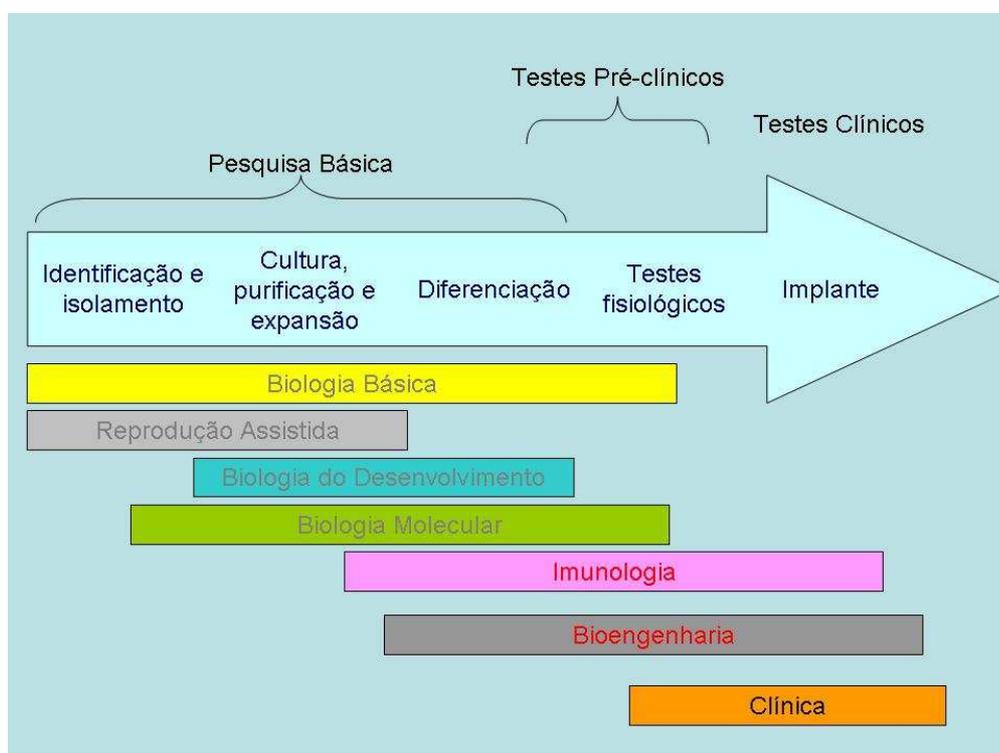


Figura 3: Etapas das pesquisas com células-tronco e sua relação com diferentes áreas biomédicas.

A pesquisa de Fase I envolve a administração inicial de um novo produto biomédico em humanos, após ensaios em modelos animais. O objetivo deste tipo de avaliação é testar a segurança, a tolerância e a biodinâmica do fármaco ou método, determinando efeitos colaterais e a dose da droga ou extensão do tratamento. Os dados coletados nestas fases são pré-requisitos fundamentais para a execução das fases seguintes. Tais estudos são conduzidos em voluntários hígidos ou em determinada população de pacientes. O universo amostral é menor que 100 indivíduos, geralmente 10 ou 20 (Nih, 2007).

A pesquisa de Fase II tem por objetivo explorar a eficácia terapêutica e a segurança de um novo produto biomédico, incluindo novas indicações e alteração da dose ou procedimento. A amostra populacional é homogênea e cuidadosamente selecionada, variando de 100 a 1000 indivíduos (Nih, 2007).

A pesquisa de Fase III envolve a administração do tratamento experimental a grandes grupos de indivíduos para confirmar a eficácia, monitorar efeitos colaterais e comparar os resultados com tratamentos já estabelecidos. Os grupos amostrais são cuidadosamente selecionados, e o controle de placebo é feito de forma rígida. O número de indivíduos em tal fase varia de 1000 a 3000. Esta etapa é determinante para a liberação comercial da nova droga ou procedimento (Nih, 2007).

A pesquisa de Fase IV ocorre após a liberação do procedimento ou droga para comercialização. Nesta etapa são avaliados toxicidade e efeitos colaterais na população em geral, bem como o regime terapêutico prático, isto é, a individualização dos tratamentos (Nih, 2007).

Quadro 5: Características dos estudos clínicos segundo a ANVISA

Fase	Características
I	Avaliação inicial em humanos (20 a 100) Tolerância em voluntários saudáveis: <ul style="list-style-type: none"> • Maior dose tolerável • Menor dose efetiva • Relação dose/efeito • Duração do efeito • Efeitos colaterais
II	Indicação da eficácia Confirmação da segurança Biodisponibilidade e bioequivalência de diferentes formulações
III	Conhecimento do produto em doenças de expansão Estabelecimento do perfil terapêutico: <ul style="list-style-type: none"> • Indicações • Dose e via de administração • Contra-indicações • Efeitos colaterais • Medidas de precaução • Demonstração de vantagem terapêutica (ex: comparação com competidores) • Farmacoeconomia e qualidade de vida • Estratégia de publicação e comunicação
IV	Detectar incidência de reações adversas pouco frequentes ou não esperadas (vigilância pós-comercialização) Estudos de suporte ao marketing Estudos adicionais comparativos com produtos competidores

Novas indicações	Extensões de linha
Novas formulações	

O objetivo dos estudos terapêuticos é demonstrar a atividade e estabelecer a segurança, em curto prazo, do princípio ativo ou procedimento, em pacientes afetados por uma determinada enfermidade ou condição patológica. As pesquisas realizam-se inicialmente em um número limitado de pessoas e freqüentemente são seguidas de um estudo de administração. Deve ser possível, também, estabelecer-se as relações dose-resposta, com o objetivo de obter sólidos antecedentes para a descrição de estudos terapêuticos ampliados.

Os estudos brasileiros em biomedicina regenerativa apresentam, de modo geral, características de Fase I e II, envolvendo um pequeno número de pacientes. O acompanhamento por parte das instâncias éticas, isto é, os comitês de ética locais, bem como pela CONEP, deve ser feito com muito zelo e cautela. No entanto, o número de indivíduos envolvidos na EMRTCC não se limita à expectativa de 1200 pacientes, adquirindo características de estudos de Fase III. As equipes técnicas participantes, geralmente multidisciplinares, devem estar cientes das resoluções relativas à experimentação com seres humanos e conscientes da necessidade de proteger os indivíduos vulneráveis envolvidos no processo. A extensão de protocolos de pesquisa ainda não plenamente estabelecidos a tão grande número de indivíduos participantes, pode implicar em sérias falhas sanitárias e éticas. Em recente entrevista, um pesquisador brasileiro alertou sobre alguns destes riscos: *“É importante lembrar que não se pode generalizar a técnica como se fosse uma terapia já aceita e comprovada. Aplicar terapia de células-tronco não é como prescrever antibiótico para infecção, é uma tecnologia que está sendo investigada. Existem certos centros no Brasil que estão fazendo isso como terapia já estabelecida, o que é um absurdo. Essa é uma técnica incerta no momento e pode ser que não dê em nada. Não podemos pegar uma técnica de laboratório, como a injeção de células para cardíacos, e transformá-la em procedimento de rotina. É fora de qualquer fundamento científico”* (Coelho, 2007).

Alguns pesquisadores brasileiros (Tura, Martino *et al.*, 2007) sustentam que a experiência adquirida com as pesquisas pré-clínicas e de Fase I seriam suficientes para o estabelecimento deste protocolo ampliado.

Esta situação remete a uma reflexão bioética sobre o recrutamento de pacientes para estudos. Os critérios de inclusão e exclusão em pesquisa devem ser estabelecidos de

forma clara e os pacientes devem ter pleno acesso a informação sobre o estudo antes de dar o livre consentimento para participação.

Uma rápida avaliação dos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido submetidos aos pacientes demonstra certo “otimismo” implícito na pesquisa. Os textos são bem elaborados e facilmente compreensíveis. Devem-se analisar as circunstâncias em que foram preenchidos e que tipo de expectativa os pacientes apresentavam. Talvez o otimismo e o exagero da mídia possam ter sido fortes fatores de influência. Uma avaliação adequada deverá ser feita em momento oportuno, bem como uma análise Bioética dos resultados de pesquisa, se possível, com um retorno dos beneficiados pelo projeto. Os critérios de inclusão/exclusão estão bem estabelecidos, mas não esclarecem a respeito do recrutamento inicial dos pacientes.

As entidades governamentais que fomentam estes estudos devem estabelecer critérios claros para o estabelecimento de protocolos, bem como as instâncias reguladoras, como a ANVISA e a CONEP, precisam garantir a manutenção das metodologias propostas, salvo se houver risco para os pacientes envolvidos no estudo, garantindo o predomínio dos benefícios da pesquisa sobre os riscos. Durante o II Simpósio Internacional de Terapias Avançadas e Células-Tronco, ocorrido em setembro de 2007 no Rio de Janeiro, em algumas comunicações públicas de resultados, pesquisadores revelaram mudanças dos protocolos submetidos aos comitês de ética locais, sem a prévia comunicação aos mesmos. Vale salientar que alguns destes protocolos experimentais envolviam sérios riscos a saúde dos voluntários e, conforme relatos em plenária, a ocorrência de óbitos é comum. Cabe a CONEP averiguar estas situações, uma vez que a saúde e a vida dos participantes de pesquisa podem ser colocadas em risco. Este tipo de situação talvez demonstre a fragilidade do Sistema CEP-CONEP no acompanhamento de novas tecnologias aplicadas à saúde.

Esta fragilidade remete a um questionamento fundamental apontado por Jonas (Jonas, 2006): a necessidade de pensar as conseqüências dos atos a longo prazo. A utopia do bem-estar proporcionado pelas biociências, induz os pesquisadores a um “paternalismo viciado”. O bem do paciente ou do sujeito experimental, aos moldes do juramento hipocrático, é o ingênuo objetivo do agir do pesquisador, que crê na neutralidade de sua ciência. Este paternalismo pode comprometer aspectos importantes da pesquisa, no que tange a salvaguarda dos direitos dos sujeitos experimentais, como o respeito aos valores dos pacientes, o retorno dos benefícios, o acesso ao melhor

tratamento, o acesso aos resultados, a garantia de acesso as novas terapias, o ressarcimento de despesas e a indenização por danos.

Esta situação pode ser exemplificada com a repercussão do trabalho de Voltarelli (Voltarelli, Couri *et al.*, 2007) na comunidade científica internacional. O mal-estar por parte de pesquisadores internacionais pode ser reflexo de certo “imperialismo científico”, isto é, a visão de periferização que pesquisadores de países “centrais” possuem em relação a avanços científicos em países em desenvolvimento. Todavia, tal incômodo pode ser fruto de uma reflexão cautelosa centrada no sujeito experimental, visando a garantia de seus direitos.

Além dos dilemas da transição bancada-clínica, duas outras situações de conflito de interesses aparecem na discussão brasileira sobre Biomedicina Regenerativa. A primeira situação diz respeito ao *status* sanitário das células-tronco e a segunda situação refere-se a estatização de tecnologias onerosas e a comercialização de material biológico.

Uma breve consulta ao website VISALEGIS da ANVISA (www.anvisa.gov.br/e-legis) (Anvisa, 2007b) permitiu delimitar a legislação relacionada a utilização de células-tronco no Brasil. Além da Lei 11.105 de 2005, do decreto que regulamenta a lei (Decreto n. 5.591 de 2005) e da portaria que regulamenta o decreto (Portaria n. 2526 de 2005) a Anvisa estabeleceu quatro RDC (n.33, n. 50, n. 153, n. 306) a fim de regular as aplicações da terapia celular. Em comunicação pessoal com o pesquisador da FIOCRUZ Silvio Valle, discutiu-se os critérios de rastreabilidade e definição de linhagens específicas de células-tronco. Valle afirmou que um grupo de trabalho organizado por uma ação conjunta de Ministérios e instituições de pesquisa, bem com a ANVISA, estaria estabelecendo estes critérios.

Quanto ao aspecto de implementação de novas tecnologias no SUS e a comercialização de material biológico, existe uma necessidade de avaliação detalhada, o que fugiria ao objetivo deste trabalho. No entanto, pode-se tecer uma breve análise sobre algumas Portarias Ministeriais (nº. 2379-81 de 2004), que criaram oficialmente e em âmbito nacional, a Rede Brasilcord (INCA, 2007). Tais portarias permitem inferir a intenção das entidades governamentais em tornar viável o acesso às terapias celulares, mas o acesso a este tipo de tecnologia continua limitado às classes mais favorecidas da população, devido as iniciativas privadas. Ainda não existem dados precisos quanto ao acesso a estes bancos privados, sendo necessária uma análise posterior dos critérios para seu uso e se o material depositado nestes bancos seria de acesso universal ou limitado ao doador e seus familiares.

Salienta-se que estas tecnologias talvez sejam capazes de beneficiar a população em geral, mas para este fim são necessárias medidas governamentais, como a construção de bancos públicos de sangue de cordão umbilical, e a viabilização de transplantes e terapias no Sistema Único de Saúde (SUS). Cabe ao governo, aos órgãos fomentadores do desenvolvimento científico e aos pesquisadores a definição de estratégias para a continuação das pesquisas, a elaboração de uma legislação realista e a fiscalização de hospitais, clínicas e laboratórios, no intuito de se evitar a má utilização desta recente tecnologia (Zwanziger, 2003).

A discussão sobre a Biomedicina Regenerativa no Brasil dá seus primeiros passos, em função da incipiência de seus fundamentos. Os saltos qualitativos na pesquisa e a extensa produção bibliográfica da área necessitarão análises bioéticas posteriores de aspectos mais específicos das terapias celulares. As tensões iniciais nesta nova área biomédica implicaram neste momento de reflexão, mas no dizer de Berlinguer: “*A reflexão ética obriga-nos a escolher, obriga-nos a procurar entre as várias soluções possíveis, quais são aquelas que correspondem não só a critérios de eficiência e de eficácia ao equilíbrio entre custos e benefícios, mas sobretudo a exigências de prioridade, equidade, moralidade*” (Berlinguer, 1996).

Numa recursão a halachá (jurisprudência) judaica, que orienta uma significativa parte das reflexões do autor deste trabalho, o agir com cautela frente as adversidades deve tomar em consideração dois elementos: os “*onês*” e a “*simchá*”.

Os “*onês*” são as ações sob coerção, isto é, onde o grau de liberdade de escolha é limitado por alguma variável. As conseqüências da aplicação dos novos saberes biotecnológicos não podem ser avaliados de modo intransigente. Incorporando a mesma halachá supra-citada Bronowski, Jonas e Morin, pensadores de origem judaica, apontam em seus diversos trabalhos que as conseqüências da pesquisa científica não podem ser temporalmente reduzidas: são complexas e estendem-se além do âmbito de ação do próprio cientista. O pesquisador é simplesmente o agente moral em evidência, mas o *background* de suas escolhas e decisões é de responsabilidade de toda a sociedade.

“*Simchá*”, segundo a tradição judaica, é “*a felicidade que fazemos existir porque a compartilhamos*” (Sacks, 2007). Retoma-se aqui a pedra fundamental da Bioética: se a Biomedicina Regenerativa incrementa a Felicidade coletiva e amplia “a capacidade de sobrevivência humana” com dignidade e respeito pela natureza humana e pela Natureza em si, sua reflexão deve unir o desenvolvimento científico à reflexão humanística numa Bioética Global e Profunda, o novo caminho apontado por Potter.

7. Conclusões

Partindo de pressupostos da complexidade Bioética, isto é, considerando que o pensamento bioético complexo seja capaz de considerar a plethora de influências recebidas, conclui-se que:

1. A biomedicina regenerativa é um campo novo e aberto das *hard sciences*, e gera enorme expectativa de resultados e melhorias para qualidade de vida humana, mas como todo novo campo da ciência, necessita de uma reflexão ética adequada sobre seus limites e conseqüências de seus produtos.
2. Os principais problemas técnicos a serem resolvidos pela pesquisa básica e pela pesquisa clínica com células-tronco, no Brasil e em âmbito internacional, situam-se nas dificuldades para classificar células-tronco, decorrentes da falta de entendimento completo dos mecanismos de regulação do ciclo celular (a expressão das potencialidades celulares), assim como a compreensão dos eventos moleculares que levam a diferenciação celular. Pode-se salientar também que a incompreensão dos motivos da instabilidade genômica de algumas linhagens de células-tronco cultivadas, a aparente teratogenicidade de células-tronco cultivadas quando em contato com estímulos *in vivo*, a dificuldade em mapear a dinâmica tecidual dos *pools* naturais de células-tronco, assim como a interação destes *pools* com as células inoculadas durante a terapia celular, têm sido apontados por diversos autores como pontos-chave a serem resolvidos pela pesquisa em biomedicina regenerativa.
3. Outra situação é a necessidade de se determinar parâmetros imunofenotípicos, moleculares ou proteômicos para as diferentes linhagens de células-tronco cultivadas, estabelecendo se estas células podem ser classificadas de acordo com estes parâmetros ou são estados transitórios. Esta definição pode levar ao estabelecimento de metodologias unificadas em pesquisa e tratamento, de modo a minimizar os critérios de aleatoriedade presentes atualmente nas publicações da área. A adoção de um novo paradigma de “função de estado” para entidades celulares autopoieticas existentes em sistemas distantes do equilíbrio, diferente das clássicas abordagens morfofuncionais, pode auxiliar neste momento de produção novos conhecimentos sobre as células.

4. Existe a necessidade de se estabelecer o estatuto ético das células-tronco embrionárias, isto é, se células obtidas são o embrião em si ou não. Os critérios de individualidade se aplicam de modo muito restrito a células do corpo ou obtidas a partir de embriões. As técnicas de clonagem e as intervenções moleculares sobre células somáticas têm demonstrado que virtualmente qualquer célula do corpo pode originar um indivíduo. Esta demonstração leva ao questionamento do *status* do embrião que, por conseguinte, deveria ser estendido a todas as células somáticas.

5. Existe a necessidade de se estabelecer critérios de doação de células-tronco para transplante e para pesquisa no Brasil. Estado e sociedade devem discutir os desdobramentos da estatização ou privatização da utilização de células-tronco em tratamento e doenças, de modo a esclarecer se o comércio deste tipo de material biológico é possível ou se o Estado assume e resguarda os direitos de seus doadores e receptores. Diante do arsenal terapêutico desconhecido ou parcialmente conhecido das células-tronco, torna-se necessária a discussão pública das possibilidades de uma terapia de fato, estabelecendo-se critérios claros e éticos para a doação de embriões e material biológico para pesquisa em biomedicina regenerativa. A máquina estatal brasileira deve avaliar com parcimônia a adoção de tecnologias de ponta ainda não completamente compreendidas e, uma vez estabelecido um protocolo clínico, torna-se necessário a definição de critérios de acesso de modo a evitar assimetrias no tratamento. A incipiência da pesquisa no Brasil aponta a necessária discussão pública das conseqüências da Biomedicina Regenerativa: deve-se estabelecer com clareza os protocolos de pesquisas com terapias celulares no Brasil.

6. Uma vez estabelecido um banco ou sistema de captação público em âmbito do SUS, torna-se necessário discutir quem teria direito ao uso do material depositado: se o próprio doador, se descendente, se paciente com moléstia grave, se o primeiro da fila, etc. Tal discussão assemelha-se a problemática dos transplantes de órgãos.

7. Devido à diversidade de temas correlacionados, a biomedicina regenerativa e a questão das células-tronco constituem excelentes modelos para o ensino de Bioética. Entre tais temas estão: aborto, estatuto do embrião, reprodução assistida, acesso a tecnologias reprodutivas, limites da pesquisa científica, manipulação da vida, biotecnologia, morte, acesso a tecnologias em saúde, alocação de recursos em saúde e pesquisa, etc.
8. A divulgação de resultados herméticos, o exagerado otimismo de pesquisadores, atitudes eticamente inadequadas na condução de pesquisas, a atitude *hype* da mídia não especializada e a crença cega de necessitados no potencial curativo das células-tronco (assim como em qualquer novo produto da ciência que tenha aplicações médicas) precisam ser discutidos de maneira aberta pela sociedade, tendo em consideração os aspectos complexos desta discussão Bioética, isto é, os possíveis desdobramentos de cada transição laboratório-prática clínica.
9. Uma vez que existe dificuldade em avaliar se, expedientes para além da natureza, tais como os adotados na criação de embriões ou no estabelecimento de linhagens de células-tronco, atinariam a princípios bioéticos adequados. A pesquisa é uma enorme fonte de controvérsias e confusões para a sociedade e para a mídia. Torna-se necessária uma abordagem Bioética coerente para avaliar a questão. Deste modo propõe-se a adoção de quatro categorias éticas universais na argumentação pública, baseadas nos Princípios de Cautela e de Responsabilidade. Prudência: prever o modo como evitar situações perigosas e inconvenientes. Prevenção: evitar ativamente que as conseqüências dos próprios atos causem transtornos ou situações indesejadas. Precaução: garantia contra os riscos potenciais que não podem ser ainda identificados. Proteção: resguardar os vulneráveis, isto é, aqueles que já foram expostos ao risco. Esta proposição, ampliada neste trabalho, faz parte dos argumentos da Bioética de Intervenção.
10. O tema das células-tronco permite evidenciar a transdisciplinaridade Bioética. Não existem limites precisos para a discussão do tema, o que requer dos interlocutores conhecimentos diversificados. Esta situação alude aos anseios potterianos acerca da Bioética: um saber que une a diversidade de conhecimentos em prol da sobrevivência harmônica da natureza e do homem.

8. Referências Bibliográficas

Abbott, A. German stem-cell law under fire. Nature, v.444, n.7117, Nov 16, p.253. 2006.

ABTC. Abstracts - I International Symposium on Stem Cells. I International Symposium on Stem Cells. Associação Brasileira de Terapia Celular. Bahia: A, 2006. 68 p.

Adorno, T. e M. Horkheimer. Dialética do Esclarecimento. Rio de Janeiro: Jorge Zahar Editor. 1985

Aguirre-Gas, H. G. [Ethical principles in medical practice]. Cir Cir, v.72, n.6, Nov-Dec, p.503-10. 2004.

Ahsan, T. e R. M. Nerem. Bioengineered tissues: the science, the technology, and the industry. Orthod Craniofac Res, v.8, n.3, Aug, p.134-40. 2005.

Akar, A. R., S. Durdu, *et al.* Regenerative medicine for cardiovascular disorders-new milestones: adult stem cells. Artif Organs, v.30, n.4, Apr, p.213-32. 2006.

Aldhous, P. Stem cells. Panacea, or Pandora's box? Nature, v.408, n.6815, Dec 21-28, p.897-8. 2000.

_____. Insight: Questions follow reports of stem cell diabetes cure. New Scientist, 24/april/2007. 2007.

Alexandre, H. A history of mammalian embryological research. Int. J. Dev. Biol., v.45, p.457 - 467. 2001.

Allmark, P. An argument for the use of Aristotelian method in bioethics. Med Health Care Philos, v.9, n.1, p.69-79. 2006.

Alvarez-Dolado, M. Cell fusion: biological perspectives and potential for regenerative medicine. Front Biosci, v.12, p.1-12. 2007.

Andler, D., A. Fagot-Largeault, *et al.* Filosofia da Ciência. Rio de Janeiro: Editora Atlântica, v.1. 2005. 530 p.

Anversa, P. Aging and longevity: the IGF-1 enigma. Circ Res, v.97, n.5, Sep 2, p.411-4. 2005.

Anversa, P., J. Kajstura, *et al.* Circulating progenitor cells: search for an identity. Circulation, v.110, n.20, Nov 16, p.3158-60. 2004.

_____. Life and death of cardiac stem cells: a paradigm shift in cardiac biology. Circulation, v.113, n.11, Mar 21, p.1451-63. 2006.

_____. Primitive cells and tissue regeneration. Circ Res, v.92, n.6, Apr 4, p.579-82. 2003.

Anversa, P., A. Leri, *et al.* Cardiac regeneration. J Am Coll Cardiol, v.47, n.9, May 2, p.1769-76. 2006.

_____. Myocyte growth and cardiac repair. J Mol Cell Cardiol, v.34, n.2, Feb, p.91-105. 2002.

_____. Stem Cells, Myocardial Regeneration and Methodological Artifacts. Stem Cells Online. Acesso em 30/11/2006.

_____. Concise review: stem cells, myocardial regeneration, and methodological artifacts. Stem Cells, v.25, n.3, Mar, p.589-601. 2007.

Anversa, P., M. Rota, *et al.* Myocardial aging--a stem cell problem. Basic Res Cardiol, v.100, n.6, Nov, p.482-93. 2005.

Anversa, P., M. A. Sussman, *et al.* Molecular genetic advances in cardiovascular medicine: focus on the myocyte. Circulation, v.109, n.23, Jun 15, p.2832-8. 2004.

Anvisa. Uso de células-tronco em pesquisa e terapia - Interface com a vigilância sanitária. Aplan: Ascon 2007a. Acesso em 10/10/2007.

_____. VISALEGIS. Brasília: ANVISA 2007b. Acesso em 10/10/2007.

Aristóteles. Ética à Nicomacos. Brasília: Editora UnB. 2001. 240 p.

Auletta, J. J. e H. M. Lazarus. Immune restoration following hematopoietic stem cell transplantation: an evolving target. Bone Marrow Transplant, v.35, n.9, May, p.835-57. 2005.

Bachelard, G. Le nouvel sprit scientifique. Paris: PUF. 1999

Bacon, F. Novum Organum. São Paulo: Editora Nova Cultural. 2005 (Os Pensadores)

Baluska, F., D. Volkmann, *et al.* Eukaryotic Cells and their Cell Bodies: Cell Theory Revised. Annals of Botany, v.94, n.1, p.9-32. 2004.

BBC. 'Designer baby' ethics fear. BBC News. 2000. Acesso em 15/06/2007.

Begley, A. M. Practising virtue: a challenge to the view that a virtue centred approach to ethics lacks practical content. Nurs Ethics, v.12, n.6, Nov, p.622-37. 2005.

Berlinguer, G. Questões de Vida: Ética, Ciência e Saúde. São Paulo: Hucitec. 1993

_____. Bioética da Prevenção. Bioética, v.2, n.2. 1994.

_____. 15 anos errando pela América Latina. In: C. Eibenschutz (Ed.). Política de Saúde: o Público e o Privado. Rio de Janeiro: Fiocruz, 1996. 15 anos errando pela América Latina

_____. A ciência e a ética da responsabilidade. In: A. Novaes (Ed.). O homem máquina. São Paulo: Cia das Letras, 2003. A ciência e a ética da responsabilidade, p.191-212

Bianco, P. e P. G. Robey. Stem cells in tissue engineering. Nature, v.414, n.6859, Nov 1, p.118-21. 2001.

Björklund, L. e O. Isacson. Regulation of dopamine cell type and transmitter function in fetal and stem cell transplantation for Parkinson's disease. Progress in Brain Research, n.138, p.411-20. 2002.

Bjornson, C. R., R. L. Rietze, *et al.* Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo. Science, v.283, n.5401, Jan 22, p.534-7. 1999.

Blau, H. M., T. R. Brazelton, *et al.* The evolving concept of a stem cell: entity or function? Cell, v.105, n.7, Jun 29, p.829-41. 2001.

Bobbert, M. Ethical questions concerning research on human embryos, embryonic stem cells and chimeras. Biotechnol J, v.1, n.12, Dec, p.1352-69. 2006.

Bongso, A. e M. Richards. History and perspective of stem cell research. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, v.18, n.6, Dec, p.827-42. 2004.

Boveri, T. Ueber differenzierung der zellkerne während der furchung der eies von *Ascaris Megalocephala*. Anatomischer Anzeiger, v.2, p.688-693. *Fac-símile*. 1887.

Braga, K. S. Bibliografia Bioética Brasileira. Brasília: Letras Livres. 2002. 296 p.

Bronowski, J. O homem instruído em 1984. In: A. M. Nunes Dos Santos (Ed.). A Responsabilidade do Cientista e Outros Escritos. Lisboa: Ciência Nova, 1992. O homem instruído em 1984, p.212

Bru, Poutansant, *et al.* [Stem-cell leukemia.]. J Radiol Electrol Arch Electr Medicale, v.32, n.1-2, p.119-20. 1951.

Bryan, C. S. The seven basic virtues in medicine. I. Prudence (practical wisdom). J S C Med Assoc, v.101, n.9, p.329-31. 2005.

Buckle, S. Peter Singer's argument for utilitarianism. Theor Med Bioeth, v.26, n.3, p.175-94. 2005.

Bugarin Junior, J. G. e V. Garrafa. Bioética e biossegurança: uso de biomateriais na prática odontológica. Revista de Saúde Pública, v.41, n.2, p.223-228. 2007.

Canguilhem, G. Ideologia e Racionalidade nas Ciências da Vida. Lisboa: Edições 70. 1977

_____. O Normal e o Patológico. Rio de Janeiro: Forense Universitária. 1978

_____. Idéologie et rationalité dans l'histoire des sciences de la vie: nouvelles études d'histoire et de philosophie des sciences. Paris: Librairie Philosophique J. Vrin. 1981

Carson, R., E. O. Wilson, *et al.* Silent Spring: Mariner Books. 2002

Carvalho, E. A. Tecnociência e Complexidade da Vida. São Paulo em Perspectiva, v.14, n.3, p.26-31. 2000.

Carvalho, G. M. D. [Legal protection of the genetic heritage in Brazil (comments on the new "Biosafety Law" of March 24, 2005)]. Law Hum Genome Rev, n.23, Jul-Dec, p.93-138. 2005.

Caulfield, T. Biotechnology and the popular press: hype and the selling of science. Trends in Biotechnology, v.22, n.7, p.337-339. 2004.

Cha, A. E. A struggling science experiment: states closely watch California's stem cell research initiative. Washington Post, Feb 13, p.A1, A18. 2005.

Chardin, P. T. D. The Phenomenon of Man Harper Perennial. 1976. 320 p.

Chauí, M. Convite à Filosofia. São Paulo: Editora Ática. 2003. 426 p.

Check, E. Stem-cell 'heroes' celebrate a series of breakthroughs. Nature, v.436, n.7047, Jul 7, p.9. 2005.

Cheng, L., R. Z. Qiu, *et al.* Ethics: China already has clear stem-cell guidelines. Nature, v.440, n.7087, Apr 20, p.992. 2006.

Chertkov, I. L. [Does the hematopoietic stem cell exist?]. Mol Biol (Mosk), v.18, n.3, p.563-73. 1984.

Chneiweiss, H. [Finally French human embryonic stem cells get their launch]. Med Sci (Paris), v.22, n.3, Mar, p.333-4. 2006.

Cibelli, J. B., A. A. Kiessling, *et al.* Somatic Cell Nuclear Transfer in Humans: Pronuclear and Early Embryonic Development. The Journal of Regenerative Medicine, v.2, n.5, p.25-31. 2001.

Clotet, J. Bioética: Uma aproximação. Porto Alegre: EDIPUCRS. 2003. 246 p.

Coelho, S. Entrevista a Antônio Sergio Torloni. SECOM - UnB 2007. Acesso em 10/10/2007.

Collins, P. A., J. Abelson, *et al.* Are we expecting too much from print media? An analysis of newspaper coverage of the 2002 Canadian healthcare reform debate. Social Science & Medicine, v.63, n.1, p.89-102. 2006.

Collucci, C. Total de embriões é um décimo do previsto Brasília: Agência CT 2005. Acesso em 10/10/2007.

- Costa, S., V. Garrafa, *et al.* Iniciação à Bioética. Brasília: Conselho Federal de Medicina. 1998
- Cournot, A. A. Essai. v.IX, n.129. *Fac-símile*.1851.
- Cowley, C. The dangers of medical ethics. J Med Ethics, v.31, n.12, Dec, p.739-42. 2005.
- Cruz, M. R. e E. S. Trindade. Bioética de Intervenção - Uma proposta epistemológica e uma necessidade para sociedades com grupos sociais vulneráveis. Revista Brasileira de Bioética, v.2, n.4, p.483-500. 2006.
- Csillag, C. Brazil approves research with embryo stem cells. Lancet Oncol, v.6, n.4, Apr, p.200. 2005.
- Dalton, R. California prepares to roll out stem-cell funding. Nature, v.437, n.7060, Oct 6, p.800-1. 2005.
- Dennis, C. Australia considers changing laws to allow therapeutic cloning. Nat Med, v.12, n.2, Feb, p.156. 2006.
- Dexter, T. M. e L. G. Lajtha. Proliferation of haemopoietic stem cells in vitro. Br J Haematol, v.28, n.4, p.535-30. 1974.
- Dias, H. P. [Bioethics. Implications for medical practice and deontologic and legal standards, in Brazil]. Bol Oficina Sanit Panam, v.108, n.5-6, May-Jun, p.512-23. 1990a.
- _____. Bioethics: implications for medical practice and deontologic and legal standards in Brazil. Bull Pan Am Health Organ, v.24, n.4, p.491-503. 1990b.
- Diniz, D., D. B. Guilhem, *et al.* Bioethics in Brazil. Bioethics, v.13, n.3/4, p.244-248. 1999.
- Dohmann, H. F. R. Pesquisa Básica na Terapia Celular - Luxo ou Necessidade? Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v.83, n.4, p.275-277. 2004.
- Donovan, P. J. e J. Gearhart. The end of the beginning for pluripotent stem cells. Nature, v.414, n.6859, Nov 1, p.92-7. 2001.
- Durand, G. Introdução Geral à Bioética. São Paulo: Edições Loyola. 2003
- Eberl, J. T. The beginning of personhood: a Thomistic biological analysis. Bioethics, v.14, n.2, Apr, p.134-57. 2000.
- Eco, U. Cinco Escritos Morais. Rio de Janeiro: Record. 2001. 128 p.
- Engelhardt, H. T. Os fundamentos da bioética. São Paulo: Loyola. 1996
- Evans, T. S., A. P. Cipriano, *et al.* Reticulo-endotheliosis or stem-cell leukemia; a case report. Conn Med, v.13, n.12, Dec, p.1128-33, illust. 1949.

- Fargot-Largeault, A. Embriões, células-tronco e terapias celulares: questões filosóficas e antropológicas. Estudos Avançados, v.51, n.Maio-agosto, p.227-254. 2004.
- Fernández, R. Multiculturalismo Intelectual Revista USP, n.42, p.84-95. 1999.
- Fitzgerald, K. Check the Score: Adult Stem Cells vs. Embryonic Stem Cells: The Coalition of Americans for Reseach Ethics. 2007. Acesso em 10/10/2007.
- Freed, C. R. Will Embryonic Stem Cells be a Useful Source of Dopamine Neurons for Transplant into Patients with Parkinson's Disease? Proceedings of the National Academy of Sciences, v.99, p.1755-1757. 2002.
- Freitas, C. B. D. e W. S. Hossne. Pesquisa em seres humanos. In: S. I. F. Costa, V. Garraf, *et al* (Ed.). Iniciação à Bioética. Brasília: Conselho Federal de Medicina, 1998. Pesquisa em seres humanos, p.193-204
- Gabriel, M. L. e S. Fogel. Great Experiments in Biology. Englewood Cliffs: Prentice-Hall. 1955. 319 p.
- Gallian, D. M. C. Por detrás do último ato da ciência-espetáculo: as células-tronco embrionárias. Estudos Avançados, v.19, n.55. 2005.
- Garrafa, V. Introdução à bioética. Série Bioética - CEAM. 1997.
- _____. Bioética e ciência: até onde avançar sem agredir. In: S. G. Costa, V; Oselka, G (Ed.). Iniciação à Bioética. Brasília: Conselho Federal de Medicina, 1998. Bioética e ciência: até onde avançar sem agredir, p.320
- _____. Transgênicos, ética e controle social. O Mundo da Saúde, v.23, n.5, p.286-289. 1999.
- _____. Radiografia bioética de um país - Brasil. Acta Bioethica, v.VI, n.1, p.171-175. 2000.
- _____. De Uma “Bioética de Princípios” a uma “Bioética Interventiva” – Crítica e Socialmente Comprometida. Seminários Temáticos Permanentes - ANVISA 2005.
- _____. Multi-inter-transdisciplinaridade, complexidade e totalidade concreta em bioética. In: V. Garrafa, M. Kottow, *et al* (Ed.). Bases Conceituais da Bioética - enfoque latino-americano. São Paulo: Editora Gaia, 2006. Multi-inter-transdisciplinaridade, complexidade e totalidade concreta em bioética, p.73-86
- Garrafa, V. e L. Pessini. Bioética: poder e injustiça. São Paulo: Editora Loyola. 2003. 522 p.
- Garrafa, V. e D. Porto. Bioethics, power and injustice: for an ethics of intervention. J Int Bioethique, v.14, n.1-2, Mar-Jun, p.25-40, 215-6. 2003.
- Garrafa, V. e M. Prado. Saúde pública, justiça & mercado - um olhar bioético sobre interesses inconciliáveis. The Magazine of The Pan American Health Organization, v.7, n.1. 2002.

- Genthe, P. Temas em destaque: Células-tronco. Rio de Janeiro 2006.
- Germain, L., D. Larouche, *et al.* [Canadian founders of haematopoietic stem cell research receive the Lasker Award]. Med Sci (Paris), v.22, n.2, Feb, p.212-3. 2006.
- Gibbs, W. W. The California gambit. The Golden State has launched a 3bn dollar wager on stem cell science. Sci Am, v.293, n.1, Jul, p.A24-7. 2005.
- Gil, A.C. Métodos e Técnicas de Pesquisa Social. São Paulo: Editora Atlas. 1999.208p.
- Gilbert, S. F. Developmental Biology. Sunderland: Sinauer. 2006. 750 p.
- Gillon, R. Utilitarianism. Br Med J (Clin Res Ed), v.290, n.6479, May 11, p.1411-3. 1985.
- Gonzalez-Crussi, F. Nascer e outras dificuldades. São Paulo: Códex. 2005. 220 p.
- Gottweis, H. e B. Prainsack. 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.
- Green, R. M. Benefiting from 'evil': an incipient moral problem in human stem cell research. Bioethics, v.16, n.6, Nov, p.544-56. 2002.
- Gruen, L. e L. Grabel. Concise review: scientific and ethical roadblocks to human embryonic stem cell therapy. Stem Cells, v.24, n.10, Oct, p.2162-9. 2006.
- Gurtner, G. C., M. J. Callaghan, *et al.* Progress and Potential for Regenerative Medicine. Annual Review of Medicine, v.58, n.1, p.299-312. 2007.
- Haag, C. Natureza Atormentada. Revista Pesquisa FAPESP, n.114. 2005.
- Habermas, J. O futuro da natureza humana. Rio de Janeiro: Editora Martins Fontes. 2004
- Health workers' choice debated: proposals back right not to treat. Washington Post, Jan 30, p.A1, A9. 2006.
- Heidegger, M. Überwindung der metaphisik. In: (Ed.). Vortrage und Aufsätze: Neske, 1954. Überwindung der metaphisik
- _____. Qu'appelle-t-on penser? Parin: PUF. 1999. 272 p.
- Henon, P. R. Human embryonic or adult stem cells: an overview on ethics and perspectives for tissue engineering. Adv Exp Med Biol, v.534, p.27-45. 2003.
- Holden, C. Stem cells. California's bold \$3 billion initiative hits the ground running. Science, v.307, n.5707, Jan 14, p.195. 2005.

_____. Scientific misconduct. Former Hwang colleague faked monkey data, U.S. says. Science, v.315, n.5810, Jan 19, p.317. 2007.

Holm, T., L. Jackson-Grusby, *et al.* Global loss of imprinting leads to widespread tumorigenesis in adult mice. Cancer Cell, v.8, n.4, p.275-285. 2005.

Horner, J. e J. L. Miehl. The deontological decision-making model as a bioethical tool. Aorn J, v.54, n.2, Aug, p.208-9, 212-4, 216-8. 1991.

Hottois, G. O paradigma bioético - Uma ética para a tecnociência. Lisboa: Edições Salamandra. 1990. 166 p.

Hurlbut, W. e R. Doerflinger. Can a morally acceptable way be found to obtain embryonic stem cells? Origins, v.34, n.27, Dec 16, p.429-33. 2004.

Hwang, W. S., S. I. Roh, *et al.* Patient-Specific Embryonic Stem Cells Derived from Human SCNT Blastocysts. Science, v.308, n.5729, 6/17, p.1777-1783. 2005.

Hwang, W. S., Y. J. Ryu, *et al.* Evidence of a Pluripotent Human Embryonic Stem Cell Line Derived from a Cloned Blastocyst. Science, v.303, n.5664, 3/12, p.1669-1674. 2004.

Hyslop, L. A., L. Armstrong, *et al.* Human embryonic stem cells: biology and clinical implications. Expert Reviews in Molecular Medicine, n.19, p.1-21. 2005.

Illmensee, K. e B. Mintz. Totipotency and Normal Differentiation of Single Teratocarcinoma Cells Cloned by Injection into Blastocysts. PNAS, v.73, n.2, February 1, 1976, p.549-553. 1976.

INCA. Banco de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário (BSCUP) 2007. Acesso em 10/10/2007.

INCL. EMRTCC. Rio de Janeiro. 2006. Acesso em 10/10/2007.

Inoue, K. Perspectives on regenerative therapy. Nippon Geka Gakkai Zasshi, v.102, n.3, Mar, p.282-7. 2001a.

_____. [Perspectives on regenerative therapy]. Nippon Geka Gakkai Zasshi, v.102, n.3, Mar, p.282-7. 2001b.

Jahnukainen, K., J. Ehmcke, *et al.* Clinical potential and putative risks of fertility preservation in children utilizing gonadal tissue or germline stem cells. Pediatr Res, v.59, n.4 Pt 2, Apr, p.40R-7R. 2006.

Jiang, Y., B. N. Jahagirdar, *et al.* Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. Nature, v.418, n.6893, Jul 4, p.41-9. 2002.

Jonas, H. O Princípio da Responsabilidade. Rio de Janeiro: Editora PUC-Rio. 2006. 354 p.

- Jose, L. M. Células-tronco humana: aspectos científicos. In: J. L. Martinez (Ed.). Células-tronco humanas: aspectos científicos, éticos e jurídicos. São Paulo: Edições Loyola, 2005. Células-tronco humana: aspectos científicos
- Junges, J. R. Bioética – Perspectivas e Desafios. Porto Alegre: Editora UNISINOS. 1999. 322 p.
- Júnior, H. F. CTNBIO e CONEP – Comissões Nacionais e Bioética no Estado Brasileiro. Monografia de Especialização. Cátedra UNESCO de Bioética da Universidade de Brasília, Universidade de Brasília, Brasília, 1998.
- Kant, I. Fundamentação Metafísica dos Costumes. Lisboa: Edições 70. 1995. 120 p. (Textos Filosóficos 7)
- Kennedy, D. Editorial Retraction. Science, v.311, n.5759, 1/20, p.335b. 2006.
- Kiatpongsan, S. e K. Pruksananonda. International trends in bioethics for embryonic stem cell research. J Med Assoc Thai, v.89, n.9, Sep, p.1542-4. 2006.
- Kierkegaard, S. Le concept d'angoisse. Paris: Gallimard. 1990
- Kirschstein, R. e L. Skiboll. Stem Cells: Scientific Progress and Future Research Directions. National Institutes of Health. 2001
- Kitzinger, J. e C. Williams. Forecasting science futures: Legitimising hope and calming fears in the embryo stem cell debate. Social Science & Medicine, v.61, n.3, p.731-740. 2005.
- Klimanskaya, I., Y. Chung, *et al.* Human embryonic stem cell lines derived from single blastomeres. Nature, v.444, n.7118, p.481-485. 2006.
- Knight, J. Schwarzenegger endorses stem-cell push. Nature, v.431, n.7011, Oct 21, p.888. 2004.
- Kolata, G. More Babies Being Born to Be Donors of Tissue. New York Times 1991.
- Kottow, M. Comentários sobre bioética, vulnerabilidade e proteção. In: V. Garrafa e L. Pessini (Ed.). Bioética: poder e injustiça São Paulo: Loyola, 2000. Comentários sobre bioética, vulnerabilidade e proteção
- _____. Bioética prescritiva. A falácia naturalista. O conceito de princípios na bioética. In: V. Garrafa, M. Kottow, *et al* (Ed.). Bases Conceituais da Bioética: enfoque latino-americano. São Paulo: Gaia, 2006. Bioética prescritiva. A falácia naturalista. O conceito de princípios na bioética, p.25-45
- Kuhn, T. Estrutura das Revoluções Científicas. Rio de Janeiro: Perspectiva. 2003
- Kuhn, V. Special Issue: Stem Cells. The American Journal of Bioethics. 2 2002.
- Kuhse, H. e P. Singer. A Companion to Bioethics. Oxford: Blackwell Companions to Philosophy. 2001

Kumar, V., A. K. Abbas, *et al.* Robbins e Cotran - Patologia - Bases Patológicas das Doenças. Rio de Janeiro: Elsevier. 2005. 1504 p.

Lajtha, L. G. The culture of bone-marrow cells in vitro. Br Med Bull, v.15, n.1, January 1, 1959, p.47-49. 1959.

_____. Haemopoietic stem cells: concept and definitions. Blood Cells, v.5, n.3, p.447-55. 1979a.

_____. Stem cell concepts. Nouv Rev Fr Hematol., v.21, n.1, p.59-65. 1979b.

_____. Stem cell concepts. Differentiation, v.14, n.1-2, p.23-34. 1979c.

_____. Tissues and stem cells. Biomed Pharmacother., v.36, n.5, p.231-3. 1982.

Lancet. The cell surface and growth control. Lancet, v.2, n.7686, Dec 19, p.1294-5. 1970.

_____. Stem cells in neoplasia. Lancet, v.1, n.8640, Apr 1, p.701-2. 1989.

Lanza, R. P., J. B. Cibelli, *et al.* Human therapeutic cloning. Nat Med, v.5, n.9, Sep, p.975-7. 1999.

Lanzendorf, S. E., C. A. Boyd, *et al.* Use of human gametes obtained from anonymous donors for the production of human embryonic stem cell lines. Fertil Steril, v.76, n.1, Jul, p.132-7. 2001.

Latour, B. Ciência em acção. São Paulo: UNESP. 1987

Leite, M. Stem cell research in Brazil: a difficult launch. Cell, v.124, n.6, Mar 24, p.1107-9. 2006.

Leopold, A. A Sand County Almanac: Oxford University Press. 1968. 286 p.

Lerner, K. L. e B. W. Lerner. The Gale Encyclopedia of Science. New York: Thomson Gale. 2004

Levinas, E. Entre nós - Ensaio sobre a alteridade. São Paulo: Editora Vozes. 2005. 302 p.

Lippman, A. e S. A. Newman. The ethics of deriving gametes from ES cells. Science, v.307, n.5709, Jan 28, p.515-7; author reply 515-7. 2005.

Loeffler, M., T. Bratke, *et al.* Clonality and life cycles of intestinal crypts explained by a state dependent stochastic model of epithelial stem cell organization. J Theor Biol, v.186, n.1, May 7, p.41-54. 1997.

Loeffler, M., P. Herkenrath, *et al.* The kinetics of hematopoietic stem cells during and after hypoxia. A model analysis. Blut, v.49, n.6, p.427-39. 1984.

- Lorenzi, T. F. Atlas de Hematologia: clínica hematológica ilustrada. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2006. 662 p.
- Macklin, R. Bioética, vulnerabilidade e proteção. In: V. Garrafa e L. Pessini (Ed.). Bioética: poder e injustiça. São Paulo: Loyola, 2000. Bioética, vulnerabilidade e proteção, p.59-70
- Marshak, D. R., R. L. Gardner, *et al.* Stem Cell Biology. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2001. 550 p.
- Martin, G. R. Teratocarcinomas and mammalian embryogenesis. Science, v.209, n.4458, Aug 15, p.768-76. 1980.
- Martinez, J. L. Células-tronco humanas - aspectos científicos éticos e jurídicos. São Paulo: Edições Loyola. 2003
- Martino, H. F., P. S. Oliveira, *et al.* Terapia celular na cardiomiopatia dilatada. Arq Bras Cardiol, v.<http://www.arquivosonline.com.br/2006/>. 2006.
- Martins-Costa, J., M. S. Fernandes, *et al.* Lei de Biossegurança Medusa legislativa? 2005.
- Marx, J. Mutant Stem Cells May Seed Cancer. Science, v.301, p.1308-1310. 2003.
- Marx, K. Marx. Rio de Janeiro: Editora Nova Cultural. 2005 (Os Pensadores)
- Matos, O. C. F. A Escola de Frankfurt: luzes e sombras do Iluminismo: Editora Moderna. 2003. 130 p.
- Maturana, H. Cognição, ciência e vida cotidiana. Belo Horizonte: Editora UFMG. 2006
- Mayr, E. O Desenvolvimento do Pensamento Biológico. Brasília: Editora UnB. 1998. 1107 p.
- Mazzarello, P. A unifying concept: the history of cell theory. Nature Cell Biology, v.1, n.1, p.E13-5. 1999.
- Mbalaviele, G., N. Jaiswal, *et al.* Human mesenchymal stem cells promote human osteoclast differentiation from CD34+ bone marrow hematopoietic progenitors. Endocrinology, v.140, n.8, Aug, p.3736-43. 1999.
- Mendonça, C. E. A. X., C. R. Ferreira, *et al.* O uso autólogo e alogênico de células do cordão umbilical e suas implicações bioéticas. In: V. Garrafa e J. Cordón (Ed.). Pesquisas em Bioética no Brasil de Hoje. São Paulo: Editora Gaia, 2005. O uso autólogo e alogênico de células do cordão umbilical e suas implicações bioéticas
- Mezey, E. Commentary: on bone marrow stem cells and openmindedness. Stem Cells Dev, v.13, n.1, Feb, p.147-52. 2004.

Mezey, E., K. J. Chandross, *et al.* Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow. Science, v.290, n.5497, Dec 1, p.1779-82. 2000.

Mintz, B. e K. Illmensee. Normal Genetically Mosaic Mice Produced from Malignant Teratocarcinoma Cells. PNAS, v.72, n.9, September 1, 1975, p.3585-3589. 1975.

Mironov, V., R. P. Visconti, *et al.* What is regenerative medicine? Emergence of applied stem cell and developmental biology. Expert Opin Biol Ther, v.4, n.6, Jun, p.773-81. 2004.

Miser, W. F. Finding Truth from the Medical Literature: How to Critically Evaluate an Article. Primary Care: Clinics in Office Practice, v.33, n.4, p.839-862. 2006.

Mitchell, R. N., V. Kumar, *et al.* Robbins e Cotran - Fundamentos de Patologia. Rio de Janeiro: Elsevier. 2006

Montanari, A. [Evolution of the plasmacellular stem and possibility of detachment of plasma cells from protoplasmatic lobes.]. Boll Soc Ital Biol Sper, v.29, n.2, Feb, p.167-70. 1953.

Morin, E. Ciência com Consciência. Rio de Janeiro: Bertrand Brasil. 2005a. 350 p.

_____. O Método 1: A Natureza da Natureza. Porto Alegre: Editora Sulina. 2005b

_____. O Método 2: A Vida da Vida. Porto Alegre: Editora Sulina. 2005c

_____. O Método 3: O Conhecimento do Conhecimento. Porto Alegre: Editora Sulina. 2005d

_____. O Método 6: Ética. Porto Alegre: Editora Sulina. 2005e

Morin, E. e J.-L. L. Moigne. A Inteligência da Complexidade. São Paulo: Peirópolis. 2000. 263 p.

Munsie, M. J., A. E. Michalska, *et al.* Isolation of pluripotent embryonic stem cells from reprogrammed adult mouse somatic cell nuclei. Curr Biol, v.10, n.16, Aug 24, p.989-92. 2000.

Muscati, S. A. Defining a new ethical standard for human in vitro embryos in the context of stem cell research. Duke Law Technol Rev, Dec 10, p.E1. 2002.

Naess, A., P. I. Haukeland, *et al.* Life's Philosophy: Reason and Feeling in a Deeper World: University of Georgia Press 2002. 216 p.

Nature. California dreaming. Nature, v.431, n.7010, Oct 14, p.723. 2004.

_____. Characterization of human embryonic stem cell lines by the International Stem Cell Initiative. Nat Biotech, v.25, n.7, p.803-816. 2007.

Nau, J. Y. [Human embryonic stem cells and the European Union]. Rev Med Suisse, v.2, n.72, Jun 28, p.1714. 2006.

Nejm. WEEKLY clinicopathological exercise: malignant lymphoma, stem-cell type, of mesenteric lymph nodes. N Engl J Med, v.247, n.6, Aug 7, p.217-20. 1952.

Nelson, L. Biosafety law brings stem-cell research to Brazil. Nature, v.434, n.7030, Mar 10, p.128. 2005.

Neri, D. A bioética em laboratório: células-tronco, clonagem e saúde humana. São Paulo: Editora Loyola. 2004. 192 p.

Newson, A. J. e A. C. Smajdor. Artificial gametes: new paths to parenthood? J Med Ethics, v.31, n.3, Mar, p.184-6. 2005.

Nih. NIH Revitalization Act of 1993, 1993. Acesso em 01/10/2007.

_____. Human Pluripotent Stem Cell Research Guidelines. 2001. Acesso em 15/12/2006.

_____. Stem Cell Information. N. I. O. Health: NIH. 2006. Acesso em 15/12/2006.

_____. What are clinical trial phases? Bethesda: National Institutes of Health. 2007 Acesso em 10/11/2007.

NKGZ. [Stem cells]. Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi, v.37, n.4, Aug, p.435-41. 1974.

Nose, Y. e H. Okubo. Artificial organs versus regenerative medicine: is it true? Artif Organs, v.27, n.9, Sep, p.765-71. 2003.

Novaes, A. Cenários. In: A. Novaes (Ed.). Ética. São Paulo: Companhia das Letras, 2002. Cenários

Nurse, P. The great ideas of biology. Clinical Medicine, v.3, n.6, p.560-8. 2003.

Ogawa, M., T. Suda, *et al.* Differentiation and proliferative kinetics of hemopoietic stem cells in culture. Prog Clin Biol Res, v.148, p.35-43. 1984.

Oliveira, A. A. S., K. C. Villapouca, *et al.* Perspectivas epistemológicas da bioética brasileira a partir da teoria de Thomas Kuhn. In: V. Garrafa e J. Cordon (Ed.). Pesquisas em Bioética no Brasil de Hoje. São Paulo: Editora Gaia, 2005. Perspectivas epistemológicas da bioética brasileira a partir da teoria de Thomas Kuhn

Oliveira, R. A. G. e A. P. Neto. Anemias e Leucemias. São Paulo: Editora Roca. 2004

Onodera, K., H. Sakata, *et al.* Artificial liver support at present and in the future. J Artif Organs, v.9, n.1, p.17-28. 2006.

Orlic, D., J. Kajstura, *et al.* Bone marrow stem cells regenerate infarcted myocardium. Pediatr Transplant, v.7 Suppl 3, p.86-8. 2003.

_____. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. Nature, v.410, n.6829, Apr 5, p.701-5. 2001.

Palm, K., T. Salin-Nordstrom, *et al.* Fetal and adult human CNS stem cells have similar molecular characteristics and developmental potential. Brain Res Mol Brain Res, v.78, n.1-2, May 31, p.192-5. 2000.

Pasotti, J. e N. Stafford. It's legal: Italian researchers defend their work with embryonic stem cells. Nature, v.442, n.7100, Jul 20, p.229. 2006.

Paulesu, L., F. Ietta, *et al.* Feto-maternal biology and ethics of human society. Reprod Biol Endocrinol, v.3, p.55. 2005.

Pellegrino, E. President's Council on Bioethics. 2007 2007.

Peres, C. M. e R. Curi. Como cultivar células. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2005. 286 p.

Perrenuod, P. Enseigner: agir dans l'urgence, decider dans l'incertitude. Savoirs et competences dans un metier complexe. Paris: ESSE. 1996

Petit-Zeman, S. Regenerative medicine. Nat Biotechnol, v.19, n.3, Mar, p.201-6. 2001.

Philpott, S. Semantic Cell Transplantation - Can ethical issues in stem cell research be avoided? The American Journal of Bioethics. 5 2005.

Pittenger, M. F., A. M. Mackay, *et al.* Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science, v.284, n.5411, Apr 2, p.143-7. 1999.

Pontes, C. A. A. e F. R. Schramm. Bioética da proteção e papel do Estado: problemas morais no acesso desigual à água potável. Cadernos de Saúde Pública, v.20, n.5, p.1319-1327. 2004.

Popper, K. R. A Lógica da Pesquisa Científica. São Paulo: Cultrix. 2000. 568 p.

Potten, C. S. e L. G. Lajtha. Stem cells versus stem lines. Annals of the New York Academy of Sciences, v.397, n.1, p.49-61. 1982.

Potten, C. S. e M. Loeffler. Stem cells: attributes, cycles, spirals, pitfalls and uncertainties. Lessons for and from the crypt. Development, v.110, n.4, Dec, p.1001-20. 1990.

Potter, V. R. Bioethics: Bridge to the Future. Englewood Cliffs: Prentice-Hall. 1971. 208 p.

_____. Global Bioethics. Michigan: Michigan State University Press. 1988

Prado, M. Panorama da Bioética no Brasil: Um estudo sobre a reflexão bioética desenvolvida no país. Tese de Doutorado. Departamento de Saúde Coletiva, Universidade de Brasília, Brasília, 2002.

Prigogine, I. From being to become: time and complexity in physical sciences. São Paulo: W.H. Freeman. 1980. 145 p.

_____. O fim das certezas: tempo, caos e as leis da natureza. São Paulo: UNESP. 1996. 200 p.

Rachels, J. Ethical theory and bioethics. In: H. Kuhse e P. Singer (Ed.). A Companion to Bioethics. Oxford: Blackwell Publishing, v.15, 2001. Ethical theory and bioethics

Racine, E., I. Gareau, *et al.* Hyped biomedical science or uncritical reporting? Press coverage of genomics (1992-2001) in Quebec. Social Science & Medicine, v.62, n.5, p.1278-1290. 2006.

Ramos, D. L. D. P. A vida e a dignidade da pessoa humana antes do nascimento 2006.

Ramos, M. C. Clonagem humana e ética: o caso Clonaid-Raelianos. Scientiae Studia, v.1, n.1, p.93-99. 2003.

Renaud, M. Emerging problems in clinical practice. Ethics and deontology. Rev Port Cardiol, v.22, n.7-8, Jul-Aug, p.951-4. 2003.

Reubinoff, B. E., M. F. Pera, *et al.* Embryonic stem cell lines from human blastocysts: somatic differentiation in vitro. Nat Biotechnol, v.18, n.4, Apr, p.399-404. 2000.

Revel, M. Human reproductive cloning, embryo stem cells and germline gene intervention: an Israeli perspective. Med Law, v.22, n.4, p.701-32. 2003.

Rosa, D. S. Resenhas - Bioética: riscos e proteção. Cadernos de Saúde Pública, v.22, n.10, p.2253-2259. 2006.

Ross, R. T. e C. B. Schoemperlen. The effect of aminopterin and partial exsanguination transfusion on a case of acute stem cell leukemia; a case report and review of the literature on these two procedures. Ann Intern Med, v.32, n.1, Jan, p.123-8. 1950.

Sacks, J. Para curar um mundo fraturado - A ética da responsabilidade. São Paulo: Editora Sefer. 2007. 370 p.

Sagan, A. e P. Singer. The moral status of stem cells. Metaphilosophy, v.38, n.2-3, p.264-284. 2007.

Sakaguchi, T., M. Nishimoto, *et al.* Putative "stemness" gene jam-B is not required for maintenance of stem cell state in embryonic, neural, or hematopoietic stem cells. Mol Cell Biol, v.26, n.17, Sep, p.6557-70. 2006.

Santos, B. S. Um Discurso sobre as Ciências. Porto: Ed. Afrontamento. 1987

_____. Introdução. In: B. S. Santos (Ed.). Conhecimento Prudente para uma Vida Decente. São Paulo: Cortez Editora, 2004. Introdução

Sartre, J.-P. L'êtr e le néant: essai d'ontologie phénoménologique: Gallimard. 2001

Saúde, M. D. Estudo Multicêntrico Randomizado de Terapia Celular em Cardiopatias: <http://terapiacelular.hcl.gov.br/protocolos/cardiomiopias.php> 2007. Acesso em 10/11/2007.

Savulescu, J. Embryo research: are there any lessons from natural reproduction? Camb Q Healthc Ethics, v.13, n.1, Winter, p.68-75. 2004.

Scheidweiler, C. M. L. Utilização de células-tronco embrionárias para fins terapêuticos: uma análise crítica à luz dos limites impostos pela Lei n.o. 11.105/2005. Departamento de Direito, PUC, Curitiba, 2005. 131 p.

Schenker, J. G. Assisted reproductive practice: religious perspectives. Reprod Biomed Online, v.10, n.3, Mar, p.310-9. 2005.

Schott, M. Medical research on humans: regulation in Switzerland, the European Union, and the United States. Food Drug Law J, v.60, n.1, p.45-77. 2005.

Schramm, F. R. Bioética e Biossegurança In: S. G. Costa, V; Oselka, G (Ed.). Iniciação à Bioética. Brasília: Conselho Federal de Medicina, 1998. Bioética e Biossegurança p.217-230

Schramm, F. R. e M. Kottow. Principios bioéticos en salud pública: limitaciones y propuestas. Cadernos de Saúde Pública, v.17, p.946-56. 2001.

Schramm, F. R., S. Rego, *et al.* Bioética: Risco e Proteção. Rio de Janeiro: Editora UFRJ/Editora Fiocruz. 2005. 256 p.

Schultz, R. C. Ethical principles and theories. AWHONNS Clin Issues Perinat Womens Health Nurs, v.4, n.4, p.517-25. 1993.

SciAm. Células-tronco. Scientific American. 4 2006.

Sell, S. Stem Cells - Handbook. Totowa: Humana Press. 2004. 526 p.

_____. Potential gene therapy strategies for cancer stem cells. Curr Gene Ther, v.6, n.5, Oct, p.579-91. 2006.

Sfez, L. A Saúde Perfeita - Crítica de uma Nova Utopia. São Paulo: Edições Loyola. 1996. 410 p.

Shamblott, M. J., J. Axelman, *et al.* Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells. Proc Natl Acad Sci U S A, v.95, n.23, Nov 10, p.13726-31. 1998.

Shostak, S. Becoming immortal: combining cloning and stem-cell therapy. Albany: State University of New York Press. 2002. 312 p.

_____. The evolution of death: why we are living longer. Albany: State University of New York Press. 2006a. 248 p.

_____. (Re)defining stem cells. Bioessays, v.28, n.3, Mar, p.301-8. 2006b.

Shreeve, J. The other stem-cell debate: to test the potential curative powers of human embryonic stem cells, biologists want to inject them into lab animals. Creating such chimeras makes perfect sense, to a point: a sheep with a human liver? O.K. A mouse brain made up of human cells? Maybe. But a chimp that sobs? N Y Times Mag, Apr 10, p.42-7. 2005.

Silva, R. N. D., C. R. Bandeira, *et al.* Posicionamento de casais quanto a destinação de pré-embriões mantidos sob criopreservação. Cadernos do CEAM, v.5, n.18. 2005.

Singec, I., R. Jandial, *et al.* The Leading Edge of Stem Cell Therapeutics. Annual Review of Medicine, v.58, n.1, p.313-328. 2007.

_____. The leading edge of stem cell therapeutics. Annu Rev Med, v.58, p.313-28. 2007.

Skyler, J. S. Cellular Therapy for Type 1 Diabetes. Has the Time Come? JAMA, v.297, n.14. 2007.

Snow, C. P. As Duas Culturas. Lisboa: Editora Presença. 1996

Snyder, E. Y., L. M. Hinman, *et al.* Can science resolve the ethical impasse in stem cell research? Nat Biotechnol, v.24, n.4, Apr, p.397-400. 2006.

Snyder, E. Y. e J. F. Loring. Beyond fraud--stem-cell research continues. N Engl J Med, v.354, n.4, Jan 26, p.321-4. 2006.

Spradling, A., D. Drummond-Barbosa, *et al.* Stem cells find their niche. Nature, v.414, n.6859, Nov 1, p.98-104. 2001.

Stevens, L. C. Experimental production of testicular teratomas in mice. Proc. Natl. Acad. Sci., v.52, p.654-661. 1964.

_____. The development of teratomas from intratesticular grafts of tubal mouse eggs. J. Embryol. Exp. Morph., v.20, p.329-341. 1968.

_____. The development of transplantable teratocarcinomas from intratesticular grafts of pre- and post-implantation mouse embryos. Dev. Biol., v.21, p.364-382. 1970.

Stevens, L. C. e C. C. Little. Spontaneous testicular teratomas in an inbred strain of mice. Proc. Natl. Acad. Sci., v.40, p.1080-1087. 1954.

Stocum, D. L. Regenerative biology and medicine. J Musculoskelet Neuronal Interact, v.2, n.3, Mar, p.270-3. 2002.

Stojkovic, M., P. Stojkovic, *et al.* Derivation of a human blastocyst after heterologous nuclear transfer to donated oocytes. Reproductive biomedicine online, v.11, n.2, p.226-31. 2005.

Stoltz, J. F., D. Bensoussan, *et al.* Cell and tissue engineering and clinical applications: an overview. Biomed Mater Eng, v.16, n.4 Suppl, p.S3-S18. 2006.

- Streiffer, R. At the edge of humanity: human stem cells, chimeras, and moral status. Kennedy Inst Ethics J, v.15, n.4, Dec, p.347-70. 2005.
- Sulston, J. E., E. Schierenberg, *et al.* The embryonic cell lineage of the nematode *Caenorhabditis elegans*. Dev. Biol., v.100, p.64-119. 1983.
- Takala, T. Utilitarianism shot down by its own men? Camb Q Healthc Ethics, v.12, n.4, Fall, p.447-54. 2003.
- Takeuchi, C. A. e U. Tannuri. [The controversy of the use of Stem Cells with therapeutical ends]. Rev Assoc Med Bras, v.52, n.2, Mar-Apr, p.63. 2006.
- Tartarini, G. [A case of stem-cell sarcoma of the reticular connective tissue of the endometrium.]. Arch De Vecchi Anat Patol, v.24, n.2, Jun, p.789-805. 1956.
- Taylor, R. M., J. P. Lee, *et al.* Intrinsic resistance of neural stem cells to toxic metabolites may make them well suited for cell non-autonomous disorders: evidence from a mouse model of Krabbe leukodystrophy. J Neurochem, v.97, n.6, Jun, p.1585-99. 2006.
- Terada, N., T. Hamazaki, *et al.* Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion. Nature, v.416, n.6880, p.542-545. 2002.
- Testa, G. e J. Harris. Genetics. Ethical aspects of ES cell-derived gametes. Science, v.305, n.5691, Sep 17, p.1719. 2004.
- _____. Ethics and synthetic gametes. Bioethics, v.19, n.2, Apr, p.146-66. 2005.
- Theise, N. The stem cell niche and tissue biology. Stem Cell Reviews, v.2, n.3, p.169-170. 2006.
- Theorides, J. Historia da Biologia. Lisboa: Edições 70. 2000. 112 p.
- Thomson, J. A., J. Itskovitz-Eldor, *et al.* Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts. Science, v.282, n.5391, November 6, 1998, p.1145-1147. 1998.
- Thomson, J. A., J. Kalishman, *et al.* Isolation of a primate embryonic stem cell line. Proc Natl Acad Sci U S A, v.92, n.17, Aug 15, p.7844-8. 1995.
- Till, J. E. e E. A. McCulloch. Hemopoietic stem cell differentiation. Biochim Biophys Acta, v.605, n.4, p.431-59. 1980.
- Tsonis, P. A. Regenerative biology: the emerging field of tissue repair and restoration. Differentiation, v.70, n.8, Oct, p.397-409. 2002.
- Tunes, S. Os clones estão entre nós. Estamos preparados? PESQUISA FAPESP. Número 73, 2002.
- Tura, B. R., H. F. Martino, *et al.* Multicenter randomized trial of cell therapy in cardiopathies – MiHeart Study. Trials, v.8, n.2. 2007.

- UK. Britain Human Fertilisation Act: UK 1990. Acesso em 01/07/2007.
- UN. Ad Hoc Committee on an International Convention Against the Reproductive Cloning of Human Beings: UN.2001. Acesso em 10/12/2006.
- UNESCO. Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos. U. D. Brasília: Cátedra UNESCO de Bioética 2005.
- Vacanti, M. P., A. Roy, *et al.* Identification and initial characterization of spore-like cells in adult mammals. J Cell Biochem, v.80, n.3, p.455-60. 2001.
- Valk-Lingbeek, M. E., S. W. Bruggeman, *et al.* Stem Cells and Cancer: The Polycomb Connection. Cell, v.118, p.409-418. 2004.
- Valls, A. L. M. Da Ética à Bioética. Petrópolis: Editora Vozes. 2004
- Van Beneden, E. La maturation de loeuf, la fècondation et les premières phases du développement embryonnaire des mammifères díaprès des recherches faites chez le lapin. Bull. Acad. Royale de Belgique, v.41, n.2, p.686-736. *Fac-símile*.1875.
- Veatch, R. M. Resolving conflicts among principles: ranking, balancing, and specifying. Kennedy Inst Ethics J, v.5, n.3, Sep, p.199-218. 1995.
- Vilardell, F. Problemas éticos de la tecnologia médica. In: Ops (Ed.). Bioetica - Temas y perspectivas. Washington: Organizacion Panamericana de la Salud, v.527, 1990. Problemas éticos de la tecnologia médica, p.244
- Vilas-Boas, F., G. S. Feitosa, *et al.* Bone marrow cell transplantation to the myocardium of a patient with heart failures due to Chagas disease. Arq Bras Cardiol, v.82, n.2, p.185-187. 2004.
- Voltarelli, J. Células-tronco para o tratamento de doenças auto-imunes. In: M. A. Zago (Ed.). Células-tronco: A Nova Fronteira da Medicina. São Paulo: Atheneu, 2006. Células-tronco para o tratamento de doenças auto-imunes
- Voltarelli, J. C., C. E. B. Couri, *et al.* Autologous Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes Mellitus. JAMA, v.297, n.14, April 11, 2007, p.1568-1576. 2007.
- Von Baer, K. E. De ovi mammalium et hominis genesi. Leipzig. *Fac-símile*.1827
- Wade, N. e C. Sang-Hun. Human cloning was all faked, Koreans report. NY Times (Print), Jan 10, p.A1, A12. 2006.
- Wadman, M. Journal reveals plans to fight fraud. Nature, v.444, n.7120, Dec 7, p.658-9. 2006.
- _____. Congress and Bush set to clash on stem cells again. Nature, v.445, n.7124, Jan 11, p.134-5. 2007.

- Weber, M. Economia e Sociedade. Brasília: Editora UnB. 1994. 580 p.
- Weber, R. P. Basic content analysis. Newbury Park: Sage University. 1990.
- Weissman, I. Vision statement for the Institute of Cancer/Stem Cell Biology and Medicine at Stanford. 2003. Acesso em 01/10/2007.
- Weissman, I. L. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. Cell, v.100, n.1, Jan 7, p.157-68. 2000.
- _____. Stem cells--scientific, medical, and political issues. N Engl J Med, v.346, n.20, May 16, p.1576-9. 2002.
- Weissmann, G. Science fraud: from patchwork mouse to patchwork data. Faseb J, v.20, n.6, Apr, p.587-90. 2006.
- Wells, D. Production of chimeras derived from murine embryonic stem cells. Methods Mol Biol, v.180, p.127-49. 2002.
- Welter, L. C. M. A regulamentação internacional do uso de células-tronco embrionárias obtidas pela clonagem terapêutica Jus Navigandi, v.9, n.604. 2005.
- Westphal, H. Restoring stemness. Differentiation, v.73, n.9-10, Dec, p.447-51. 2005.
- White_House. H. R. 2505 - Human Cloning Prohibition Act of 2001. H. O. Representatives: White House. 2001.
- _____. S. 3504. The Fetal Farming Prohibition Act House of Representatives. 2006. Documento.
- William, F. M. Finding Truth from the Medical Literature: How to Critically Evaluate an Article. Primary care, v.33, n.4, 12/01, p.839-862. 2006.
- Wilmut, I., A. E. Schnieke, *et al.* Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. Nature, v.385, n.6619, Feb 27, p.810-3. 1997a.
- _____. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. Nature, v.385, n.6619, p.810-813. 1997b.
- Wilson, E. B. The cell in development and inheritance. New York: McMillian. 1896
- Wittgenstein, L. Tractatus Logico-philosophicus Madri: Alianza. 2005. 176 p.
- Wohn, D. Y. e D. Normile. Korean cloning scandal. Prosecutors allege elaborate deception and missing funds. Science, v.312, n.5776, May 19, p.980-1. 2006.
- Wohn, Y. Research misconduct. Seoul National University dismisses Hwang. Science, v.311, n.5768, Mar 24, p.1695. 2006.
- Wolpert, L. The evolution of 'the cell theory'. Current Biology, v.6, n.3, p.225-228. 1996.

Worsham, D. N., T. Schuesler, *et al.* In vivo gene transfer into adult stem cells in unconditioned mice by in situ delivery of a lentiviral vector. Mol Ther, v.14, n.4, Oct, p.514-24. 2006.

Yang, J., W. Zhou, *et al.* Effects of myocardial transplantation of marrow mesenchymal stem cells transfected with vascular endothelial growth factor for the improvement of heart function and angiogenesis after myocardial infarction. Cardiology, v.107, n.1, p.17-29. 2007.

Yang, X., K. Eggan, *et al.* A simple system of checks and balances to cut fraud. Nature, v.439, n.7078, Feb 16, p.782. 2006.

Yannas, I. V. Regenerative Medicine I. Berlin: Springer-Verlag, v.93. 2005 (Advances in Biochemical Engineering / Biotechnology)

Ying, Q.-L., J. Nichols, *et al.* Changing potency by spontaneous fusion. Nature, v.416, n.6880, p.545-548. 2002.

Ylostalo, J., J. R. Smith, *et al.* Use of differentiating adult stem cells (marrow stromal cells) to identify new downstream target genes for transcription factors. Stem Cells, v.24, n.3, Mar, p.642-52. 2006.

Yoshimura, Y. Bioethical aspects of regenerative and reproductive medicine. Hum Cell, v.19, n.2, May, p.83-6. 2006.

_____. Bioethical aspects of regenerative and reproductive medicine. Human Cell, n.19, p.83-86. 2006.

Zago, M. A. e D. T. Covas. Células-tronco, a nova fronteira da medicina. São Paulo: Atheneu. 2006

Zats, M. Clonagem e células-tronco. Estudos Avançados, v.51, n.Maio-Agosto, p.247-256. 2004.

Zatz, M. Global voices of science. When science is not enough: fighting genetic disease in Brazil. Science, v.308, n.5718, Apr 1, p.55-7. 2005.

Zhang, X., P. Stojkovic, *et al.* Derivation of Human Embryonic Stem Cells from Developing and Arrested Embryos. Stem Cells, v.24, n.12, 12/1, p.2669-2676. 2006.

Zwanziger, L. L. Biology, ethics, and public policy: deliberations at an unstable intersection. Anat Rec B New Anat, v.275, n.1, Dec, p.185-9. 2003.

Zwillich, T. Guidelines set ethical bar for US stem cell research. Lancet, v.365, n.9471, May 7-13, p.1612. 2005.