

Produção de biológicos em plataformas vegetais e seus impactos na segurança alimentar – análise de lacunas na regulação vigente

Plant-made pharmaceuticals and their impact on food security – gap analysis of the current regulations

Rosane Cuber Guimarães^{1,*}

Marcos da Silva Freire¹

Antonio Eugenio Castro Cardoso de Almeida^{II}

RESUMO

O uso de plantas geneticamente modificadas (GM) para sintetizar proteínas que são posteriormente processadas, reguladas e vendidas como medicamentos já é uma realidade mundial. No entanto, a questão do desenvolvimento tecnológico e a produção industrial de produtos biológicos sendo expressos em plantas transgênicas e seu impacto na segurança da cadeia alimentar necessitam ser discutidas mais profundamente. Neste artigo, foi realizada uma extensa revisão bibliográfica nas normas e diretrizes regulatórias e de biossegurança do Brasil que tratam da produção de biológicos em plataformas vegetais, foi feita uma comparação com a regulação de outros países como Estados Unidos, Canadá, União Europeia, Cuba e Argentina e uma análise das lacunas existentes na regulação brasileira. Sugerimos que algumas regulações sejam revisadas e concluímos que as entidades regulatórias brasileiras devem estabelecer um arcabouço regulatório conjunto e interrelacionado que permita a produção industrial mantendo, todavia, a proteção à saúde humana e animal e a proteção ao meio ambiente.

PALAVRAS-CHAVE: Plantas Geneticamente Modificadas; Plantas Produtoras de Biológicos; Segurança Alimentar; Regulação; Análise de Lacunas

ABSTRACT

The use of genetically modified plants to synthesize proteins that are subsequently processed, regulated, and sold as pharmaceuticals is already a global reality. However, the issue of technological development and industrial production of biological products being expressed in transgenic plants and their impact on the safety of the food chain needs to be discussed more deeply. In this paper, we present an extensive literature review on the standards and regulatory guidelines as well as on biosafety in Brazil with regard to the production of plant-made pharmaceuticals; compare them with the regulatory guidelines of other countries/regions such as USA, Canada, European Union, Cuba, and Argentina; and analyze gaps in the Brazilian regulation. We suggest that some regulations must be reviewed and conclude that the Brazilian regulatory authorities should establish an interrelated regulatory framework together, which would enable industrial production while protecting human and animal health as well as the environment.

KEYWORDS: Genetically Modified Plants; Plant-made Pharmaceuticals; Food Security; Regulation; Gap Analysis

^I Instituto de Tecnologia em Imunológicos, Fundação Oswaldo Cruz (Bio-Manguinhos / Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{II} Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz (INCQS / Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

* E-mail: rosane@bio.fiocruz.br



INTRODUÇÃO

A produção de proteínas heterólogas através da tecnologia do DNA recombinante (rDNA) teve um profundo impacto na produção de proteínas industriais e farmacêuticas¹. As proteínas recombinantes podem ser usadas como reagentes para diagnóstico, vacinas e biofármacos, e isto cria uma grande demanda para a produção das mesmas em escala industrial. A produção comercial de proteínas recombinantes tem sido tradicionalmente realizada através de fermentação microbiana ou através do uso de linhagens celulares de mamíferos, porém, estes sistemas possuem desvantagens em termos de custo, produção em escala e segurança, características que levaram pesquisadores a buscar novas alternativas².

As plantas produzem uma vasta gama de produtos farmacologicamente ativos que têm sido usados há milhares de anos para prevenir e curar doenças. Todavia, nos últimos 25 anos, também se tornou possível usar plantas como uma plataforma de expressão heteróloga para proteínas recombinantes³.

O enorme progresso feito no genoma das plantas abriu a possibilidade de utilização de plantas como biorreatores para a produção de produtos farmacêuticos recombinantes, que podem variar desde imunógenos (peptídeos solúveis individuais ou estruturas mais complexas, tais como partículas semelhantes a vírus) aos adjuvantes, microbicidas e anticorpos monoclonais⁴. A habilidade das plantas em expressar genes humanos foi estabelecida em 1986, quando Barta e colaboradores mostraram que tecido de calos indiferenciados de tabaco e girassol poderiam produzir transcritos de um gene fusionado de hormônio do crescimento humano, embora neste caso nenhuma proteína fosse detectada. As primeiras proteínas terapêuticas potencialmente expressas em plantas foram a soroalbumina humana expressa em folhas de tabaco, folhas de batata e células em suspensão, em 1990, e um anticorpo monoclonal que foi expresso em folhas de tabaco, em 1989. Destes estudos pioneiros emergiu o conceito de *molecular farming* ou *plant-made pharmaceuticals* que é a produção de proteínas recombinantes valiosas em plantas e células de plantas^{3,5}.

De acordo com vários trabalhos publicados, embora ainda haja uma certa inércia e conservadorismo na área industrial, as plantas vêm emergindo como uma das mais promissoras plataformas de produção para os biológicos do futuro².

A Biotecnologia Vegetal para a expressão de proteínas recombinantes agora engloba uma gama de diferentes tecnologias. As primeiras abordagens utilizando plantas transgênicas foram complementadas por novas técnicas, tendo em vista melhorar dramaticamente o rendimento e a consistência do produto⁵.

O desenvolvimento tecnológico nesta área conduziu a um aumento do número de sistemas disponíveis bem desenvolvidos para a produção de medicamentos recombinantes em plantas. Muitas espécies de plantas são agora passíveis de manipulação genética. O uso de um determinado conjunto de elementos genéticos em combinação com o transgene de interesse tem

permitido a expressão com alto rendimento tanto em raízes e folhas de linhagens de plantas transgênicas, bem como em expressão transitente em linhagens de *Nicotiana benthamiana* não transgênicas⁵.

Os primeiros produtos de proteínas recombinantes produzidos por biotecnologia vegetal que chegaram ao mercado não foram os farmacêuticos, e sim as enzimas e reagentes para diagnóstico. Os processos de produção e purificação de avidina e beta-glucuronidase bacteriana (GUS) para propósitos comerciais foram inicialmente publicados em 1998 e comercializados através de uma colaboração entre as empresas ProdiGene (College Station, TX, EUA) e Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, EUA). Ambos os produtos são expressos em plantações de milho transgênico, em campo aberto, de forma a ter como vantagem competitiva o alto rendimento proteico desta plantação e a escala e economia das práticas agrônomas convencionais^{6,7}.

Todavia o uso de culturas alimentares para a produção de proteínas recombinantes tem sido associado mundialmente a um sentimento negativo entre grupos de consumidores e a indústria alimentícia, o que levou a agência regulatória americana FDA a adotar uma política de “tolerância zero” com relação a liberação de transgenes de plantas produtoras de biológicos e contaminação de plantações de culturas alimentares⁸. O fato que levou a adoção de regras mais estritas e rígidas pelo Serviço de Inspeção de Saúde Animal e Vegetal (APHIS) do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos, foi a perda do alto nível de contenção de culturas de milho geneticamente modificadas para produção de biológicos, plantadas em campos de teste e colhidas em 2001, pela empresa ProdiGene Inc. A evidência da perda de contenção deu-se no ano seguinte (2002), quando agricultores plantaram soja para consumo humano nas áreas usadas pela ProdiGene e sobras de sementes de milho transgênico do campo de teste brotaram em meio a soja. Este acontecimento, levou o APHIS a impor exigências adicionais em todos os futuros lançamentos de campo de plantas produtoras de biológicos nos EUA⁹.

Sparrow e colaboradores publicaram, em 2013, uma extensa revisão sobre o assunto, comparando a legislação vigente entre União Europeia e Estados Unidos. Neste artigo, também é explorada a necessidade de se realizar uma extensa avaliação do risco para se determinar o impacto da planta geneticamente modificada na saúde humana e animal e no meio-ambiente em comparação com a mesma espécie não modificada, levando-se em conta entre outras coisas as seguintes características: (1) a caracterização molecular da planta geneticamente modificada, que informa a estrutura e expressão do inserto(s) e sua estabilidade; (2) a análise comparativa da composição fenotípica e característica agrônômica para que se possam identificar mudanças pretendidas e não pretendidas na planta geneticamente modificada; (3) a avaliação toxicológica da modificação genética, que determina o impacto na saúde humana e animal da mudança biológica relevante na planta geneticamente modificada; (4) a avaliação do potencial alergênico da(s) nova(s) proteína(s) que, no caso das plantas produtoras de biológicos, deve



ser determinado antes da liberação para plantação em campo aberto; (5) a avaliação nutricional, cujo objetivo é demonstrar que o alimento derivado da planta geneticamente modificada não é nutricionalmente desvantajoso para humanos e/ou animais; (6) mudanças potenciais na habilidade de persistência e invasividade da planta geneticamente modificada; (7) potencial de transferência gênica; (8) interações entre a planta geneticamente modificada e organismos alvos; (9) interações entre a planta modificada e organismos não alvos; (10) efeitos adversos potenciais nos processos biogeoquímicos; (11) impactos da alteração de práticas de manejo agrícola associados ao cultivo de plantas geneticamente modificadas; (12) interações potenciais com o ambiente abiótico; e (13) a qualidade científica do plano de monitoramento ambiental pós-venda proposto¹⁰.

Além disso, uma avaliação dos efeitos diretos e indiretos, bem como imediatos e tardios, incluindo efeitos cumulativos de longo prazo são necessários em diversos países¹¹.

Pode-se argumentar que muitos dos critérios acima referidos, não seriam aplicáveis a plantas produtoras de biológicos, uma vez que estas culturas não são projetadas para entrar na cadeia alimentar. No entanto, se estas plantas produtoras de biológicos são também espécies de culturas alimentares, então, será necessária a realização de avaliações completas, como parte do Princípio de Precaução – ou seja, o que aconteceria se estas plantas geneticamente modificadas se misturassem na cadeia alimentar^{10,11}.

Neste interim, a escolha do sistema de produção, ou melhor, a biologia da planta hospedeira, precisa ser considerada tanto pela perspectiva de produção, quanto por como ela impacta no meio-ambiente, segurança alimentar e saúde humana. É muito improvável que uma única espécie satisfaça todos os critérios requeridos. Existem, algumas vezes, considerações conflitantes que necessitam serem balanceadas para selecionar a melhor espécie para uma aplicação particular. Segundo Sparrow e colaboradores publicaram em 2007, três classes de espécies de plantas podem ser potencialmente utilizadas: espécies não cultivadas, culturas não alimentares e culturas alimentares. As culturas alimentares também podem ser divididas em três grupos principais: (a) sementes; (b) hortaliças; e (c) frutas/folhas verdes. A Tabela 1 sintetiza para cada classe e grupo de plantas as vantagens e desvantagens do ponto de vista de biossegurança e produção¹².

Embora Estados Unidos, União Europeia e Canadá estejam à frente das discussões regulatórias, bem como possuam consistência na avaliação e gerenciamento do risco para a produção de biológicos em plataformas vegetais¹³, um número expressivo de países incluindo África do Sul, Brasil e Argentina tem desenvolvido extensiva experiência e expertise na avaliação do risco e no gerenciamento do risco de plantações geneticamente modificadas e estão em uma forte posição para determinar os riscos ambientais associados a transgenia quando comparados a outros países onde os cultivos transgênicos são muito mais limitados¹².

Finardi Filho¹⁴ declara que o Brasil é hoje o vice-líder global na adoção da biotecnologia agrícola e tem 37 eventos agrônômicos transgênicos aprovados para consumo e plantio. Além de

algodão, milho e soja, há também o feijão transgênico resistente ao vírus do mosaico dourado, único produto geneticamente modificado do mundo desenvolvido inteiramente por uma instituição pública de pesquisa, a Embrapa. Cabe também ressaltar as 17 vacinas para uso animal e as duas leveduras para produção de biocombustíveis também avaliadas e liberadas¹⁴.

No entanto, a questão de desenvolvimento tecnológico e produção industrial de produtos biológicos sendo expressos em plantas transgênicas e seu impacto na segurança da cadeia alimentar pode e deve ser discutida em todos os setores envolvidos incluindo o terceiro setor. Este trabalho objetivou a realização de uma extensa revisão bibliográfica nas normas e diretrizes regulatórias e de biossegurança do Brasil que tratem da produção de biológicos em plataformas vegetais, uma comparação com a regulação de outros países e a análise das lacunas existentes na regulação brasileira.

METODOLOGIA

Segundo Assis e colaboradores¹⁵, a pesquisa sobre regulação pode ser desenvolvida a curto, médio e longo prazo. Ela é focada inteiramente em como modelar e formalizar documentos normativos para regular bens, serviços, e equipamentos que são liberados pelos setores industriais para uso ou consumo sem controle regulamentar, mas que podem afetar a saúde e a segurança da população, bem como o meio ambiente, incluindo alimentos, água e ar. Este tipo de pesquisa também tem como objetivo manter um acompanhamento regulamentar para acompanhar os resultados obtidos pela ciência e tecnologia no curto, médio e longo prazos. De fato, o controle de produtos tecnológicos é a parte final do processo regulatório, que começa com acompanhamento correto de resultados de investigação pura e estende-se até o momento em que os bens ou serviços afetados por esta pesquisa são entregues a esse mercado. E, claro, espera-se que estes produtos devam ser seguros, e que devam ser rastreáveis “do berço ao túmulo”¹⁵.

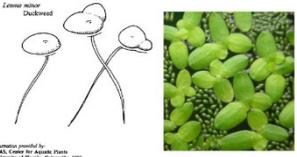
O levantamento do arcabouço regulatório e de biossegurança foi realizado através de busca de artigos científicos em base de dados acadêmicos como “ISI Web of Knowledge”, Scopus, Scirus, “Web of Science” e “Carrot 2”. Também foram consultadas os *websites* da ANVISA, CTNBio e Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). Os *websites* internacionais consultados foram: nos Estados Unidos, USDA-APHIS^{9,21,22}, US permits for pharmaceutical plants²³, FDA⁸ EPA³⁴; no Canadá, CFIA^{24,25}; na União Europeia, EFSA³⁵, EMA³⁶ e Internacional Cartagena Biosafety Protocol³⁷.

A análise de lacunas é uma técnica que surgiu na década de 1980 quando o alcance da qualidade em produtos e serviços tornou-se uma preocupação central^{16,17}. Atualmente é uma técnica que as empresas usam para determinar que medidas devem ser tomadas a fim de mover-se de seu estado atual para o estado futuro desejado. Também é chamada de análise de necessidades e avaliação de necessidades.

A análise de lacunas consiste em: (1) lista de fatores característicos (como atributos, competências, níveis de desempenho) da situação atual (“o que é”); (2) lista de fatores necessários para atingir objetivos futuros (“o que deveria ser”); e (3) destacando as lacunas que existem e precisam ser preenchidas.



Tabela 1. Modelos de plantas usadas para produção de biológicos.

Espécie	Exemplo	Vantagens	Desvantagens	Imagem
Não-cultivadas	<i>Lemna minor</i>	Não é parte da cadeia alimentar humana; podem ser cultivadas em contenção ou em biorreatores	Há pouco conhecimento da genética e biologia destas espécies, principalmente a respeito da produção ou não de toxinas e de seu potencial para cruzamento	
Culturas não alimentares	Tabaco	Não é parte da cadeia alimentar humana nem animal; métodos eficientes e bem estabelecidos para transferência de genes e expressão, alto rendimento de biomassa e boa produção de sementes	Muitos cultivares de tabaco produzem alto nível de alcaloides tóxicos; presença de substâncias fenólicas	
	Linho	Não é parte da cadeia alimentar humana nem animal; mudas transgênicas podem ser cultivadas em biorreatores e completamente contidas	Baixo rendimento, necessidade de remoção de fibras e óleos no processo de purificação	
Culturas alimentares (Sementes)	Arroz, trigo, cevada, milho, ervilha, soja, cártamo e canola	A expressão de proteínas em sementes permite a estocagem por longo tempo, mesmo à temperatura ambiente; sistemas eficientes já estabelecidos para produção e processamento; a proteína recombinante não está presente em folhas, brotos ou raízes	Parte da cadeia alimentar humana e animal; necessidade de floração levando à possibilidade de transferência de pólen; possibilidade de perdas de sementes e mistura durante o transporte e manuseio	
Culturas Alimentares (Hortaliças)	Batata, cenoura	Estabilidade da proteína recombinante, produção de vacina oral (batata) e cultivo de células em suspensão em completa contenção (cenoura)	Parte da cadeia alimentar humana e animal; potencial influência no meio-ambiente; diferenciação entre transgênico e não-transgênico	
Culturas Alimentares (Frutas e folhas verdes)	Banana, tomate, alface, espinafre	Vacinas comestíveis que podem ser consumidas sem necessidade de processamento (cruas)	Parte da cadeia alimentar humana e animal; inconsistência lote a lote; instável, baixo rendimento; potencial exposição a herbívoros	

Na pesquisa científica na área de Ecologia e Biodiversidade, a análise de lacunas também é uma ferramenta utilizada na conservação da vida selvagem para identificar lacunas em áreas de conservação (por exemplo, áreas, protegidas e reservas naturais) ou outras áreas naturais onde ocorrem espécies vegetais e animais significativos e seu habitat ou características ecológicas importantes. Gerentes de conservação ou cientistas podem usá-la como base para a formulação de recomendações para melhorar a

representatividade das reservas naturais ou a eficácia das áreas protegidas para que essas áreas ofereçam o melhor valor para a conservação da diversidade biológica.

Na sua forma mais simples, uma análise de lacunas é uma avaliação do grau em que um sistema de áreas protegidas atende metas de proteção estabelecidas por uma nação ou região para representar a sua diversidade biológica. A análise pode variar



de exercícios simples com base em uma comparação espacial da biodiversidade, com áreas protegidas para estudos complexos que necessitam de coleta detalhada de dados e análise, mapeamento e uso de pacotes de software de decisão existentes^{18,19,20}.

A análise de lacunas também é uma metodologia muito utilizada por auditores de terceira parte para avaliações de Sistemas de Gestão de Segurança de Alimentos para certificação FSSC22000³⁸.

Neste trabalho, utilizamos esta ferramenta de análise de lacunas para comparar o estado da arte da regulação mundial com as leis, normas e diretrizes brasileiras na área de produção de biológicos em plantas geneticamente modificadas e, por consequência, seu impacto na segurança alimentar.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Uma intensa pesquisa exploratória foi realizada nas legislações dos Estados Unidos, União Europeia e Canadá e uma visão geral das legislações atuais pode ser vista na Tabela 2.

Nos Estados Unidos, após a publicação, em 1984, da Nota de Registro Federal “Proposta de um Arcabouço Coordenado para a Regulação da Biotecnologia, três agências federais estruturaram uma matriz de leis e regulações que governam a avaliação, produção e a distribuição de produtos finais biológicos derivados de plantas transgênicas. Tais produtos estão sob a autoridade do FDA, Departamento de Agricultura (USDA) e da agência de Proteção Ambiental (EPA), dependendo da natureza do produto e sua intenção de uso³⁰. Estes órgãos reguladores norte-americanos e a indústria de biotecnologia consideram os produtos biológicos derivados de plantas transgênicas como uma categoria distinta de culturas geneticamente modificadas para consumo humano e animal, com requisitos de manuseio e controle muito mais rígidos³⁰.

Atualmente, no Canadá, a Agência de Inspeção Alimentar Canadense (CFIA) regula as plantas transgênicas produtoras de biológicos da mesma maneira que regula as outras plantas transgênicas (com características inéditas), usando regulamentações que estão sob a Lei Canadense de Sementes e sua regulação, parte 5. Todavia, o Canadá está também revisando estas regulamentações de forma a cobrir questões de liberação ambiental destas plantas transgênicas produtoras de biológicos, especificamente as que serão comercializadas. A CFIA está desenvolvendo uma abordagem que enfoca que estas plantas produtoras de biológicos constituem um risco potencial para a segurança da cadeia alimentar e/ou para o meio-ambiente. Esta nova abordagem reforça a necessidade de um sistema de produção que seja segregado de qualquer outro sistema de produção pertencente à cadeia alimentar e, onde apropriado, minimize sua exposição ao meio-ambiente²⁹.

Na União Europeia não existe um único órgão ou uma única regulação que contemple as plantas transgênicas produtoras de biológicos em todo seu ciclo produtivo. O uso de plantas transgênicas na Europa está inicialmente sob a regulação de seus países de origem e, com isso, submetido ao cumprimento de exigências de uma série de órgãos reguladores. A produção de biológicos

em transgênicos tem que aderir aos regulamentos que cobrem desde a utilização confinada de organismos geneticamente modificados (2009/41/EC), para as fases iniciais de P&D, até material geneticamente modificado usado em biorreatores, bem como o crescimento de plantas inteiras para produção de biológicos em instalações confinadas como casas de vegetação.

A supervisão regulatória para plantas produtoras de biológicos no campo é abrangida pela Diretiva 2001/18/EC, que regula a liberação deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados. A parte B desta diretiva regula a liberação em campo experimental. A parte C da presente diretiva regula a importação, o cultivo, processamento e a comercialização. A EFSA, que supervisiona a avaliação das plantas geneticamente modificadas para serem deliberadamente liberadas no ambiente, publicou notas de orientação, em 2009, sobre a avaliação de riscos de plantas geneticamente modificadas utilizadas para fins não alimentares, incluindo plantas transgênicas como plataforma de produção para biológicos e insumos industriais.

No Brasil, foi feita uma busca nos sites dos órgãos que possuem ligação direta com este assunto: (a) Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA); (b) Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio) do Ministério da Ciência e Tecnologia (MCT); e (c) Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Ministério da Saúde (MS), e as leis, decretos, resoluções, instruções normativas e diretrizes relacionadas a plantas, sementes, OGM e produtos biológicos foram analisadas. A lista dos documentos analisados e seu escopo estão dispostos na Tabela 3.

A análise de lacunas foi realizada, primeiro, analisando todas as referências dos Estados Unidos, Canadá e União Europeia (Tabela 2) e elencando quais os critérios importantes que todas as regulações citavam como itens a serem discutidos, inspecionados e ou regulados. Depois, foram lidos todos os documentos brasileiros citados na Tabela 3 e pesquisados se estes documentos continham ou faziam menção aos critérios elencados, considerados importantes para a biossegurança na produção de biológicos em plantas transgênicas e o impacto na segurança alimentar. As lacunas na regulação brasileira quando comparada com a regulação dos Estados Unidos, Canadá e União Europeia estão representadas na Tabela 4.

Da análise das lacunas observadas pode-se dizer que, embora a legislação de Biossegurança seja muito abrangente, ainda não há no arcabouço regulatório, regulações ou diretrizes específicas para plantas transgênicas produtoras de biológicos, sejam estas pertencentes à cadeia alimentar ou não.

A CTNBio dispõe, na Resolução Normativa nº 5, de 12 de março de 2008, sobre a liberação de OGM. A resolução em vigor atribui à necessidade de avaliar e identificar os riscos os efeitos adversos potenciais do OGM e seus derivados na saúde humana e animal, assim como no meio-ambiente e nos vegetais, mantendo a transparência, o método científico e o Princípio da Precaução. Todavia, as demais providências citadas nas regulações internacionais quando do uso de plantas transgênicas para a produção de biológicos não estão contempladas nestas resoluções.



Tabela 2. Visão geral da regulação atual da EU, EUA e Canadá sobre Plantas Produtoras de Biológicos.

Pais	Autoridade	Escopo de regulação	Leis e regulações	Regulações específicas e guias para plantações farmacêuticas
Estados Unidos	USDA-APHIS Biotechnology Regulatory Service (BRS)	Desenvolvimento e produção no campo: da semente ao grão	Lei de Proteção à Planta (PPA)	Teste de campo de plantas transgênicas para produção de compostos farmacêuticos e industriais ²¹
		Incluindo o transporte e liberação ambiental	Lei de Proteção Ambiental Nacional (NEPA)	Introdução de plantas geneticamente modificadas para produção de compostos industriais (regra interna) ²² Guia para Indústria: Medicamentos, biológicos e componentes médicos derivados de plantas transgênicas para uso em humanos e animais ⁸ Guia para a APHIS: Permissão de teste de campo ou movimento de organismos com intenções farmacêuticas ou industriais ²³
	FDA Administração de alimentos e Medicamentos	Supervisão adicional para a segurança alimentar	Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos (FFDCA)	Ver referência 8
	EPA Agência de Proteção Ambiental	Revisando a avaliação ambiental da APHIS e suas regulações	Lei Federal de Inseticidas, Fungicidas e Rodenticidas (FIFRA) Lei Nacional de Proteção Ambiental (NEPA) Lei de Controle de Substâncias Tóxicas	Não disponível
Canadá	CFIA Agência de inspeção alimentar canadense Plant Biosafety Office (PBO)	Liberação ambiental	Lei das sementes e regulação de sementes	Diretiva 2000-07 (conduzindo pesquisa em estudos de campo confinado em plantas com características inéditas no Canadá) e seu aditivo provisório para plantas produtoras de biológicos no campo ²⁴ Os critérios de avaliação para a avaliação da segurança ambiental de plantas com características inéditas destinados à produção comercial de biológicos ²⁵
	CFIA Sessão de Sementes	Vendas, propaganda, importação, exportação de sementes de plantações farmacêuticas	Lei das sementes e regulação de sementes	Embora não haja nenhum guia específico para plantações farmacêuticas, para a maioria das plantações agrícolas no Canadá o registro da variedade é requerido antes da venda (Seeds Regulation Part III)
	HC	Supervisão adicional para a segurança alimentar		Como parte do quadro regulamentar do PBO-CFIA, os proponentes podem ser obrigados a apresentar dados de exposição e de risco para que os impactos sobre a saúde humana e animal resultantes da exposição à planta em análise possam ser avaliados. Além disso, os riscos potenciais decorrentes da introdução acidental de material vegetal para as cadeias alimentares e pecuária será avaliado. Prevê-se que HC irá rever esta exposição e os dados sobre os perigos em nome da PBO
União Europeia	Autoridades competentes nacionais dos Estados Membros	Fases iniciais de P&D em laboratório; OGM crescido em sistemas fechados de cultura de células Biorreatores); plantas GM crescidas em confinamento tais como estufas ou salas de ambiente controlado.	Diretiva 2009/41/EC	Uso de OGM em confinamento ²⁶
	Autoridades competentes nacionais dos Estados Membros	Parte B: Liberação de estudos de campo experimentais	Diretiva 2001/18/EC	Liberação deliberada no meio-ambiente de organismos geneticamente modificados ²⁷
	Autoridades competentes nacionais dos Estados Membros, Comissão Europeia e Autoridade de segurança alimentar europeia	Parte C: Importação, cultivo, processamento, comercialização		
	Autoridades competentes nacionais dos Estados Membros, Comissão Europeia e Autoridade de segurança alimentar europeia	Aplica-se somente se partes da planta GM entrarem na cadeia alimentar humana ou animal ou pode também ser aplicada se uma cultura alimentar é usada para a produção, mesmo que para fins não alimentares / alimentação	Regulação (EC) 1829/2003	Regulação em alimentos geneticamente modificados ²⁸

Fonte: Revisto e adaptado de [10,29,30].



Tabela 3. Legislação vigente no Brasil relacionada a plantas; transgênicos e produtos biológicos.

Plantas		
MAPA	Lei nº 10.711, de 05 de agosto de 2003 ³⁹	Dispõe sobre o Sistema Nacional de Sementes e Mudanças, e dá outras providências
	Decreto nº 5.153 de 23 de julho, de 2004 ⁴⁰	Aprova o Regulamento da Lei nº 10.711 de 05 de agosto de 2003, que dispõe sobre o Sistema Nacional de Sementes e Mudanças-SNSM, e dá outras providências
	Instrução Normativa nº 9, de 02 de junho de 2005 ⁴¹	Aprovar as Normas para Produção, Comercialização e Utilização de Sementes, e seus respectivos anexos
Biossegurança		
CTNBio (MCT)	Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005 ⁴²	Estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam OGM e seus derivados
	Resolução Normativa nº 2, de 27 de novembro de 2006 ⁴³	Dispõe sobre a classificação de riscos de OGM e os níveis de biossegurança a serem aplicados nas atividades e projetos com OGM e seus derivados em contenção
	Resolução Normativa nº 5, de 12 de março de 2008 ⁴⁴	Dispõe sobre normas para liberação comercial de Organismos Geneticamente Modificados e seus derivados
MS	Diretrizes Gerais para Trabalho em Contenção com Agentes Biológicos, 3ª Edição – 2010 ⁴⁵	Orientar a estruturação física, recursos humanos e materiais que permitam o procedimento seguro dos serviços e práticas em laboratórios e unidades de saúde que manipulem agentes biológicos
Produtos Biológicos		
ANVISA	RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010 ⁴⁶	Registro de Produtos Biológicos Novos e Produtos Biológicos
	RDC nº 17, de 16 de abril de 2010 ⁴⁷	Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos
	RDC nº 249, de 13 de setembro de 2005 ⁴⁸	Regulamento Técnico das Boas Práticas de Fabricação de Produtos Intermediários e Insumos Farmacêuticos Ativos
	RDC nº 57, de 19 de novembro de 2012 ⁴⁹	Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de insumos farmacêuticos ativos obtidos por culturas de células/fermentação

MAPA: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento; CTNBio: Comissão Técnica Nacional de Biossegurança; MCT: Ministério da Ciência e Tecnologia; MS: Ministério da Saúde; ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; RDC: Resolução da Diretoria Colegiada.

Fonte: Elaboração da autora

O mesmo pode ser avaliado com relação às leis, decretos e instruções normativas sob a responsabilidade do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Em sua regulação do uso e comércio de sementes, não há menção às sementes transgênicas para sistemas de produção em campo aberto de produtos biológicos. Também não há qualquer menção aos controles de qualidade necessários, quando as sementes possuem DNA exógeno.

Já na avaliação das resoluções da ANVISA, pode-se ressaltar que não há menção na resolução de registro de produtos biológicos e produtos biológicos novos (RDC nº 55 de 2010) a produtos biológicos que sejam produzidos em plataformas vegetais. Também não há requerimentos para o preparo e manutenção de bancos de células mestre (BCM) e banco de células trabalho (BCT) quando aplicados a produtos provenientes de plataformas vegetais. A diferença entre um BCM para células cultiváveis e um BCM para plantas é que sementes não podem ser congeladas em nitrogênio líquido. Sementes devem ser estocadas em uma temperatura e umidade que mantenham sua viabilidade. Na RDC nº 249 de 2005, que dispõe sobre o regulamento técnico de Boas Práticas de Fabricação para produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos, também não há menção aos sistemas de produção baseados em plantas transgênicas e ou transformação transiente e, assim, não há critérios para a escolha da planta fonte e sua caracterização.

Quando avaliamos a posição do Brasil frente a outros países da América Latina, evidenciamos que Cuba, através de seu órgão regulador para medicamentos (CECMED), já possui uma regulação para registro de produtos biofarmacêuticos obtidos através de plantas transgênicas e que a Diretoria de Biotecnologia do Ministério da Agricultura da Argentina já reconheceu a necessidade de desenvolver regulação específica para plantas transgênicas produtoras de biológicos, já que a regulação argentina atual cobre apenas testes experimentais e não é adequada para requerimentos de atividades de produção contínua após os testes de fase experimental em campo aberto^{32,33}.

A análise da regulação de outros países e a análise de lacunas em relação ao arcabouço regulatório brasileiro também nos permitiu identificar que, diferentemente de países como Estados Unidos e Canadá e membros da União Europeia, o Brasil não possui um arcabouço regulatório que reúna todos os órgãos competentes no assunto (MAPA, ANVISA e CTNBio) e uma matriz regulatória que permita uma articulação entre as leis, normas, resoluções, instruções normativas já existentes. Nossa proposta, que está sintetizada na Figura, é que estes entes regulatórios comecem a discutir a

Tabela 4. Análise de Lacunas entre a Legislação vigente no Brasil e outros países.

Critério	União Europeia	Estados Unidos	Canadá	Brasil	Lacuna observada
Uso de OGM em contenção	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Legislação específica para plantas geneticamente modificadas produzindo biológicos	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Diretrizes para sementes transgênicas	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Hospedeiro e caracterização da planta fonte	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Banco de sementes	Não	Sim	Sim	Não	Sim
Confinamento	Sim	Sim	Sim	Não	Sim

Fonte: Elaboração da autora



plataforma vegetal na produção de biológicos de maneira integrada, incluindo nesta discussão todos os representantes envolvidos como a sociedade civil, instituições de pesquisa na área e empresas produtoras. O assunto é vasto e complexo, pois, além de representar um desenvolvimento tecnológico significativo e uma produção industrial considerável, o uso desta plataforma deve ser bem avaliado a fim de que sejam preservadas a saúde e o bem estar humano e animal, além do impacto que possa causar no meio ambiente.

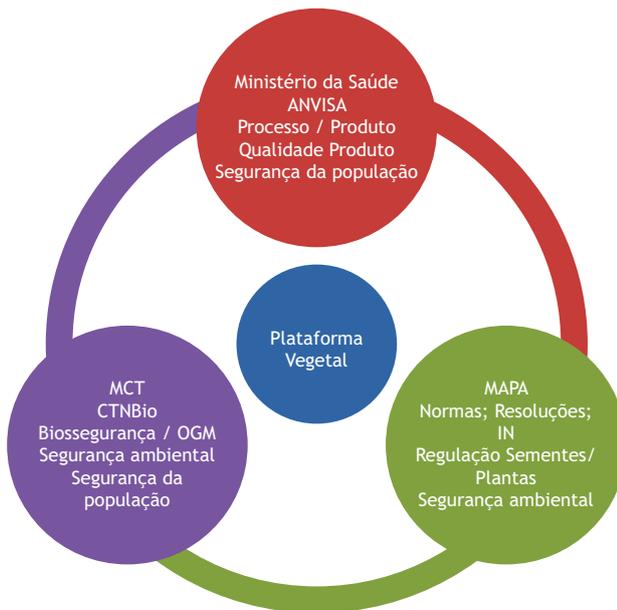


Figura. Arcabouço Regulatório a ser estabelecido.

CONCLUSÃO

A definição mais vigente de Segurança Alimentar, no Brasil, construída por ocasião da elaboração do documento brasileiro para a Cúpula Mundial de Alimentação, realizada em Roma em novembro de 1996, é:

A Segurança Alimentar e Nutricional significa garantir, a todos, condições de acesso a alimentos básicos de qualidade, em quantidade suficiente, de modo permanente e sem comprometer o acesso a outras necessidades essenciais, com base em práticas alimentares saudáveis, contribuindo,

assim, para uma existência digna, em um contexto de desenvolvimento integral da pessoa humana.

Representa um conceito bastante abrangente, comportando as noções do alimentar e do nutricional; enfatizando os aspectos do acesso e da disponibilidade em termos de suficiência, continuidade e preços estáveis e compatíveis com o poder aquisitivo da população; ressaltando a importância de qualidade; valorizando os hábitos alimentares adequados e colocando a segurança alimentar e nutricional como uma prerrogativa básica para a condição de cidadania.

Neste contexto, estamos propondo que se inicie uma extensa discussão acerca do desenvolvimento tecnológico de plataformas vegetais para a produção industrial de biológicos, principalmente no que tange esta produção em cultivares utilizados para alimentação tanto humana quanto animal.

As agências reguladoras de medicamentos tem repetido sistematicamente que as diretrizes existentes, em princípio, se aplicam também as plantas produtoras de biológicos. Porém, é muito difícil seguir estritamente tais diretrizes, porque elas foram desenvolvidas para sistemas de produção baseado em células, que são processos estéreis e confinados, nos quais os meios de cultura e o ambiente podem ser precisamente controlados.

O uso de sistemas de produção agrícolas para medicamentos e biológicos apresenta novos desafios para os órgãos regulatórios brasileiros MAPA, ANVISA e CTNBio, em termos de regular uma plantação no que poderia ser chamado de “Boas Práticas Agrícolas”. Estes métodos de controle seriam similares àqueles sobre as Boas Práticas de Fabricação para a manufatura de medicamentos biológicos tradicionais. A aplicação destas boas práticas agrícolas é necessária para garantir que os processos de crescimento e colheita das plantações farmacêuticas sejam propriamente documentados e controlados, que procedimentos existam para prevenir que adulterantes perigosos entrem no produto e que a plantação esteja na contenção necessária de forma a proteger o meio ambiente e a saúde humana e animal.

Assim, se faz necessário que as entidades regulatórias brasileiras que estão envolvidas com as questões de segurança na saúde humana e animal e os efeitos no meio-ambiente estabeleçam um arcabouço regulatório conjunto e interrelacionado que permita ao Brasil o desenvolvimento tecnológico e a produção industrial de plantas produtoras de biológicos, porém mantendo o Princípio da Precaução no qual a segurança seja o fator de maior impacto.

REFERÊNCIAS

1. Egelkroust E, Rajan V, Howard JA. Overproduction of recombinant proteins in plants. *Plant Sci.* 2012;184:83-101.
2. Fisher R, Stoger E, Schillberg S, Christou P, Twyman RM. Plant-based production of biopharmaceuticals. *Curr Opin Plant Biol.* 2004;7(2):152-8.
3. Fisher R, Schillberg S, Hellwig S, Twyman RM, Drossard J. GMP issues for recombinant plant-derived pharmaceutical proteins. *Biotechnol Adv.* 2012;30(2):434-9.
4. Buonaguro FM. Plant-derived vaccines: technology & applications. London: Future Medicine; 2011.
5. Paul M, Ma JK. Plant-made pharmaceuticals: leading products and production platforms. *Biotechnol Appl Biochem.* 2011;58(1):58-67. <http://dx.doi.org/10.1002/bab.6>
6. Kusnadi AR, Hood EE, Witcher DR, Howard JA, Nikolov ZL. Production and Purification of Two Recombinant Proteins from Transgenic Corn. *Biotechnology Progress.* 1998; 14(1):149-55.



7. Evangelista RL, Kusnadi AR, Howard JA, Nikolov ZL. Process and economic evaluation of the extraction and purification of recombinant B-Glucuronidase from transgenic corn. *Biotechnol Progr.* 1998;14(4):607-14. <http://dx.doi.org/10.1021/bp980047c>
8. Food and Drug Administration (US). Draft guidance for industry: drugs, biologics, and medical devices derived from bioengineered plants for use in humans and animals. 2002 [Acesso em: 10 maio 2014]. Disponível em: www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm124811.pdf
9. United States Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Service. Introduction of genetically engineered organisms. draft programmatic environmental impact statement. 2007. [Acesso em: julho 2014]. Disponível em: www.aphis.usda.gov/brs/pdf/complete_eis.pdf
10. Sparrow P, Broer I, Hood EE, Eversole K, Hartung F, Schiemann J. Risk assessment and regulation of molecular farming: a comparison between Europe and US. *Curr Pharm Des.* 2013; 19(31):5513-30. <http://dx.doi.org/10.2174/1381612811319310007>
11. Kirk DD, McIntosh K, Walmsley AM, Peterson RKD. Risk analysis for plant-made vaccines. *Transgenic Res.* 2005;14(4):449-62.
12. Sparrow PAC, Irwin JA, Dale PJ, Twyman RM, Ma JKC. Pharma-Planta: Road testing the developing regulatory guidelines for plant-made pharmaceuticals. *Transgenic Res.* 2007;16(2):147-61. <http://dx.doi.org/10.1007/s11248-007-9074-2>
13. Alderborn A, Sundstrom J, Soeria-Atmadja D, Sandberg M, Andersson HC, Hammerling U. Genetically modified plants for non-food or non-feed purposes: Straightforward screening for their appearance in food and feed. *Food Chem Toxicol.* 2010;48(2):453-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2009.10.049>
14. Finardi Filho F. CTNBio: rigor e transparência na avaliação de biossegurança de OGM no Brasil. [acesso em agosto de 2014]. Disponível em: <http://www.ctnbio.gov.br/index.php/content/view/18375.html>
15. Assis AS, Azevedo CA, Rech MM. Regulatory research. *Vigil Sanit Debate.* 2013;1(2):16-21. <http://dx.doi.org/10.3395/vd.v1i2.15>
16. Parasuraman, A, Zeithaml, VA & Berry, LL. A conceptual model of service quality and its implications for future research. *J Mark.* 1985;49(4):41-50. <http://dx.doi.org/10.2307/1251430>
17. Parasuraman, A, Zeithaml, VA & Berry, LL. SERVQUAL: a multiple-item scale for measuring consumer perceptions of service quality. *J Retailing.* 1988;64(1):12-40.
18. Scott JM, Schipper J. Gap analysis: a spatial tool for conservation planning. In: Groom MJ, Meffe GK, C. Carroll R. *Principles of conservation biology.* 3rd ed. Sunderland: Sinauer. 2006. p. 518-9.
19. Tisdell C, Wilson C, Swarna Nantha H. Policies for saving a rare Australian glider: economics and ecology. *Biol Conserv.* 2005;123(2):237-48.
20. Fearnside PM, Ferraz J. A conservation gap analysis of Brazil's Amazonian vegetation. *Conserv Biol.* 1995;9(5):1134-47. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1739.1995.9051127.x-i1>
21. United States Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Service. Field-testing of plants engineered to produce pharmaceutical and industrial compounds. *Federal Register.* 2003 Mar 7 *CFR Part 340 68(46): 11337-40.* Disponível em: http://www.aphis.usda.gov/brs/fedregister/BRS_20030310a.pdf
22. United States Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Service. Introductions of plants genetically engineered to produce industrial compounds (interim rule) *Federal Register.* 2003 Aug; 7 *CFR Part 340 68(151): 46434-36.* Disponível em: <http://www.gpo.gov/fdsys/granule/FR-2003-08-06/03-19877>
23. United States Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Service. Draft guidance for APHIS permits for field testing or movement of organisms with pharmaceutical or industrial intent. (Riverdale); 2012 [Acesso em: jul 2014]. Disponível em: http://www.aphis.usda.gov/brs/pdf/Pharma_Guidance.pdf
24. Canadian Food Inspection Agency. Directive 2000-07. Conducting confined research field trial of plants with novel traits in Canada and its interim amendment for plant molecular farming field trials. [Internet]. 2003. [Acesso em: jul 2014]. Disponível em: <http://www.inspection.gc.ca/plants/plants-with-novel-traits/applicants/directive-dir2000-07/eng/1304474667559/1304474738697>
25. Canadian Food Inspection Agency, Plant Biosafety Office. Directive 94-08. Assessment criteria for determining environmental safety of plants with novel traits. 2004 [Acesso em: jul. 2014]. Disponível em: <http://www.inspection.gc.ca/plants/plants-with-novel-traits/applicants/directive-94-08/eng/1304475469806/1304475550733>
26. The European Parliament and the Council of the European Union. Council Directive 2009/41/EC of 6 May 2009 on the contained use of genetically modified micro-organisms. *Off. J. Eur. Union L 125, 75-97.*
27. The European Parliament and the Council of the European Union. Council Directive 2001/18/EC of 12 March 2001 on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms and repealing Council Directive 90/220/EEC. *Off. J. Eur. Union L 106, 1-38.*
28. The European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EC) No. 1829/2003 of 22 September 2003 on genetically modified food. *Off. J. Eur. Union L 268, 1-23.*
29. Spök A, Twyman RM, Fisher R, Ma JKC, Sparrow PAC. Evolution of a regulatory framework for pharmaceutical derived from genetically modified plants. *Trends Biotechnol.* 2008;26(9):506-17. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tibtech.2008.05.007>



30. Breyer D, Goossens M, Herman P, Sneyers M. Biosafety considerations associated with molecular farming in genetically modified plants. *J Medicl Plants Res.* 2009;3(11):825-38.
31. Berberich SA and Devine RA. US Regulation of plant-made biopharmaceuticals, Part 1. *BioPharma Internat.* 2005;18:38-46.
32. Republica de Cuba, Ministerio de Salud Publica, Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Regulación No. 40/2006. Requisitos químicos - farmacéuticos y biológicos para el registro de productos biofarmacéuticos obtenidos a partir de plantas transgênicas.
33. Ma JK-C, Christou P, Chikwamba R, Haydon H, Paul M, Ferrer MP et al. Realizing the value of plant molecular pharming to benefit the poor in developing countries and emerging economies. *Plant Biotechnol J.* 2013;11(9):1029-33. <http://dx.doi.org/10.1111/pbi.12127>
34. United States Environmental Protection Agency - EPA. [Acesso em: jul 2014]. Disponível em: <http://www.epa.gov/>
35. European Food Safety Authority - EFSA. [Acesso em: julho 2014]. Disponível em: <http://www.efsa.europa.eu/>
36. European Medicines Agency - EMA. [Acesso em: jul 2014]. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
37. Conventional on Biological Diversity - International Cartagena Biosafety Protocol. [Acesso em: jul 2014]. Disponível em: <http://bch.cbd.int/protocol>
38. Food Safety System Certification FSSC 22000. [Acesso em: jul 2014]. Disponível em: <http://www.fssc22000.com/>
39. BRASIL. Lei no. 10.711 de 05 de Agosto de 2003. Dispõe sobre o Sistema Nacional de Sementes e Mudanças e dá outras providências. *Diário Oficial da União.* 6 ago. 2003;Seção 1.
40. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (BR). Decreto nº 5.153, de 23 de julho de 2004. Aprova o regulamento da Lei no. 10.711, de 05/08/2003. *Diário Oficial da União.* 26 jul. 2004;Seção 6.
41. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (BR). Instrução Normativa nº 9, de 2 de junho de 2005. Aprovar as normas para produção, comercialização e utilização de sementes, e seus respectivos anexos. *Diário Oficial da União.* 10 jun. 2005; Seção 1:4.
42. BRASIL. Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005. Regulamenta os incisos II, IV e V do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente modificados - OGM e seus derivados, cria o Conselho Nacional de Biossegurança - CNBS, reestrutura a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança - CTNBio, dispõe sobre a Política Nacional de Biossegurança - PNB, revoga a Lei nº 8.974, de 5 de Janeiro de 1995, e a Medida Provisória nº 2.191-9, de 23 de Agosto de 2001, e os arts. 5º, 6º, 7º, 8º, 9º, 10 e 16 da Lei nº 10.814, de 15 de Dezembro de 2003, e dá outras providências. *Diário Oficial da União.* 25 mar 2005.
43. Comissão Técnica Nacional de Biossegurança. Resolução Normativa nº 2, de 27 de novembro de 2006. Dispõe sobre a classificação de riscos de Organismos Geneticamente Modificados (OGM) e os níveis de biossegurança a serem aplicados nas atividades e projetos com OGM e seus derivados em contenção. *Diário Oficial da União.* 28 nov 2006.
44. Comissão Técnica Nacional de Biossegurança. Resolução Normativa nº 5, de 12 de março de 2008. Dispõe sobre normas para liberação comercial de Organismos Geneticamente Modificados e seus derivados. *Diário Oficial da União.* 13 mar 2008; Seção 1.
45. Ministério da Saúde (BR). Secretária de Ciências, Tecnologias e Insumos Estratégicos. Diretrizes gerais para trabalho em contenção com Agentes Biológicos. 3a ed, Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2010.
46. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 55 de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de Produtos Biológicos Novos e Produtos Biológicos. *Diário Oficial da União.* 17 dez. 2010.
47. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos. *Diário Oficial da União.* 17 abr 2010a.
48. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 249, de 13 de setembro de 2005. Regulamento técnico das Boas Práticas de Fabricação de Produtos Intermediários e Insumos Farmacêuticos Ativos. *Diário Oficial da União.* 14 set 2005.
49. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 57, de 19 de novembro de 2012. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos obtidos por cultura de células / fermentação. *Diário Oficial da União.* 21 nov 2012.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada.

Para ver uma cópia desta licença, visite http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR.