

v. 5, n. 2 (2009)

Práticas e Políticas de Inovação Tecnológica e o SUS

O tema central deste número do Cadernos de História da Ciência “Práticas e Políticas de Inovação Tecnológica e o SUS” é resultado da edição de um seminário de mesmo nome, realizado em 22 de setembro de 2009 no Instituto Butantan, em São Paulo, onde foram discutidos experiências, limites e desafios colocados para os projetos desenvolvidos por diferentes atores institucionais e pesquisadores.

Sumário

Apresentação
Nelson Ibañez

Artigo Original

[Desafios da inovação na área da saúde: aprendizado no debate contínuo](#)

Ana Lúcia Delgado Assad, Reinaldo Ferraz de Souza

[Ciência e Inovação em Biomedicina](#)

Hugo A. Armelin

[Desafios para o desenvolvimento de moléculas com potencial terapêutico](#)

Ana Marisa Chudzinski-Tavassi

[Células tronco – promessas e realidades da terapia celular](#)

Lygia da Veiga Pereira

Relato de Experiência

[Uma história contada no futuro: complexo imunogênico constituído por antígenos vacinais adsorvidos/ en](#)

Karina Scaramuzzi, Eduardo Pagani, Regina Scivoletto, Márcia Carvalho de Abreu Fantini, Osvaldo Augusto

Entrevista

[Inovações Tecnológicas e o SUS: Possibilidades e limites](#)

Ricardo Oliva

Resenhas e Revisões Bibliográficas

Quadrante de Pasteur – A ciência básica e a inovação tecnológica de Donald E. Stokes
Mitie Tada L. R. F. Brasil

Documentos e Fontes

A Saúde na Coleção de Leis e Decretos do Estado de São Paulo (1955-1958) - 5ª parte
Ana Maria da Cunha

Avenida Vital Brazil, 1500 - Tel: 2627-9542 - Publicação Semestral

ISSN 1809-7634

Apresentação

O tema central deste número do Cadernos de História da Ciência “Práticas e Políticas de Inovação Tecnológica e o SUS” é resultado da edição de um seminário de mesmo nome, realizado em 22 de setembro de 2009 no Instituto Butantan, em São Paulo, onde foram discutidos experiências, limites e desafios colocados para os projetos desenvolvidos por diferentes atores institucionais e pesquisadores.

A principal justificativa tem como base os desafios colocados pelo Ministério da Saúde frente ao crescimento contínuo dos gastos com saúde, a produção cada vez maior de novas tecnologias e as mudanças no perfil epidemiológico das populações, levando a possibilidades diversificadas de atenção, o desenvolvimento de mecanismos de articulação entre os setores envolvidos na produção, incorporação e utilização de tecnologias nos sistemas de saúde, tornando-se uma necessidade social e política.

No caso do Brasil, é importante ressaltar a existência de forte dependência tecnológica externa no que diz respeito ao acesso a novos fármacos e medicamentos, equipamentos de saúde, materiais (órgãos e próteses), hemoderivados, vacinas e insumos para diagnóstico de doenças, sendo que o crescente déficit comercial acumulado nas últimas décadas chegou a um patamar superior a US\$ 5 bilhões em 2007. Destaque-se, também, que a vulnerabilidade da política nacional de saúde é influenciada por outros fatores – pouca articulação entre os setores público e privado, alta defasagem tecnológica, oscilações do mercado financeiro internacional e estratégias competitivas globais das empresas, nem sempre compatíveis com os interesses nacionais.

Em relação a essas características historicamente constituídas, o artigo de Assad e Ferraz destaca a mudança política adotada pelo Estado brasileiro quanto à importância da integração entre as áreas geradoras de conhecimento científico e o ambiente industrial, bem como do caráter multidisciplinar das organizações de pesquisa. Contextualiza as atuais políticas públicas, em especial as consubstanciadas no PACTI (Plano de Ação de Ciência, Tecnologia e Inovação) de 2007-2010 e na PDP (Política

do Desenvolvimento Produtivo), que induzem de modo favorável, a que essas características constituam pontos fortes no Brasil.

Outro aspecto relevante abordado no artigo é a denominada “Lei de Inovação” promulgada em 2004 e organizada em torno de três grandes eixos: constituição de ambiente propício às parcerias estratégicas entre as universidades, institutos tecnológicos e empresas; estímulo à participação de instituições de ciência e tecnologia no processo de inovação e incentivo à inovação na empresa. As recomendações e os desafios reforçam o subtítulo “aprendizado no debate constante”.

O artigo de Armelino “*Ciência e Inovação em Biomedicina*” analisa a evolução, nos últimos 50 anos, dos paradigmas relativos ao desenvolvimento racional de novos medicamentos para a terapia do câncer (nova agenda para o SUS), até os atuais monoclonais. Menos histórica e mais epistemológica, a análise é centrada no conhecimento do ciclo celular e nas propostas de interferir sobre a parte das células cancerosas. Nas suas considerações finais indaga sobre a possibilidade de um Instituto como o Butantan atuar competitivamente em inovações radicais nesta área de fármacos. A resposta é dada nestes últimos anos pelo projeto CAT/CEPID apoiado pela FAPESP, onde os pesquisadores seniores estão enfrentando o desafio dessa nova biologia através de recortes metodológico-conceituais na forma de projetos temáticos de pesquisa científica, suficientes para fundamentar o desenho de “provas de conceito” (“proofs-of-concept”) convincentes para sustentar suas propostas de inovação.

O artigo de Chudzinski-Tavassi aprofunda a discussão suscitada no artigo anterior sobre o desenvolvimento de moléculas com potencial terapêutico em nosso país, enfocando os principais problemas encontrados no processo resultante das parcerias com as indústrias nacionais do setor no Projeto CAT-CEPID desenvolvido no Instituto Butantan. O relato contextualiza a partir de todas as oportunidades dadas pela definição de prioridade política de biotecnologia e proteção da biodiversidade, o entorno jurídico favorável criado pela “Lei de Inovação” e sua recente regulamentação em São Paulo e os objetivos explícitos da FAPESP na proposta de desenvolvimento dos CEPID’s - as ameaças encontradas no percurso do projeto: dificuldade de objetivos comuns entre empresas e academia, falta de experiência e competências, sistema de patentes complicado e moroso entre outras.

O artigo de Pereira sobre células tronco embrionárias em nosso país foi preparado com base na apresentação realizada na “XI Reunião Cien-

tífica Anual do Instituto Butantan”, ocorrida em 3 de dezembro de 2009 em São Paulo. Faz uma atualização do estado da arte até aqui e aponta para a necessidade de se ampliar a geração de conhecimentos, mediante o estabelecimento de redes de pesquisa.

A sessão “Relato de Caso” reúne pesquisadores de três laboratórios, a saber, de Imunoquímica do Instituto Butantan, da Cristália e de Cristalografia, Instituto de Física da USP para apresentar “uma história contada no futuro:..” sobre a experiência conjunta desenvolvida por meio da possibilidade de uma molécula de sílica nanoestruturada carregar em seus favos um antígeno, uma vacina. Em torno desta experiência os autores fazem uma digressão sobre a pesquisa científica e o desenvolvimento tecnológico colocando que a “geração de conhecimentos é a verdadeira inovação!”.

A sessão “Depoimentos” traz o Dr. Ricardo Oliva, então Coordenador da Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde, debatendo sobre o atual papel que a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo tem no desenvolvimento e na incorporação de inovações tecnológicas comprometidas com os pressupostos de universalidade, integralidade e equidade do Sistema Único de Saúde. Neste sentido, coloca a ainda incipiente estrutura do Conselho Estadual de Ciência e Tecnologia, implantado em 2008, na direção de desenvolver uma política estadual para a área, e a histórica e crescente transformação dos antigos institutos de pesquisa em produtores e prestadores de serviços, hoje pouco voltados para a pesquisa. Pondera ainda que “do ponto de vista da ação da CCTIES, você tem 90% da atividade voltada à gestão da tecnologia mais cara que é incorporada recentemente no serviço: a assistência farmacêutica. A pressão financeira e a pressão sobre a organização desta atividade são maiores do que qualquer outra ação e, portanto, do ponto de vista de gestão, 90% do tempo é voltada para isso. Os outros 10% são para dar atendimento à gestão do Instituto Butantan, enquanto Instituto de pesquisa ou às atividades vinculadas ao Conselho Estadual de Ciência Tecnologia e Inovação em Saúde, que é uma coisa recente, de um ano e meio, do qual a CCTIES é a Secretaria Executiva. Conclui sobre a importância da SES e a necessidade de renovação e ousadia nesta área.

A resenha comentada de Mitie Brasil sobre o livro de Donald E. Stokes, “*Quadrante de Pasteur - A ciência básica e a inovação tecnológica*” nos traz por meio dos pontos discutidos pelo autor, as questões históricas e atuais desta área: a importância que assumiu a pesquisa básica, ou fun-

damental estar ou não voltada ao uso ou “orientada por uma missão”. Seu modelo sobre o “quadrante” torna mais clara a categorização entre os vários formatos que a pesquisa científica pode assumir facilitando o direcionamento para as políticas de financiamento público; a renovação do pacto entre ciência e governo em diferentes momentos da guerra fria, afirmando que a “promessa da ciência pura como geradora remota, porém poderosa, da tecnologia do futuro não foi suficiente para abrir os cofres federais, até que o desafio soviético proporcionou à comunidade de políticas uma compreensão melhor da serventia da pesquisa básica”. A resenha traça ainda um paralelo entre o Brasil e os EUA, cenário do país mais rico e avançado tecnologicamente, bastante distante da realidade do Brasil que carrega razoável atraso nas discussões de políticas públicas do setor.

A sessão “Documentos e Fontes” em continuidade transcreve as leis estaduais referentes à saúde pública, no período de 1955 a 1958.

Comissão Editorial

Desafios da inovação na área da saúde: aprendizado no debate contínuo

Challenger of Innovation in the area of health: learning in the ongoing debate

Ana Lúcia Delgado Assad¹
Reinaldo Ferraz de Souza²

Resumo: Este artigo destaca a importância da integração entre as áreas geradoras de conhecimento científico e o ambiente industrial, bem como do caráter multidisciplinar das organizações de pesquisa. Aponta no sentido da convergência dos múltiplos interesses dos vários atores envolvidos, criando um ambiente favorável à inovação. As políticas públicas, em especial as consubstanciadas no Plano de Ação de Ciência, Tecnologia e Inovação (PACTI) de 2007-2010 e na Política do Desenvolvimento Produtivo (PDP), induzem de modo favorável, a que essas características constituam pontos fortes no Brasil.

Este trabalho é resultado da participação da autora como debatedora no “Seminário Práticas e Políticas de Inovação Tecnológica para a Consolidação do SUS”, realizado em 22 de setembro de 2009, no Instituto Butantan, em São Paulo

Palavras-Chave: Inovação Tecnológica em Saúde, Conhecimento Científico, Pesquisa, Desenvolvimento & Inovação.

Abstract: *This paper describes the importance of integration among the areas that generate scientific knowledge and industrial environment as well as the multidisciplinary nature of research organizations. Points to the convergence of multiple interests of different actors involved, creating an environment conducive to innovation. Public policies, particularly those embodied in Plan of Action for Science, Technology and Innovation(PACTI) 2007-2010 and the Productive Development Policy (PDP), induce so favorable, that these features constitute strong points in Brazil.*

¹ Economista, Doutora em Política Científica e Tecnológica pela UNICAMP. Chefe da Assessoria de Cooperação Nacional (ASNAC) do CNPq.
ana_assad@hotmail.com

² Arquiteto, Assessor do Secretário Executivo do MCT.
rferraz@mct.gov.br

This work is a result of participation of the author as discussant at the Seminar Practices and Policies of Technological Innovation for the consolidation of SUS, held on September 22th, 2009 at the Butantan Institute in São Paulo.

Keywords: *Technological innovation in health, Scientific knowledge, Research, Development & Innovation.*

Introdução

O Estado brasileiro adotou como prioridade em sua política de ciência e tecnologia, a inovação como fator de competitividade e estratégia de desenvolvimento. Para tanto, possui um estruturado arcabouço legal que envolve diversas vertentes no apoio a processo de inovação, suporte técnico e de financiamento aos diferentes atores, como as universidades, institutos de pesquisa e empresas, além de ações direcionadas ao incentivo da Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (P,D&I) para os diversos segmentos produtivos e para os setores geradores do conhecimento, acadêmicos e não acadêmicos.

Inovação é a implementação de um produto (bem ou serviço) novo ou significativamente melhorado, um processo, um novo método de marketing, ou um novo método organizacional nas praticas de negócios, na organização local de trabalho ou nas relações externas (Manual de Oslo, OCDE, 2003). É a introdução de novidade ou aperfeiçoamento no ambiente produtivo ou social que resulte em novos produtos, processos ou serviços, conforme disposto no artigo 2º da Lei de Inovação de 2004.

No Brasil, a política pública de inovação está estruturada de forma consistente e com ações de longo prazo capazes de estimular o setor privado a se tornar mais competitivo e participativo no processo de consolidação industrial do País, buscando agregar conhecimento, inovação e valor aos produtos aqui gerados.

Para se obter e permitir ao País ocupar espaços no cenário internacional é necessário o estabelecimento de marcos regulatórios estáveis e seguros; a consolidação de uma infra-estrutura adequada ao desenvolvimento tecnológico e a inovação, o investimento público e privado contínuo em P,D&I; a formação de recursos humanos adequados para responder às demandas da indústria, bem como o estabelecimento de políticas creditícias e tributárias capazes de consolidar a base industrial brasileira. Todas estas ações, muitas delas atualmente em curso, podem levar o País

a ocupar um espaço diferenciado no contexto mundial, bem como, promover crescimento interno e com geração de renda.

Os avanços do conhecimento e a integração entre as áreas científicas e dessas com o ambiente industrial, apontam cada vez mais, para o caráter multidisciplinar da organização de pesquisa, direcionando para aplicações que envolvem a fronteira do conhecimento, os interesses dos diversos setores empresariais, aplicações distintas para as mesmas tecnologias, perfis empreendedores dos pesquisadores, que dentre outros aspectos, são as características desejadas de um ambiente favorável à inovação. As políticas públicas, em especial as consubstanciadas no Plano de Ação de Ciência, Tecnologia e Inovação (PACTI) de 2007-2010 e na Política do Desenvolvimento Produtivo (PDP), induzem de modo favorável, a que essas características constituam pontos fortes no Brasil.

De um modo geral, existem diferenças estruturais na forma e na percepção que o ambiente acadêmico e de pesquisa, e o empresarial têm do processo de inovação. A universidade e os institutos de pesquisa buscam a geração e ampliação dos conhecimentos, o aprofundamento de um tema, que busque avanços na fronteira do conhecimento e cujos resultados terão aplicação, em geral, no médio e longo prazos; os prazos das pesquisas, de um modo geral, são mais elásticos, dentre outros aspectos. Já o setor empresarial objetiva a geração de novos produtos ou de novos processos, ou mesmo o aperfeiçoamento e melhoria dos existentes, que sejam disponibilizados rapidamente no mercado, a custos de produção compatível e com escala de produção adequada; busca se manter competitivo no mercado nacional e de forma cada vez mais intensa, também no mercado internacional; possui prazos e custos que devem ser cumpridos.

O profissional que atua no desenvolvimento de produtos e processos em uma empresa, trabalha em equipes multidisciplinares, compartilha dados e informações, trabalha com controle de custos e de prazos nos projetos, enquanto que o profissional das instituições de ciência e tecnologias públicas e privadas, de um modo geral, buscam a ampliação do conhecimento, o reconhecimento pela publicação em revistas indexadas; neste caso, o prazo de suas pesquisas está associado aos avanços a serem obtidos e não a pressão do mercado.

Mesmo com linguagens diferenciadas, esforços contínuos estão sendo feitos com o objetivo de ampliar a integração entre diferentes segmentos geradores de conhecimento, como as Instituições de Ensino

Superior (IES), institutos de pesquisas e empresas. Trata-se de universos que na sociedade brasileira tem tradicionalmente mantido uma distância, gerando um forte desconhecimento do modo como atuam e uma acentuada desconfiança, quase sempre recíproca, avançando lentamente nas formas de integração.

É importante que o trabalho entre as Instituições de Ciência e Tecnologia (ICT) públicas e privadas e as empresas, seja realizado de forma integrada envolvendo a troca de experiência no desenvolvimento de projetos, na formação de recursos humanos, na abordagem nos prazos e procedimentos, nas ferramentas metodológicas, dentre outros aspectos. Este é um caminho que as ICT e as empresas brasileiras estão aprendendo a trilhar, que possivelmente irá promover mudanças culturais e reduzir os níveis de desconfiança ainda existente entre esses atores.

Desafios Atuais

De um modo geral, os países ao adotarem políticas de incentivo a inovação, estão buscando solucionar questões associadas não somente a qualidade e competitividade do segmento industrial, mas de todos os setores produtivos, incluindo neste campo as instituições de ensino e pesquisa. Vários são os desafios a serem suplantados no momento de globalização da economia, de diversas formas e estruturas, que vão desde a obtenção de produtos inovadores à gestão do conhecimento e do progresso, passando pela constituição de um sistema nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação (C,T&I) robusto e estável.

Abaixo (**Figura 1**), alguns pontos relevantes são destacados:

As instituições de ensino e pesquisa, principais agentes na geração e difusão do conhecimento, neste cenário de inovação, possuem papel de destaque. Algumas mudanças devem ser promovidas para que as mesmas possam efetivamente participar do processo em curso. Conforme referido anteriormente, as universidades do País encontram-se segmentadas e quase sempre atuando de forma departamental, formando profissionais com visão individualizada de seu campo de atuação, que utilizam critérios de avaliação baseados normalmente em publicações em revistas indexadas, possuindo escassa visão sobre gestão, compartilhamento de informações e formação de redes. Os institutos de pesquisas tecnológicas na maioria dos casos es-



Figura 1: Apresentação feita no 25º Congresso Brasileiro de Microbiologia. A Lei de Inovação. Novembro/2009

Fonte: Ferraz, R.

tão organizados por blocos temáticos ou segmentos tecnológicos, mas ainda com pouca visão e adequação aos modernos métodos de gestão e inovação, adotando muitas vezes práticas condizentes as estruturas acadêmicas. Por outro lado, o setor empresarial brasileiro, notadamente o mais exposto à competição por mercados, sabe que necessita inovar, que precisa fortalecer as cooperações, bem como buscar profissionais com habilidades de partilhar informação, com capacidade de gestão de pessoas e de conhecimentos, que atuem na busca de resultados para a corporação, que apresentem aplicabilidade rápida e os mantenha sempre em foco com o processo da inovação.

Assim, o que se busca e procura atingir é uma a mudança nos procedimentos adotados pelas diversas instituições para que o País possa promover mudanças importantes em todas as dimensões que os desafios do desenvolvimento induzem e chegar a patamares desejáveis a todos, com qualidade, profissionalismo, competitividade e, sobretudo, sustentabilidade. O que se busca são novos modelos e práticas a serem adotadas como moldura indispensável para a inovação, condensadas nas informações abaixo, e considerando as diversas dimensões, desde o ambiente para a inovação, à tecnologia da informação. (Tabela 1)

Tabela 1: Dimensões, modelos e práticas para a inovação

DIMENSÕES	DE	PARA
Liderança	Comando e controle, liderança centralizadora e restrita à organização	Líder como mentor, focalizador e símbolo, com liderança distribuída e abrangendo o ecossistema
Inovação	Localizada, tarefa para experts	Cultural, distribuída e abrangendo o ecossistema
Conhecimento	Crescimento linear e acesso restrito	Crescimento exponencial e acesso universal
Aprendizado/ educação	Função da escola e que se aprende uma vez para o resto da vida	Função da escola e organização. Aprendizado contínuo para toda a vida
Tecnologia da Informação	Automação Mais tecnologia, menos pessoas	Informatização Maior conteúdo intelectual e transformação do trabalho em experiência mais rica e desafiadora

Fonte: Fundação Nacional de Qualidade

Entorno legal para a inovação no Brasil

Desde os anos 1990 várias ações do Governo Federal procuravam incentivar a integração universidade-empresa com o lançamento de Editais, tanto na FINEP como no CNPq que incluíam dentre os critérios de avaliação a parceria com empresas. Programas como o RHAE – Recursos Humanos em áreas Estratégicas eram dirigidos prioritariamente para empresas. Contudo, somente após 2002 uma série de instrumentos legais incorporaram a dimensão inovação ao desenvolvimento científico e tecnológico, inserindo o conceito e a prática da inovação como fator fundamental para o desenvolvimento. A produção do conhecimento e a inovação tecnológica passaram a fazer parte das políticas de desenvolvimento dos países, sendo elemento central na competitividade das empresas e na conseqüente busca da transformação de conhecimento em riqueza e melhoria de vida das sociedades.

Nesse cenário de transformações é aprovada em 02 de dezembro de 2004 a Lei nº 10.973³, denominada “Lei de Inovação”, refletindo a necessidade de o País contar com dispositivos legais eficientes voltados a contribuir para o desenvolvimento científico, tecnológico e ao incentivo à inovação. Em seu artigo 1º, a lei estabelece “medidas de incentivo à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo, com vistas ao alcance da autonomia tecnológica e ao desenvolvimento industrial do país”. Está organizada em torno de três eixos⁴:

Vertente I – Constituição de ambiente propício às parcerias estratégicas entre as universidades, institutos tecnológicos e empresas – contempla diversos mecanismos de apoio e estímulo à constituição de alianças estratégicas e ao desenvolvimento de projetos cooperativos entre universidades, institutos tecnológicos e empresas nacionais, entre os quais a estruturação de redes e projetos internacionais de pesquisa tecnológica; ações de empreendedorismo tecnológico; e criação de incubadoras e parques tecnológicos. São também criadas facilidades para que as instituições de ciência e tecnologia possam compartilhar, mediante remuneração, seus laboratórios, instalações, infra-estrutura e recursos humanos com empresas (inclusive micro e pequenas empresas) e organizações privadas sem fins lucrativos seja para atividades de incubação, seja para atividades de pesquisa conforme a situação especificada na lei.

Aqui vale um esclarecimento: a Lei de Inovação, ao definir ICT como ente público, não excluiu instituições de C,T&I privadas, apenas focou no universo onde os dispositivos legais são mais restritivos à cooperação com empresas; tanto é assim que os editais têm sido abrangentes e não restritivos no que respeita à personalidade jurídica das instituições contempladas.

Vertente II - Estímulo à participação de instituições de ciência e tecnologia no processo de inovação – a Lei de Inovação faculta as ICT celebrar contratos de transferência de tecnologia e de licenciamento de patentes de sua propriedade, prestar serviços de consultoria especializada em atividades desenvolvidas no âmbito do setor produtivo, assim com estimular a participação de seus funcionários em projetos onde a inovação seja o principal foco. A Lei também determina que cada ICT constitua um Nú-

³ A Lei de Inovação foi regulamentada pelo Decreto nº 5.563 de 11 de outubro de 2005.

⁴ Ver <http://www.mct.gov.br/index.php/content/view/8477.html>. Nesse sitio eletrônico estão disponíveis todas as legislações associadas à inovação e seu marco legal.

cleo de Inovação Tecnológica (NIT) próprio ou em associação com outras ICT, para gerir sua política de inovação, bem como específica que pesquisadores vinculados as ICT, quando envolvidos nas atividades de prestação de serviços empreendidas por suas instituições, poderão, em casos específicos, beneficiar-se do resultado financeiro dos serviços prestados, independentemente da remuneração percebida em face do vínculo com a instituição. Ademais, como criador ou inventor, o pesquisador poderá fazer jus a uma parcela dos ganhos pecuniários auferidos por sua ICT, quando da exploração comercial da qual contribuiu para a sua criação.

Vertente III – Incentivo à inovação na empresa – neste item busca-se estimular uma maior contribuição do setor produtivo em relação à alocação de recursos financeiros na promoção da inovação, principalmente na empresa ou em parceria com as ICT. O apoio às empresas hoje ocorre por meio da Subvenção Econômica, financiamento direto ou participação societária. O apoio à realização de atividades de pesquisa e desenvolvimento, que envolvam risco tecnológico, para solução de problema técnico específico ou obtenção de produto ou processo inovador também está contemplado, assim como a implementação pelas agências de fomento, de programas com ações dirigidas especialmente à promoção da inovação nas micros e pequenas empresas. Vários são os instrumentos disponíveis, além da subvenção econômica, existe o Programa PRIME, PAPPE em parceria com os Estados e RHAIE Inovação, voltado a recursos humanos.

Outra Lei implementada é a denominada Lei do Bem, Lei nº 11.196, de 21 de novembro de 2005, em seu capítulo III, artigos 17 a 26⁵, consolida os incentivos fiscais para que pessoas jurídicas possam usufruí-los, desde que realizem pesquisa tecnológica e desenvolvimento de inovação tecnológica. O Capítulo III foi editado por determinação da Lei de Inovação, no novo marco legal para apoio ao desenvolvimento tecnológico e de inovação nas empresas. A Lei do Bem, em linhas gerais introduz o automatismo nos incentivos fiscais; aperfeiçoa o atual incentivo relativo ao Imposto de Renda Pessoa Jurídica, mantém os demais incentivos da legislação anterior, e principalmente, consolida as legislações anteriores num marco legal.

Assim, a Lei do Bem está baseada em incentivos fiscais como deduções de imposto de renda e da contribuição sobre o Lucro Líquido (CSLL) de dispêndios efetuados em atividades de P&D; isenção do Im-

⁵ Regulamentada pelo Decreto nº 5.798 de 7 de junho de 2006.

posto de Renda retido na fonte nas remessas efetuadas para o exterior destinadas ao registro e manutenção de marcas, patentes, cultivares; dentre outras⁶. Aplica-se também aos dispêndios com pesquisa tecnológica e desenvolvimento de inovação tecnológica contratadas no País com universidade, instituição de pesquisa ou inventor independente, desde que a pessoa jurídica que efetuou o dispêndio fique com a responsabilidade, o risco empresarial, a gestão e o controle da utilização dos resultados dos dispêndios. Ademais, busca promover o desenvolvimento de PD&I em microempresas e empresas de pequeno porte (desde que as mesmas não sejam participantes do Simples Nacional) da cadeia produtiva e por inventores independentes.

Outra Lei que podemos destacar é a denominada Lei do MEC – nº 11.487, de 15 de julho de 2007, que acrescenta o artigo 19-A na Lei do Bem. Este artigo foi incluído para detalhar o novo incentivo à inovação tecnológica nas ICT financiadas por empresas.

Outras Leis foram ajustadas ou complementam este importante marco legal. Na mesma linha de incentivo segue a inovação, com os Estados aprovando e regulamentando suas Leis de Inovação Estaduais. É o caso do Estado de São Paulo⁷, Santa Catarina⁸, Amazonas⁹, dentre outros.

Desafios e recomendações

O debate sobre como fazer, o que queremos, a quem procuramos beneficiar, dentre outras questões relativas a inovação, passam pela incorporação do conceito e da prática da inovação nas instituições, principalmente nas ICT.

Para tanto é importante inicialmente, consolidar a cultura da inovação, em todos os níveis, da alta direção ao trabalhador da fábrica, da pesquisa à produção.

⁶ Detalhes no endereço <http://www.mct.gov.br/index.php/content/view/8586.html>

⁷ Lei Complementar (Estadual) nº 1049, de 19 de junho de 2008, dispõe sobre medidas de incentivo à inovação tecnológica, à pesquisa científica e tecnológica, ao desenvolvimento tecnológico, à engenharia não-rotineira e à extensão tecnológica em ambiente produtivo, no Estado de São Paulo, e dá outras providências correlatas.

⁸ Lei Estadual nº 14.348, de 15 de janeiro de 2008, sobre incentivos à pesquisa científica e tecnológica e à inovação no ambiente produtivo no Estado de Santa Catarina.

⁹ Lei Estadual nº 3.095, de 17 de novembro de 2006, dispõe sobre incentivos à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo no âmbito do Estado do Amazonas.

Ações simples podem ser implementadas como:

Promover contínuos debates sobre inovação e sua aplicação em instituições que fazem pesquisa e produção, como é o caso do Instituto Butantan;

Implementar ou associar-se a Núcleo de Inovação Tecnológica para que se tenha um Núcleo que dará suporte nas negociações com as empresas, no processo de proteção do conhecimento, na divulgação dos avanços e vantagens tecnológicas da instituição, na gestão do conhecimento;

Definir institucionalmente, a participação do pesquisador ou inventor nos resultados da pesquisa;

Construir projetos em parceria com o setor empresarial ou outros segmentos tecnológicos, que contenham boas práticas de negociação previamente acordadas;

Capacitar profissionais do Instituto Butantan para atuarem como gestores de projetos de grande porte com múltiplos financiadores, projetos estes que podem gerar patentes, serviços ou metodologias aplicadas, tanto pela instituição como pelas licenciadas;

Implantar boas práticas de laboratório e de produção, com pessoal qualificado e capacitado para tal.

Conforme previsto na Lei de Inovação, cada ICT deve definir a sua política de inovação, na qual, as ações destacadas acima devem estar contempladas, ao lado de outras disposições formais. Importante destacar que essa Lei, não sendo prescritiva, resguarda a possibilidade de adequar-se a todo e qualquer ambiente institucional, e modo a que possa vir a produzir efeitos sustentáveis e de longo prazo.

Referências Bibliográficas:

Decreto nº 5.563, de 11 de outubro de 2005. Regulamenta a Lei nº 10.973, de 2 de dezembro de 2004, que dispõe sobre incentivos à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo, e dá outras providências.

Lei da Inovação - Lei nº 10.973, de 2 de dezembro de 2004. Dispõe sobre incentivos à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo e dá outras providências.

Lei Complementar nº 123, de 14 de dezembro de 2004. Institui o Estatuto Nacional da Microempresa e da Empresa de Pequeno Porte; altera dispositivos das Leis nºs 8.212 e 8.213, ambas de 24 de julho de 1991; e dá outras providências.

Lei nº 11.196, de 21 de dezembro de 2005. Institui o Regime Especial de Tributação para a Plataforma de Exportação de Serviços de Tecnologia da Informação - REPES, o Regime Especial de Aquisição de Bens de Capital para Empresas Exportadoras - RECAP e o Programa de Inclusão Digital; dispõe sobre incentivos fiscais para a inovação tecnológica; e dá outras providências.

OCDE – Manual de OSLO. Proposta de Diretrizes para Coleta e Interpretação de Dados sobre Inovação Tecnológica. OCDE - Organização para Cooperação Econômica e Desenvolvimento / FINEP. 2003.

MCT – Ministério da Ciência e Tecnologia. PACTI - Programa de Apoio à Capacitação Tecnológica da Indústria do Ministério da Ciência e Tecnologia. 2007-2010. Acesso em <http://www.desenvolvimento.gov.br/sitio/>

Data de recebimento do artigo – 12/01/2010

Data de aprovação: 25/03/2010

Conflito de Interesse – Nenhum declarado.

Fontes de financiamento: Nenhuma

Ciência e Inovação em Biomedicina

Science and Innovation in Biomedicine

Hugo A. Armelin¹

Resumo: Este artigo descreve como, nos últimos 50 anos, evoluíram os paradigmas científicos que originaram o desenvolvimento racional de novos medicamentos para terapia do câncer, até chegar aos atuais monoclonais. Além disso, o artigo mostra sumariamente como nasceu e foi implantado o Projeto CAT/CEPID, cuja experiência ajuda na resposta à questão: pode o Instituto Butantan seguir com sucesso o caminho biotecnológico de toxinas naturais a novos fármacos?

O texto foi preparado com base na apresentação realizada no Seminário – Práticas e Políticas de Inovação Tecnológica para a Consolidação do SUS, realizado em 22 de setembro de 2009 no Instituto Butantan, em São Paulo.

Palavras-chave: Pesquisa biotecnológica, Terapia do Câncer, Anticorpos monoclonais, Instituto Butantan

Abstract: This paper describes how, in the last 50 years, was the evolution of the scientific paradigms that underlie the rational development of drugs for cancer therapy, up to the presently novel monoclonal antibodies. In addition, the article briefly summarizes the origin and construction of the CAT/CEPID Project, showing how this experience can help to answer the question: can the Instituto Butantan follow the biotechnological path from natural toxins to new drugs?

The text was prepared based on a presentation made at the “Seminário – Práticas e Políticas de Inovação Tecnológica para a Consolidação do SUS”, held on September 22th, 2009 in the Instituto Butantan.

Key-words: *Biotechnological research, Cancer therapy, Monoclonal antibodies, Butantan Institute*

¹ Laboratório Especial de Ciclo Celular (Pesquisa experimental financiada pela FAPESP e CNPq), Instituto Butantan, São Paulo – Brasil.
haarmeli@iq.usp.br

Introdução

Algo recente entre as inovações radicais na área de fármacos foi o surgimento dos produtos biotecnológicos, com destaque para os monoclonais. Dentre estes, um bom exemplo é a Herceptina (Trastuzumab), produto da Roche originalmente desenvolvido pela Genentech e usado em todo o mundo no tratamento de câncer de mama. Desde 1998 a Herceptina já foi aplicada em 650.000 pacientes com câncer de mama (positivo para HER2) a um custo atual, no Brasil, de aproximadamente R\$ 72.000,00 por tratamento. Testes clínicos concluídos em 2009 mostraram que Herceptina é também eficaz no tratamento de câncer de estômago, aumentando o universo de aplicação deste medicamento. Trata-se, portanto, de um “medicamento arrasador de quarteirão” (“blockbuster drug”), objetivo prioritário em pesquisa e desenvolvimento das grandes indústrias farmacêuticas.

Medicamentos da classe da Herceptina colocam desafios difíceis para as políticas de saúde do SUS. Herceptina é medicamento necessário no tratamento de doença fatal que atinge indiscriminadamente todos os segmentos da população; seu custo é proibitivo para a grande maioria dos cidadãos, apesar de não trazer a cura definitiva, embora prolongue e melhore as condições de vida do paciente. Independentemente de como o SUS vem lidando com problemas dessa natureza, cabe indagar se há chances de desenvolvimento no Brasil, particularmente no Instituto Butantan, de medicamentos da classe da Herceptina, não necessariamente monoclonais, mas inovações radicais em biomedicina. Para abordar esta questão vou fazer um breve histórico do progresso científico que levou ao desenvolvimento da Herceptina, começando por um período anterior, isto é, a década de 50, durante a qual ocorreram as primeiras tentativas de desenvolvimento racional de fármacos para terapia de câncer. Este exercício tem a intenção de destacar os novos desafios encontrados na busca e desenvolvimento de fármacos de 2010 para frente, particularmente para terapia de doenças complexas como o câncer e outras doenças degenerativas multifatoriais.

Desenvolvimento racional de moléculas inibidoras do ciclo celular

Na década de 1950 acreditava-se que o câncer compreendia um grupo de doenças metabólicas estreitamente relacionadas. Esta noção presumia a existência de importantes diferenças bioquímicas entre células

normais e cancerosas, que, uma vez identificadas, poderiam indicar alvos para o desenvolvimento racional de drogas tóxicas com alta especificidade para as células cancerosas. Como se sabe esta previsão não se realizou apesar da intensa investigação científica levada a cabo ao longo de décadas. Não obstante, de maneira racional, foram desenvolvidas moléculas com elevada especificidade para bloquear o ciclo celular, embora igualmente nocivas para ambas as células, normais e cancerosas.

Nos anos 1950 as vias biossintéticas dos desoxiribonucleotídeos, precursores imediatos na síntese do DNA ficaram totalmente conhecidas. Nos organismos em geral, todos os desoxiribonucleotídeos são obtidos através da redução dos respectivos ribonucleotídeos monofosfatos catalisada por redutases específicas (Nordlund & Reichard, 2006). Mas, para a obtenção do timidilato uma reação adicional é necessária para metilar o anel pirimídico da uracila na posição 5 numa reação catalisada pela sintase do timidilato, conforme esquematizado na equação seguinte:



Heilderberger e Cols (1957), de posse deste conhecimento bioquímico, desenharam e sintetizaram análogos de uracila e desoxiuridina com o objetivo de encontrar inibidores da sintase do timidilato de elevada especificidade, que poderiam inibir o ciclo celular e, por conseguinte, bloquear a proliferação das células. O trabalho destes autores, entre muitos compostos, levou à síntese de FUdR (flúor-desoxiuridina) que entra na célula como timidina e é fosforilado pela quinase de timidina para resultar no nucleotídeo FdUMP, que é um inibidor específico e eficaz da sintase de timidilato, bloqueando a síntese de DNA e, por extensão, o ciclo celular.

A explicação definitiva para a eficácia de FUdR no bloqueio do ciclo celular só veio em 1970 (Nordenskjold et al, 1970) quando foram conseguidas medidas confiáveis das concentrações intracelulares dos desoxiribonucleotídeos trifosfatos (dNTPs) ao longo das fases do ciclo celular. Em células quiescentes os níveis dos dNTPs são inferiores a 0,5 pmol/microg DNA e só vão aumentar para 2,5-3,0 pmol/microg DNA no fim da fase G1 e durante a fase S do ciclo celular, paralelamente, também aumentam as atividades das redutases de TTP e ATP e da timidina-quinase por, respectivamente, 7 e 100 vezes. Portanto, as concentrações estacionárias dos

dNTPs, durante a fase S, são suficientes para manter a síntese do DNA nuclear por apenas poucos minutos, explicando porque o bloqueio do ciclo celular por FUdR, além de específico, ser tão imediato. Mas, todo esse processo biossintético essencial ao crescimento celular é idêntico para células normais e cancerosas em proliferação, logo, FUdR, e outras moléculas inibidoras da biossíntese dos dNTPs, são de utilidade menor na terapia do câncer. Outros anti-metabolitos diferentes dos análogos de uracil ou uridina foram desenvolvidos para bloquear a síntese de TMP, mas, como FUdR também atingem igualmente células normais e tumorais.

Dada a vasta complexidade do metabolismo celular, a busca por diferenças bioquímicas específicas entre células normais e tumorais mostrou-se tarefa ingrata. Com o tempo, a noção de que câncer é uma classe de doenças metabólicas foi caindo em descrédito. Aos poucos foi ganhando popularidade a idéia de que o câncer compreende uma série de doenças genéticas resultante do acúmulo de mutações pontuais e alterações cromossômicas progressivamente acumulativas, levando à subversão dos mecanismos moleculares e bioquímicos componentes do sistema de controle do ciclo celular. A partir do início da década de 1970 ganhou força a crença de que as diferenças importantes entre células normais e cancerosas estão nos mecanismos de controle do ciclo celular e não nas grandes vias do metabolismo energético e da biossíntese responsáveis pelo crescimento celular em massa e volume. Uma das correntes bem sucedidas dessa tendência levou à descoberta do EGF (Epidermal Growth Factor) e ao desenvolvimento da Herceptina, conforme o sumário apresentado na seção seguinte.

Ironicamente, nos últimos cinco anos vêm se consolidando resultados experimentais que documentam convincentemente as há muito procuradas diferenças essenciais no metabolismo entre células normais e cancerosas. Estas novidades são brevemente comentadas abaixo.

A descoberta do Epidermal Growth Factor (EGF) e a prova de conceito que levou ao desenvolvimento de Herceptina

A Figura 1 descreve de maneira sumária e esquemática como, ao longo dos últimos 50 anos, o EGF (Epidermal Growth Factor) e o EGFR (EGF-Receptor) foram descobertos e caracterizados química e biologicamente através de uma série de artigos seminais de Stanley Cohen e colaboradores. O conjunto da obra de Cohen sobre EGF estabeleceu o pa-

radigma de sinalização composto por fatores peptídicos de crescimento e seus respectivos receptores (receptores transmembranares dotados de atividade de proteína-tirosina quinase) (Cohen, 1986).

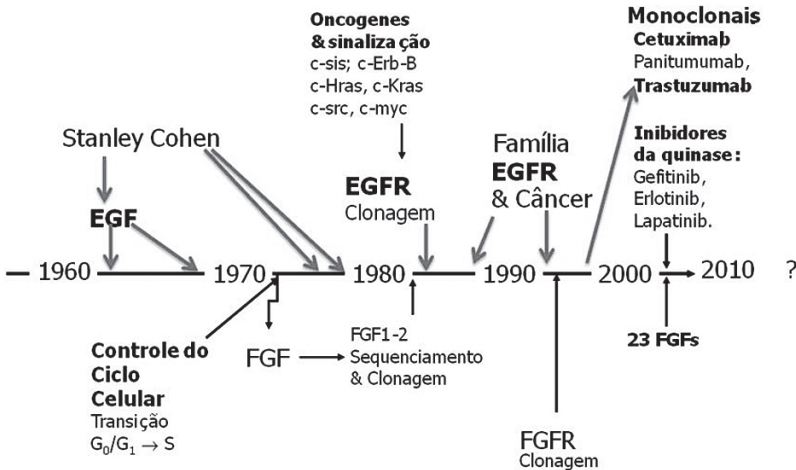


Figura 1: Diagrama da história do paradigma EGF (Epidermal Growth Factor) de sinalização, destacando a época da descoberta dos oncogenes celulares e respectivas vias de sinalização e, mostrando ainda, em paralelo, o progressivo surgimento da família FGF (Fibroblast Growth Factor).

Stanley Cohen descobriu o EGF em 1962 (Cohen, 1962) e chegou à sua seqüência peptídica definitiva em 1973 (Savage, Hash & Cohen, 1973). O primeiro EGF seqüenciado foi o de camundongo: é uma pequena proteína de 53 resíduos de aminoácidos, com 3 pontes internas de dissulfeto, altamente estável e abundante em glândulas salivares. Durante a década de 1960 o EGF atraiu pouca atenção e foi tema de pesquisa explorado apenas pelo laboratório de Cohen. No início dos anos 1970 a demonstração de que EGF promovia a transição $G_0/G_1 \rightarrow S$ do ciclo celular (Armelin, 1973) deu a este fator peptídico de crescimento uma identidade funcional definitiva. Nos anos que se seguiram Cohen publicou os artigos seminais que estabeleceram a sinalização por EGF/EGFR como um paradigma do controle do ciclo celular e da proliferação das células (Carpenter & Cohen, 1979), que lhe rendeu o

prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia de 1986 (S. Cohen, Nobel Lectures, 1986). Em seqüência e decorrência dessa obra pioneira vieram a clonagem dos EGFRs e a implicação dos EGFRs na oncogênese humana, exposta através da descoberta dos oncogenes celulares da família c-Erb-B. Este enorme avanço conceitual propiciou o desenvolvimento dos monoclonais bloqueadores dos EGFRs, assim como dos inibidores específicos das quinases de tirosina dos EGFRs, todos licenciados como medicamentos e atualmente em franco uso na terapia de diversos tipos de câncer (Citri & Yarden, 2006). Por outro lado, em paralelo, o FGF (Fibroblast Growth Factor) básico (também chamado FGF2) foi descoberto em 1973 (Armelin, 1973), mas os FGFs 1 e 2 somente foram seqüenciados 13 anos depois e o primeiro FGFR só foi clonado nos anos 90. Embora tenha tido um progresso inicial lento, a partir dos meados de 1990, a família FGF cresceu rapidamente e o sistema FGFs/FGFRs transformou-se num complexo sistema de sinalização, que diverge significativamente do paradigma EGF/EGFRs e está atualmente sob intensa investigação. Mas não é objetivo deste texto examinar presente e futuro do sistema FGFs/FGFRs.

A pesquisa básica que levou à concepção do eixo de sinalização mitogênica EGF/EGFR convergiu com a área de pesquisa sobre proto-oncogenes celulares quando foi descoberto que os proto-oncogenes c-Erb-B são parálogos codificadores de EGFRs. Esta convergência deu origem à noção de que o complexo EGF/EGFR controla o ciclo celular e por modificação genética dos proto-oncogenes c-Erb-B (mutação ou amplificação gênica) pode contribuir para a oncogênese. Esta noção ganhou status de verdade quando foi verificado que genes da família dos codificadores de EGFRs humanos (HERs) aparecem freqüentemente mutados e ou amplificados em tumores. Particularmente, HER2 (ou Neu ou, ainda, c-Erb-B2) foi encontrado amplificado e altamente expresso em 25-30% dos cânceres de mama de prognóstico desalentador.

Todo esse conhecimento científico permitiu a Gordon Sato e John Mendelsohn, nos primeiros anos da década de 1980 na Universidade da Califórnia San Diego (UCSD), propor uma abordagem original para o desenvolvimento racional de uma nova terapia para câncer dependente de EGFR. Essa abordagem preconizou o desenvolvimento de anticorpos monoclonais contra epitopos dos domínios extracelulares de EGFR humano, para serem usados como agentes terapêuticos capazes de bloquear o desenvolvimento de tumores humanos dependentes da atividade de EGFR. A “prova de con-

ceito” inicialmente adotada consistia no teste da atividade de monoclonais de inibir o crescimento de células tumorais humanas com alta expressão de EGFR, quando inoculadas sob a pele de camundongos imunodeprimidos Nude (Masui et al, 1984). Esse trabalho evoluiu progressivamente até desenvolver o monoclonal C225 com atividade anti-tumor que foi patenteado pela UCSD (US Patent 4.943.533 Erbitux™). Mas, somente em fevereiro de 2004, após múltiplos testes clínicos, o FDA aprovou o uso terapêutico de Erbitux™ na forma do monoclonal humanizado Cetuximab (ver Fig. 1) para tratamento de câncer colo-retal em humanos (Mendelsohn, 2004). Um pouco depois, em março de 2006, o Cetuximab foi também aprovado para terapia de câncer de cabeça e pescoço.

Na mesma direção, em fins da década de 1980, pesquisadores da Genentech iniciaram o desenvolvimento de anticorpos contra HER2, com o intuito de conseguir monoclonais ativos contra o câncer de mama humano. Deste esforço resultou um painel de anticorpos monoclonais murinos capazes de inibir o crescimento de linhagens malignas positivas para HER2. Dentre estes o mais potente, muMAB4D5, foi selecionado para desenvolvimento clínico. Em 1992, muMAB4D5 foi humanizado dando como produto o monoclonal quimérico Trastuzumab (veja Fig. 1), 95% humano e 5% murino (cadeia leve kapa e região constante de IgG1 humanas mais a região hiper-variável do 4D5 murino), que é produzido em células CHO na forma de uma proteína recombinante secretada para o meio de cultura e que exhibe altíssima afinidade por epitopo extracelular da oncoproteína HER2 (Harries & Smith, 2002). Trastuzumab (ou Herceptina) foi aprovado pelo FDA em 1998 para tratamento de câncer de mama e vem sendo comercializado pelo mundo todo desde então.

Trastuzumab é recomendado para pacientes com câncer de mama que exibem amplificação e alta expressão de HER2, os quais representam cerca de 30% do total de pacientes com esta forma de neoplasia. Mas, este tratamento tem sérias limitações, para as quais não há solução racional no momento. Entre os pacientes tratados com Trastuzumab, uma parcela importante não tem benefício nenhum; além disso, aqueles que responderam muito bem ao tratamento inicial podem, posteriormente, apresentar crescimento tumoral resistente a Trastuzumab. Atualmente não há explicação mecanística disponível nem para a falha do tratamento inicial e nem para o aparecimento de resistência. A raiz

do problema está no fato de que os mecanismos de ação da atividade anti-tumor de Trastuzumab permanecem essencialmente desconhecidos (Valabrega et al, 2007).

A abordagem experimental aos mecanismos de ação de Trastuzumab enfrenta dois níveis de complexidade. O primeiro tem a ver com o controle do ciclo celular que, em princípio, está subvertido pelos níveis altos de HER2, cuja ação é antagonizada por Trastuzumab. Entretanto, o conhecimento dos mecanismos moleculares do controle do ciclo celular é ainda insuficiente para permitir uma abordagem experimental conclusiva que preveja os desdobramentos da interação física entre HER2 e Trastuzumab através da rede de sinalização intracelular.

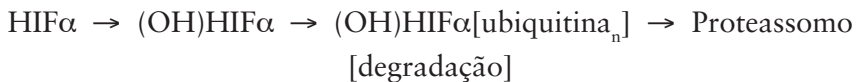
O segundo nível de complexidade refere-se à interação supracelular entre o tumor em crescimento e o organismo hospedeiro. A proliferação descontrolada de células malignas é a origem primária do tumor. No entanto, o crescimento do tumor propriamente dito é limitado por fatores dependentes do hospedeiro como fornecimento de nutrientes e O_2 , resistência dos tecidos sadios à invasão e atividade anti-tumor do sistema imune. Observações experimentais já publicadas sugerem que a interação física entre Trastuzumab e HER2, além de bloquear a progressão no ciclo celular, também inibe mecanismos adaptativos de sobrevivência das células malignas ao micro ambiente do organismo hospedeiro. Entretanto, ainda não é possível traçar um diagrama sistêmico dos mecanismos moleculares e bioquímicos subjacentes à interação entre células malignas e organismo hospedeiro capaz de explicar e antecipar os efeitos da interação física entre Trastuzumab e HER2 no crescimento e sobrevivência dos tumores de mama.

Em suma, o avanço conceitual do conhecimento básico levou ao estabelecimento do paradigma EGF/EGFR como um subsistema de sinalização da grande rede de mecanismos de controle do ciclo celular. O novo paradigma conceitual de sinalização EGF/EGFR foi necessário e suficiente para o desenvolvimento racional dos monoclonais contra EGFRs e, também, dos inibidores farmacológicos da tirosina-quinase dos EGFRs, presentemente utilizados na terapia de alguns tipos freqüentes de câncer. Mas, a superação das limitações apresentadas por esses medicamentos dependem do progresso da biologia sistêmica que aborda a rede de vias moleculares e bioquímicas que controlam o ciclo celular e a proliferação das células.

Finalmente: alterações metabólicas próprias da transformação maligna

Há quase um século Warburg observou intensa atividade glicolítica com abundante produção de lactato em células tumorais mesmo em presença de elevada pressão parcial de O₂, fenômeno que ficou conhecido como “efeito Warburg”. Embora largamente confirmado e reconhecido como fenômeno indicador de “lesão bioquímica” inerente ao fenótipo maligno, os mecanismos do “efeito Warburg” só foram elucidados recentemente (King et al, 2006). O “efeito Warburg” é consequência de mutações em genes codificadores de enzimas clássicas do metabolismo mitocondrial que provavelmente contribuem para o progresso da transformação maligna.

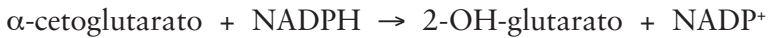
Mutações com perda de função nas enzimas desidrogenase succínica (SDH) e fumarato hidratase (FH), ambas pertencentes ao ciclo de Krebs, causam acumulação de, respectivamente, succinato e fumarato, dois metabolitos que vazam para o citoplasma, pois têm transporte facilitado pela membrana mitocondrial. No citoplasma ambos, succinato e fumarato, inibem prolil-hidroxilases (PHDs) que catalisam a hidroxilação de HIF α (Hypoxia-Inducible Factor). Na forma hidroxilada ((OH)HIF α) o HIF α é substrato de uma ubiquitina ligase específica (Von Hippel-Landau, pVHL) e, uma vez ubiquitinada segue para degradação no proteassomo. Este processo, esquematizado abaixo, mantém o HIF α em níveis negligenciáveis se O₂ for abundante (normoxia). Com SDH e/ou FH inativados por mutações, o succinato e/ou fumarato acumulados inibem as PHDs, permitindo o aumento da concentração de HIF α e a emergência do “efeito Warburg” mesmo em condições de normoxia (King et al, 2006).



HIF é um fator de transcrição heterodimérico composto por HIF α (HIF1 α , 2 α ou 3 α) e HIF β (HIF1 β ou 2 β), cuja atividade confere às células capacidade adaptativa a hipoxia. O HIF β é uma proteína nuclear, muito estável e inativa na forma monomérica. Por outro lado, o HIF α é proteína citoplasmática muito instável devido à hidroxilação catalisada pelas PHDs (processo mostrado no esquema acima). As PHDs são ativadas por O₂ e ligam O₂ com alto Km; logo, aos primeiros sinais de hipoxia as PHDs perdem atividade. Conseqüentemente, aumenta a concentração

de HIF α citoplasmático, que migra para núcleo e forma o dímero ativo HIF α /HIF β , disparando o programa de transcrição gênica de adaptação celular à hipoxia. Além do O₂, o α -cetogluturato também é um ativador das PHDs criando uma alça de comunicação entre processo regulatório de HIF e o metabolismo mitocondrial. Portanto, o conjunto PHD/HIF é um subsistema de sinalização que protege a célula da falta de O₂, conectando a rede de sinalização celular às grandes vias do metabolismo energético.

No último par de anos foi descoberto um novo desvio metabólico que contribui para a emergência do “efeito Warburg” em células malignas. Em eucariotos há dois tipos de isocitrato desidrogenase (IDH), um tipo é o encontrado no ciclo de Krebs (IDH3) que atua com NAD⁺/NADH, o outro compreende IDH1 (citoplasmática) e IDH2 (mitocondrial), cuja coenzima é o par NADP⁺/NADPH. Foram encontradas em diversas formas de câncer humano mutações que tornam tanto IDH1 como IDH2 em redutases capazes de catalisar a redução do α -cetogluturato através da reação seguinte:



Acontece que o 2-OH-glutarato é um inibidor das PHDs e leva à ativação constitutiva de HIF α /HIF β , independentemente da pressão parcial de O₂. Portanto, 2-OH-glutarato é um exemplo inédito de metabolito oncogênico.

Assim, fechou-se o círculo. Há 90 anos o “efeito Warburg” foi descrito em células malignas e o câncer ficou conceituado como doença metabólica. Mas, o “efeito Warburg” não se firmou como um desvio metabólico importante na oncogênese e o câncer como doença metabólica caiu em desfavor. Em torno de 1970 o câncer passou a ser considerado uma doença genética e a descoberta do sistema de sinalização EGF/EGFR e da identidade entre a família dos oncogenes c-Erb-B e a família dos genes codificadores dos EGFRs colocou o foco das lesões oncogênicas nas vias de sinalização que comandam o controle do ciclo celular. Nos últimos 5 anos o “efeito Warburg” foi atualizado e repaginado com as descobertas de lesões metabólicas subjacentes à transformação maligna. De 2010 para as próximas décadas a ênfase é e será, por um lado, em modelos computacionais conectando vias metabólicas e redes de sinalização e, por outro, em experimentação quantitativa desenhada a partir desses modelos computacionais. Em outras palavras a era da biologia sistêmica está definitivamente instalada.

Nos 50 anos cobertos sumariamente pelo diagrama da Fig. 1 três paradigmas conceituais e metodológicos, com seus respectivos focos, se sucederam: 1) antes de 1970, bioquímica (focos em enzimas, metabolitos e vias metabólicas); 2) entre 1970 e 2000, biologia celular e molecular (focos em DNA recombinante, estrutura e função de proteínas, receptores transmembranares e intracelulares de hormônios e fatores de crescimento, segundos mensageiros e vias de sinalização celular); 3) biologia sistêmica ou “Systems Biology” (focos em abordagens ômicas, experimentação quantitativa e modelagem matemático-computacional). Este diagrama foi motivado pelo tema natureza e terapia do câncer, mas a mesma sucessão de paradigmas conceituais/metodológicos se aplica a outras doenças multifatoriais de alta complexidade.

Considerações Finais

No comentário final deste breve artigo volto à questão inicial: é realista esperar que o Instituto Butantan possa atuar competitivamente no desenvolvimento de inovações radicais na área de fármacos?

Uma resposta concreta a esta questão pode ser encontrada no projeto CAT/CEPID (“Center of Applied Toxinology” ou Centro de Toxinologia Aplicada) que o Prof. Antonio C.M. Camargo propôs ao Programa CEPIDs-FAPESP e conseguiu aprovação e instalação a partir de 2001. O objetivo geral do projeto é buscar toxinas em venenos e secreções de animais, plantas e microrganismos que tenham atividade biológica promissora para o desenvolvimento de novos fármacos. Um projeto, sem dúvida, bem dentro da vocação histórica do Instituto Butantan. O racional desta proposta se baseia na noção bem aceita de que venenos de animais peçonhentos são ricos em toxinas, selecionadas ao longo das eras da evolução biológica, para agir de maneira concertada e com alta especificidade bioquímico-molecular sobre pontos definidos da fisiologia de suas presas naturais. A fase inicial do projeto CAT/CEPID foi exitosa, pois levou ao isolamento e caracterização química de diversas toxinas com atividade biológica interessante, que resultaram em diversas patentes de moléculas com potencial para o desenvolvimento de novos fármacos, segundo testes preliminares de “provas de conceito”. Não é este o lugar para fazer uma análise exaustiva dos resultados atuais do CAT/CEPID. Mas, a partir dos

bons resultados iniciais deste projeto, é lícito responder positivamente à questão proposta: sim, o Instituto Butantan pode seguir com perspectivas de sucesso a rota de toxinas naturais para novos fármacos.

Cabe, no entanto, encerrar o texto com algumas observações sóbrias que qualifiquem esta resposta otimista à questão central deste artigo. Há múltiplos desafios a vencer para que o Instituto Butantan se transforme num competitivo desenvolvedor de novos fármacos a partir de toxinas naturais. Dois dos mais imediatos desses desafios podem ser mencionados explicitamente como metas a serem atingidas no futuro próximo.

O CAT/CEPID, apesar dos resultados iniciais promissores na forma de publicações e patentes, ainda não estabeleceu uma “prova de conceito” definitiva para nenhuma de suas moléculas candidatas a fármaco. Presentemente, o desenho de uma “prova de conceito” deve seguir moldes conceituais e metodológicos de biologia sistêmica, que não é prática rotineira entre nós. A esta altura é oportuno recorrer a um breve destaque para dar uma noção de contorno desse desafio.

A atual tecnologia de base científica se caracteriza pela aproximação final entre “know why” e “know how”. No concernente à biologia duas tendências dominantes se auto-alimentam. A primeira está levando à convergência definitiva das disciplinas biológicas tradicionais (embriologia, imunologia, bioquímica, biofísica, etc) num vasto espaço interdisciplinar. A segunda tendência vem das técnicas “ômicas” que disparam recorrentes e progressivas mega-explosões de dados que vão se acumulando nesse espaço interdisciplinar, cuja denominação mais apropriada talvez seja espaço indisciplinado. A biologia sistêmica (ou “Systems Biology”) procura gerar conhecimento a partir desse espaço indisciplinado de dados através de modelos matemático-computacionais de múltipla resolução conectando redes moleculares de sinalização, vias metabólicas e comportamento celular.

Nestes últimos anos do projeto CAT/CEPID, os pesquisadores seniores estão enfrentando o desafio dessa nova biologia através de recortes metodológico-conceituais na forma de projetos temáticos de pesquisa científica, suficientes para fundamentar o desenho de “provas de conceito” (“proofs-of-concept”) convincentes para sustentar suas propostas de inovação.

A outra meta importante e razoável para o CAT/CEPID, e para o Instituto Butantan, é executar testes pré-clínicos para seus candidatos a novos fármacos. No entanto, é voz corrente que no Brasil não há nenhuma instituição pública ou privada em condições de fazer testes pré-

clínicos com chances de ganhar certificação de classe internacional. Para lidar com esta dificuldade, neste momento, laboratórios participantes do CAT/CEPID estão construindo instalações e desenvolvendo procedimentos com o objetivo de executar testes pré-clínicos que alcancem certificação internacional.

Agradecimento

O autor agradece à Dra. Solange M. T. Serrano pela leitura, crítica e sugestões ao manuscrito.

Referências bibliográficas.

- Armelin, HA. Pituitary extracts and steroid hormones in the control of 3T3 cell growth. *Proc Natl Acad Sci. U S A*, 1973; 70(9):2702-2706.
- Carpenter, G., Cohen, S. Epidermal growth factor. *Annu Rev Biochem.* 1979; 48: 193-216.
- Citri, A., Yarden, Y. EGF-ERBB signalling: towards the systems level. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006; 7(7): 505-516.
- Cohen, S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. *J Biol Chem.* 1962; 237: 1555-1562.
- Cohen, S. Epidermal Growth Factor. *Nobel Lecture.* 8 december, 1986.
- Harries, M., Smith, I. The development and clinical use of trastuzumab (Herceptin) *Endocrine-Related Cancer.* 2002; 9: 75-85.
- Heilderger, C. et al Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. *Nature.* 1957; 179: 663-666.
- King, A., Selack, M.A., Gottlieb, E. Succinate dehydrogenase and fumarate hydratase: linking mitochondrial dysfunction and cancer. *Oncogene.* 2006; 25: 4675-4682.
- Masul, H., Kawamoto, T., Sato, JD. Wolf, B., Sato, G., Mendelsohn, J. Growth Inhibition of Human Tumor Cells in Athymic Mice by Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibodies. *Cancer Res.* 1984; 44: 1002-1007.
- Mendelsohn, J. EGF receptors as a target for cancer therapy *Transactions of the American Clinical and Climatological Association.* 2004; 11: 249-255.

- Nordenskjold, B., Skoog, L., Brown, N., Reichard, P., Deoxyribonucleotide Pools and Deoxyribonucleic Acid Synthesis in Cultured Mouse Embryo Cells. *J Biol Chem.* 1970; 245: 5360-5368.
- Nordlund, P., Reichard, P. Ribonucleotide Reductases *Annu. Rev. Biochem.* 2006; 75: 681-706.
- Savage, CR Jr., Hash, JH., Cohen, S. Epidermal growth factor. Location of disulfide bonds. *J Biol Chem.* 1973; 248(22): 7669-7672.
- Valabrega, G., Montemurro, F., Aglietta, M. Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. *Annals of Oncology*, January 17, 2007

Data do recebimento do artigo: 10/11/2009

Data de Aprovação: 25/03/2010

Conflito de Interesse: Nenhum declarado.

Fonte de Financiamento : Nenhuma declarada.

Desafios para o desenvolvimento de moléculas com potencial terapêutico

Challenges for the development of molecules with therapeutic potential.

Ana Marisa Chudzinski-Tavassi¹

Resumo: Este artigo tem como objetivo apresentar ao leitor aspectos da atual discussão sobre o desenvolvimento de moléculas com potencial terapêutico em nosso país. O texto foi preparado com base na apresentação realizada no Seminário – Práticas e Políticas de Inovação Tecnológica para a Consolidação do SUS, realizado em 22 de setembro de 2009 no Instituto Butantan, em São Paulo. O artigo discute os principais problemas encontrados nesta tentativa de desenvolvimento biotecnológico e de inovação resultante das parcerias com as indústrias nacionais do setor.

Palavras-chave: Pesquisa em biotecnologia, Desenvolvimento tecnológico, Instituto Butantan

Abstract: This paper aims to present the reader aspects of the current discussion on the molecules development with therapeutic potential in our country. The text was prepared based on a presentation showed at the Seminar - Practices and Policies of Technological Innovation for the consolidation of SUS, held on September 22, 2009 at the Butantan Institute in Sao Paulo.

The article intends to argue the main problems discovered while trying the biotechnology development and innovation resulting from partnerships with the national industries sector.

Key- words: Research in biotechnology, Technological development, Butantan Institute

¹ PqC VI Laboratório de Bioquímica e Biofísica, Instituto Butantan
amchudzinski@butantan.gov.br

Introdução

É freqüente a correlação entre os índices de desenvolvimento biotecnológicos e índices de desenvolvimento de um país. Como a formação de pessoal para atuar na área biotecnológica é imprescindível para o bom desempenho desse setor, todos os países que tiveram desenvolvimento tecnológico acelerado investiram em formação de pessoal e contaram com uma infra-estrutura previamente estabelecida em universidades e institutos de pesquisa.

A palavra *Inovação* que significa novidade ou renovação refere-se a uma idéia, método ou objeto que é criado e que pouco se parece com padrões anteriores. Também pode significar o desenvolvimento de um novo processo, produtos ou serviços em resposta antecipada às necessidades e expectativas.

Inovação é um dos termos mais atuais no mundo neste momento, em todas as áreas do conhecimento humano. O Brasil, num contexto global e não diferente de outros países tem trabalhado no sentido de inovar e os resultados se percebem claramente em muitos segmentos, como por exemplo, na agricultura, na indústria aeronáutica e na mineração, segmentos esses onde o desenvolvimento tecnológico tem gerado riquezas e divisas para o país.

Tendo em vista a vastidão do território brasileiro (8.511.965 km², constituído de 26 Estados mais o Distrito Federal) e a distribuição do sistema de ensino superior, especialmente das grandes universidades, bem como a concentração das indústrias em maior número nas regiões Sul e Sudeste, o desenvolvimento inovativo está também mais concentrado nessas regiões, embora a difusão desses objetivos esteja acontecendo em todo o território nacional.

É bastante natural também que as inovações ocorram nas universidades tendo em vista o grande número de professores e pesquisadores que nelas trabalham e também porque nelas se encontram laboratórios bem montados e com equipamentos de última geração. Também nelas ocorre acesso fácil a informação global e a financiamentos de agências de fomento aos projetos dos pesquisadores, bem como bolsas de estudo para técnicos e alunos, desde estágios de iniciação científica até bolsas para jovens pesquisadores e professores visitantes, de pós-doutorado, e de outras modalidades, o que facilita e propicia uma constante renovação no ambiente.

Assim, o sistema de pesquisa no Brasil, considerando todas as áreas, encontra-se distribuído da seguinte forma em relação à concentração

de pesquisadores: Instituições governamentais: 6,5%; Empresas: 25,8%; Universidades: 66,6%. (Fonte: MCT, 2007)²

Considerando-se apenas a maior universidade do país, a Universidade de São Paulo (USP), nela trabalham mais de cinco mil professores/pesquisadores. Também os institutos de pesquisa concentram muitos pesquisadores, por exemplo, o Instituto Butantan, órgão da administração direta do Governo do Estado de São Paulo, possui em seu quadro cerca de 200 pesquisadores em uma carreira que se inicia em nível I e vai até o nível VI.

O número de publicações bem como o índice de impacto destas, gerados por todos esses pesquisadores, tem crescido anualmente, colocando o Brasil na lista dos países que fazem ciência de qualidade. Tendo em vista que o nível de produtividade dos pesquisadores é medido pela regularidade e impacto das publicações, a tendência é cada vez mais melhorar tanto em número quanto em qualidade. No entanto, existe um descompasso claro em relação à proteção intelectual dos avanços científicos e tecnológicos quando se analisa a relação publicação versus depósitos de patentes, licenciamentos e transferência de tecnologia, e isso é muito marcante no setor biofarmacêutico. No último século, inovações radicais neste segmento não foram registradas no Brasil e isso é um ponto de reflexão e alerta.

Desenvolvimento Biofarmacêutico no Brasil - Ambiente regulatório e Lei de Propriedade Industrial

O Brasil é signatário da Convenção de Paris (Stockholm Revision), do Tratado de Cooperação (PCT), e do *Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights* (TRIPS). Também é membro da *World International Patent Organization* (WIPO) e possui uma Lei de Propriedade Industrial (Lei 9.279/96) desde 15 de Maio de 1997, substituindo a antiga Lei 5772/71. Desde 1996 a Brasil reconhece patente química, de alimentos e de medicamentos.

Assim, o Brasil possui um ambiente regulatório para proteção de suas invenções e descobertas, bem como para possibilitar o desenvolvimento das mesmas.

² Ciência, Tecnologia e Inovação para o Desenvolvimento Nacional. PACTI 2007-2010. Acesso em www.mct.gov.br

A indústria farmacêutica brasileira, no entanto, até muito recentemente, basicamente produzia tecnologias conhecidas ou dominadas, produzindo compostos para o comércio nacional, por exemplo, genéricos e similares, não estando preparada para a realização de inovações radicais, que visam o desenvolvimento de tecnologias com o intuito de alcançar a transformação de novas moléculas, em novos medicamentos.

Desenvolvimento Biofarmacêutico - Oportunidades

A rica biodiversidade brasileira constitui uma grande oportunidade para a descoberta de novas moléculas com potencial terapêutico. Sabe-se que entre 10 e 20% de todas as espécies conhecidas no mundo estão presentes no Brasil (cerca de dois milhões) e que muitas destas espécies são encontradas exclusivamente no Brasil.

Da mesma forma que temos um ambiente regulatório para a proteção intelectual, o Brasil tem uma política de biotecnologia e protege a biodiversidade por vários Atos Governamentais. Como exemplo, temos o Ato nº 6.041 de fevereiro de 2007, que cria o Comitê Nacional de Biotecnologia, o qual coloca a biotecnologia e desenvolvimento de medicamentos entre as prioridades do Governo Federal.

Lei de Inovação

Com o objetivo de promover a transferência de tecnologia para o setor produtor foi criada em dezembro de 2004 (Lei 10.973) e regulamentada em outubro de 2005 (Decreto 5.563 de 11/10/05) a Lei de Inovação Federal que regula as relações públicas e privadas nas Instituições de Ciência e Tecnologia (ICT) brasileiras da seguinte forma:

Art. 9. É facultado à ICT prestar às instituições públicas ou privadas serviços compatíveis com os objetivos da Lei nº 10.973, de 2004, nas atividades voltadas à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo.

Art. 10. É facultado à ICT celebrar acordos de parceria para realização de atividades conjuntas de pesquisa científica e tecnológica e desenvolvimento de tecnologia, produto ou processo, com instituições públicas e privadas.

Art. 14. É assegurada ao criador participação mínima de cinco por cento e máxima de um terço nos ganhos econômicos, auferidos pela ICT, resultantes de contratos de transferência de tecnologia e de licenciamento para outorga de direito de uso ou de exploração de criação protegida da qual tenha sido o inventor, obtentor ou autor, aplicando-se, no que couber, o disposto no parágrafo único do art. 93 da Lei no 9.279, de 1996.

Art. 17. A ICT deverá dispor de Núcleo de Inovação Tecnológica, próprio ou em associação com outras ICT, com a finalidade de gerir sua política de inovação.

A criação da Lei de Inovação Federal estimulou as discussões entre os setores públicos e privados uma vez que ela trata diretamente dos incentivos para inovação e pesquisa científico-tecnológica.

Assim, as instituições com caráter jurídico de ICT – Instituições de Ciência e Tecnologia – possuem um arcabouço legal para ser titular de patentes, realizarem contratos de licenciamento, transferência de tecnologia e prestação de serviços, desde que possuam diretrizes estabelecidas por um Núcleo de Inovação Tecnológica (NIT), respeitando as leis vigentes.

No caso das ICTs do Estado de São Paulo, existe uma preocupação com a interpretação do Artigo 272 da Constituição do Estado de São Paulo onde se lê que “O patrimônio físico, cultural e científico dos museus, institutos e centros de pesquisa da administração direta, indireta e fundacional são inalienáveis e intransferíveis, sem audiência da comunidade científica e aprovação prévia do Poder Legislativo”. Assim, ainda que amparadas pelo arcabouço da Lei de Inovação Federal, as ICTs que estiverem neste contexto poderiam ter seus processos inovativos engessados em relação às relações público x privadas, visto que, uma vez que patentes podem ser consideradas bens, um impedimento claro para a realização de contratos de licenciamento e transferência de tecnologia, seria interpretado neste artigo da Constituição Paulista.

Dessa forma, como a interpretação desse artigo da Constituição do Estado de São Paulo, ainda não é clara para muitos NITs e instituições, torna-se crucial o seu entendimento bem como a discussão sobre sua interpretação, para prevenir problemas de insegurança jurídica, nos processos inovativos que tenham interface público/privada. Dependendo da interpretação desse artigo da Constituição dificilmente financiamentos externos seriam destinados ao desenvolvimento de inovações realizadas em algumas instituições.

A experiência do programa CEPID - centros de pesquisa, inovação e difusão da FAPESP no Instituto Butantan.

Antes mesmo da Lei de Inovação, a FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) criou um programa de financiamento a pesquisa de longo prazo (11 anos) e 10 centros inovativos foram aprovados, sendo um deles o CAT (Centro de Toxinologia Aplicada ou “Center for Applied Toxinology”), instalado no Instituto Butantan.

Os objetivos da FAPESP para todos esses Centros foram: interação entre empresas públicas e privadas; estimular a criação de pequenas empresas; difusão do conhecimento e criação e aperfeiçoamento de recursos humanos.

O CAT foi coordenado desde sua criação em 2000 até 2009, pelo Prof. Dr. Antonio Carlos Martins de Camargo, que idealizou um Centro destinado à descoberta, caracterização e realização de provas de conceito de moléculas, oriundas de toxinas e secreções animais, com potencial terapêutico, em modelo de “*facilities*”. Trata-se de um centro com um dos parques tecnológicos mais bem equipados do país. Desde sua formação o CAT contou com a participação de indústrias farmacêuticas brasileiras (Biolab, União Química e Aché-Biosintética, representadas por um consórcio denominado COINFAR (Consórcio das Indústrias Farmacêuticas) e também da Cristália. O molde utilizado para a concretização deste Centro foi baseado em um contrato assinado pela FAPESP e indústrias farmacêuticas, e reconhecido em cartório, que estabelece as condições da parceria e normatiza as propriedades intelectuais (depósitos, licenciamentos e *royalties* de patentes) originados no programa CAT/CEPID.

A forma estabelecida neste contrato divide a titularidade das patentes entre a FAPESP, uma das empresas farmacêuticas e o pesquisador principal. A participação do pesquisador na titularidade possui como objetivo o incentivo à proteção das descobertas e invenções antes de sua divulgação por meio de publicações.

Além disso, o contrato estabelece que os pesquisadores diretamente envolvidos com a inovação devem constar nas patentes como inventores e possuem direito a *royalties* quando o produto for comercializado. Ainda, o contrato prevê a porcentagem de *royalties* à Instituição de origem do pesquisador e a responsabilidade da empresa farmacêutica quanto às taxas dos processos de patenteamento e de desenvolvimento das fases pós-descoberta da molécula.

Assim, acreditando neste programa muito especial da FAPESP, 11 patentes foram depositadas no Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI), junto com as indústrias farmacêuticas, sendo que a maioria dessas patentes, após um ano do seu depósito no Brasil, teve também uma extensão de proteção pelo PCT e atualmente passam por fases de proteção em diversos países do mundo.

Porém, o depósito de uma patente é apenas uma das partes da cadeia de desenvolvimento biofarmacêutico, sendo que a grande expectativa do programa da FAPESP, bem como dos pesquisadores envolvidos nos processos de proteção intelectual, sempre foi à possibilidade de transformação da descoberta em produto.

Neste sentido, a falta de diagnóstico inicial sobre as condições de desenvolvimento de inovações radicais no segmento farmacêutico, no Brasil, foi um fator limitante para o bom andamento do desenvolvimento das patentes depositadas. Muito embora muitos esforços tenham sido realizados no sentido de tornar possível esta etapa no país, entendeu-se nos primeiros anos do programa CAT que o país não estava preparado para muitos dos passos necessários. Desde a produção, de forma escalonável e rastreável, de matéria prima, como peptídeos e proteínas (nativas e recombinantes) até testes pré-clínicos, o país não dispunha de laboratórios com infra-estrutura adequada para sua realização. Interessante que se detectou um grande potencial de recursos humanos capazes de realizar tais etapas, mas também que estes estavam dispersos em diferentes centros de pesquisa e universidades, especialmente em instituições públicas. A indústria, por outro lado, não dispunha de laboratórios e pesquisadores para a realização de tal etapa de desenvolvimento. Foi este o ponto crítico para o não sucesso imediato do programa CAT no segmento patentes.

Um dos esforços para o desenvolvimento das moléculas com patentes depositadas foi um convênio “Ação transversal” da FINEP, entre o Instituto Butantan e as empresas do COINFAR, com o objetivo de realizar os testes pré-clínicos de quatro moléculas com patente depositada nos moldes CAT/CEPID. Mais uma vez a falta de diagnóstico foi o fator limitante. O convênio da FINEP previa, em suas cláusulas, a realização de um documento entre as partes (Instituto Butantan e Indústrias) acordando sobre as propriedades intelectuais e seus licenciamentos. Também o convênio FINEP não permitia o uso do dinheiro do convênio para pagamento de testes fora do Brasil.

De uma parte tentou-se criar condições para a realização dos testes pré-clínicos no país e de outra parte vários esforços foram realizados pelo Instituto Butantan, no sentido de tornar possível o cumprimento das cláusulas relativas à propriedade intelectual.

O Instituto Butantan criou uma comissão de inovação tecnológica (CIT), com características de NIT e também criou e publicou no Diário Oficial (DOE 8/4/2008) as Diretrizes para nortear as inovações x patentes, geradas na Instituição, com ou sem investimentos externos, uma vez que até então a experiência da Instituição com patentes se restringia àquelas relacionadas à imunobiológicos produzidos ou de interesse para produção na Instituição (denominamos isso de “inovação para dentro”).

Esta nova modalidade de patentes, surgida a partir dos projetos vinculados ao programa CAT/CEPID, agora poderia ser denominada “inovação para fora”, pois o Instituto não teria condição nem a missão de produzir ou desenvolver todas as possíveis descobertas realizadas pelo seu grupo de pesquisadores, necessitando então estabelecer interações com o setor produtor privado.

Detectou-se a impossibilidade do Instituto Butantan assumir a titularidade das patentes, bem como de realizar contratos de licenciamento e/ou de transferência de tecnologia por ser um Órgão da Administração Direta do Governo do Estado de São Paulo e não possuir personalidade jurídica autônoma e, conseqüentemente, não ter autonomia para assinatura de contratos desta natureza. Ainda que seja um dos Centros de Pesquisa de maior renome nacional e internacional, as patentes geradas no Instituto Butantan sofrem ainda hoje de mal chamado “insegurança jurídica” que afeta diretamente o seu desenvolvimento pelas indústrias.

O que está sendo considerado como insegurança jurídica pelas indústrias, capaz de impedir o investimento no desenvolvimento destas patentes que inclusive possuem a co-titularidade das indústrias e que tem um contrato que as rege na FAPESP?

Basicamente a Indústria tem argumentado que o fato da instituição do pesquisador não figurar na patente como titular, constitui um caráter frágil ao investimento. Também a incapacidade da Instituição em assinar contratos de transferência de tecnologia, torna o processo difícil ou inoperante.

No entanto, este aspecto não é de fácil solução e não depende de vontade institucional nem tampouco dos pesquisadores ou do programa CAT/CEPID, ou ainda da FAPESP.

Trata-se de uma disposição legal de constituição do Instituto Butantan, que somente pode ser alterada por decretos governamentais. Este aspecto demorou muito para ser compreendido pelos segmentos partícipes das patentes e inclusive desgastou muito o programa CAT/CEPID, levando a uma nova coordenação, neste último ano, agora tendo a sua frente o Prof. Dr. Hugo Armelin, que anunciou nova diretriz para este Centro.

Assim, após grande expectativa para solucionar estas intrigantes questões legais, a Lei de Inovação Paulista, em julho de 2008 foi publicada no Diário Oficial do Estado, constituindo uma forte esperança, especialmente porque abria a perspectiva para resolução das cláusulas do convênio FINEP, que teria seu fim em junho de 2009, bem como para as demais patentes depositadas ou que viriam a ser depositadas. Aguardou-se dia após dia a regulamentação de tal lei uma vez que ela possibilitaria ao Instituto Butantan obter o caráter jurídico necessário para desempenhar seu papel de ICT (de direito). Infelizmente a regulamentação desta lei aconteceu apenas em 18 de agosto de 2009 e nela ainda não se esclareceu a condição do Instituto Butantan. Com isso não fomos capazes de cumprir as cláusulas do convênio FINEP, relativas à propriedade intelectual e licenciamento, não sendo possível assinar juntamente com as indústrias farmacêuticas o documento que regularia as patentes. Por esta razão, a última parcela de dinheiro do convênio FINEP não foi liberada, prejudicando enormemente a finalização do projeto.

Oportunidades e ameaças para o convênio

Quais foram os avanços e prejuízos neste convênio?

Duas patentes foram depositadas nos Estados Unidos no United States Patent and Trademark Office (USPTO), ambas nos moldes CAT/CEPID, pois era este o único molde possível no momento, e um forte investimento no treinamento de RH especialmente de pessoas vinculadas às indústrias farmacêuticas que compunham o COINFAR, através de viagens exploratórias a centros de desenvolvimento e prestação de serviços internacionais, bem como no aprendizado de gestão de projetos e delineamentos de testes pre-clínicos. Também foi realizado um forte treinamento de pesquisadores e alunos envolvidos nos processos das patentes no sentido de realização de protocolos operacionais padrão, rastreabilidade e reprodutibilidade.

Um grande movimento foi realizado em nível nacional, no sentido de se averiguar e estimular a criação de condições para realização de testes

pré-clínicos no país e isso repercutiu de forma muito positiva, contribuindo para esta nova percepção de ciência no país.

Ainda, no momento em que se entendeu a dificuldade da realização dos testes pré-clínicos no Brasil, a indústria farmacêutica optou por assumir parte destes testes com verba independente e de fato assim o fez sendo que alguns testes foram realizados e confirmaram o potencial que algumas destas moléculas possuem. Com esta postura da indústria, decidiu-se utilizar parte do investimento da FINEP para a instalação condições para realização de alguns testes pré-clínicos, dentro de padrões internacionais, em dois laboratórios no Instituto Butantan. Um dos laboratórios para realizar testes de analgesia e dor e outro para produzir proteínas recombinantes (até 10 litros em bioreatores e shakers) de forma escalonável bem como purificá-las de forma ranteável e reprodutível, cujo resultado poderia garantir moléculas com qualidade suficiente para serem aprovadas para uso em testes pré-clínicos e também para executar diferentes testes de atividade utilizando-se de protocolos operacionais padrão (POPs).

O Laboratório de Dor e Analgesia foi concluído recentemente, estando apto a executar testes que podem ser validados, constituindo o primeiro laboratório nacional com infraestrutura internacional para tais testes. No entanto, a não liberação da última parcela do convênio FINEP impossibilitou a finalização das instalações do outro laboratório, tão crucial para o processo de desenvolvimento de novas moléculas, e que também constituiria o primeiro com infraestrutura internacional para os testes propostos. Evidentemente que serão investidos esforços no sentido de finalizar esta implantação, porém mais uma vez ficou clara a falta de diagnóstico gerando a descontinuidade de um projeto de grande importância em âmbito nacional.

Em virtude, especialmente das inseguranças jurídicas, o desenvolvimento de moléculas promissoras (entre elas antitumoral, analgésico, pro - coagulante anti-hipertensivo) tiveram um engessamento por parte das indústrias, ficando este desenvolvimento restrito aos laboratórios dos pesquisadores envolvidos.

Após um longo tempo de impasse aguardando o desenrolar dos assuntos legais, porém sem nenhum avanço em relação à época do depósito das patentes, as indústrias farmacêuticas estão declarando atualmente a sua decisão em realizar testes pré-clínicos para as moléculas a eles licenciadas, independente da resolução das inseguranças jurídicas existentes desde o início do processo, visto que a Lei de Inovação Paulista não foi

capaz de solucionar os problemas e tendo em vista o tempo limitado de licenciamento das patentes.

Espera-se que realmente as empresas promovam investimentos na realização dos testes pré-clínicos, independentemente se dentro ou fora do Brasil, e que os resultados sejam promissores. Se assim for, estas patentes atingirão um patamar de maior interesse, inclusive de capital estrangeiro e talvez até lá os problemas jurídicos possa ter uma solução, permitindo que elas se transformem em bens para a sociedade e em riqueza para o país.

Em síntese, os principais problemas encontrados na tentativa de Inovação com as Indústrias Nacionais foram os seguintes:

- Ambiente não favorável ao desenvolvimento biofarmacêutico;
- Dificuldade de objetivos comuns entre empresas e academia;
- Falta de conhecimento dos entraves legais por parte de todos os parceiros;

- Falta de experiência e competências;
- Escassez de profissionais capacitados;
- Ausência de uma rede integrada de desenvolvimento;
- Sistema de patentes complicado e moroso.
- Aspectos regulatórios para este tipo de desenvolvimento ainda precisam ser melhorados.

- O nível de investimentos industrial ainda é pequeno devido aos possíveis riscos jurídicos.

- Investimentos do governo tendem a ser espalhados ao invés de qualificar alguns laboratórios como referência.

- Testes Pré-clínicos-GLP

- Escalonamento – GMP

- Construção de laboratórios focados em sistema de qualidade, rastreabilidade e reprodutibilidade para desenvolvimento de testes pré-clínicos.

Cabe aqui apontar que os fatores acima listados não seguem nenhuma ordem de importância ou de relevância, pois cada um deles em maior ou menor intensidade constitui obstáculo para o desenvolvimento científico nacional.

Considerações Finais

Em conclusão, o incremento do relacionamento entre organizações estatais (como o Instituto Butantan) e privadas (indústrias) ainda depen-

de de fatores tais como: políticas específicas para o setor, eliminação das inseguranças jurídicas, aumentos dos investimentos pelas empresas em projetos conjuntos, definição pelas empresas das etapas de desenvolvimento, e principalmente de uma política de inovação a ser implementada pelos ICT e NIT.

Apesar de todos os problemas citados no decorrer deste texto, o Laboratório de Bioquímica e Biofísica do Instituto Butantan tem atuado na triagem de novos compostos de origem animal com potencial terapêutico para problemas cardiovasculares e câncer, utilizando análises proteômicas e de transcritos através da construção de bibliotecas. Dessas análises resultaram o isolamento e produção recombinante de moléculas ativas no sistema hemostático (Lopap, Losac e Amblyomin-X) e com promissor potencial de aplicação terapêutica. O Amblyomin-X vem demonstrando resultados muito interessantes na regressão tumoral e mecanismo de ação e, apesar das inseguranças jurídicas apontadas anteriormente a empresa União Química revelou a decisão de seguir os testes para desenvolvimento desta molécula. Da mesma forma está se posicionando a Biolab, no sentido de realizar os testes pré-clínicos relativos a uma das patentes do Lopap. Essas decisões estão acontecendo, após pelo menos dois anos de discussões sobre inseguranças jurídicas, o que certamente causou um grande atraso ao desenvolvimento das moléculas bem como perdas, como foi o caso do convênio FINEP citado anteriormente. De qualquer forma, apesar do atraso, a decisão das indústrias abre uma nova perspectiva para a ciência nacional.

O fato marcante observado nas interações tanto com outros grupos de pesquisa quanto com as indústrias é o entendimento, por todos os envolvidos, sobre a ausência nacional de uma entidade (laboratório, instituto, empresa) capaz de atuar simultaneamente em etapas essenciais da pesquisa e desenvolvimento incluindo: a) triagem de novos compostos; b) estabelecimento de estratégias de produção (incluindo clonagem, expressão e purificação) que sejam facilmente escalonáveis, possibilitando a realização de ensaios pré-clínicos; c) realização de ensaios bioquímicos, celulares e *in vivo* para a caracterização de novas moléculas, especialmente buscando o entendimento dos mecanismos de ação onde haja a preocupação com boas práticas de laboratório para o aumento da rastreabilidade de processos e para fins regulatórios futuros.

Algum movimento em nível nacional tem ocorrido mais recentemente e também se observa uma preocupação governamental neste sentido. Acre-

ditamos que nos próximos anos o país estará entrando em uma fase de adolescência no desenvolvimento biofarmacêutico, adquirindo a capacidade de realizar inovação pelo menos incremental podendo evoluir para radical.

Referências bibliográficas

- Narin F, Hamilton KS, Olivastro D. The increasing linkage between US technology and public science. *Research Policy*. 1997;26(3):317-30.
- Alvarez Flores MP, Fritzen M, Reis CV, Chudzinski-Tavassi AM. Losac, a factor X activator from *Lonomia obliqua* bristle extract: its role in the pathophysiological mechanisms and cell survival. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 May 19;343(4):1216-23.
- Chudzinski-Tavassi AM, Schattner M, Fritzen M, Pozner RG, Reis CV, Lourenco D, et al. Effects of lopap on human endothelial cells and platelets. *Haemostasis*. 2001 May; 31(3-6):257-65.
- Chudzinski-Tavassi AM, Bermej E, Rosenstein RE, Faria F, Sarmiento MI, Alberto F, et al. Nitridergic platelet pathway activation by hementerin, a metalloprotease from the leech *Haementeria depressa*. *Biol Chem*. 2003 Sep;384(9):1333-9.
- Chudzinski-Tavassi AM, Alvarez Flores MP. Exploring new molecules and activities from *Lonomia obliqua* caterpillars. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2005;34(4-5):228-33.
- Faria F, Junqueira-de-Azevedo IL, Ho PL, Sampaio MU, Chudzinski-Tavassi AM. Gene expression in the salivary complexes from *Haementeria depressa* leech through the generation of expressed sequence tags. *Gene*. 2005 Apr 11;349:173-85.
- Fritzen M, Flores MP, Reis CV, Chudzinski-Tavassi AM. A prothrombin activator (Lopap) modulating inflammation, coagulation and cell survival mechanisms. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005 Jul 29;333(2):517-23.
- Prezoto BC, Maffei FH, Mattar L, Chudzinski-Tavassi AM, Curi PR. Antithrombotic effect of *Lonomia obliqua* caterpillar bristle extract on experimental venous thrombosis. *Braz J Med Biol Res*. 2002 Jun;35(6):703-12.
- Reis CV, Portaro FC, Andrade SA, Fritzen M, Fernandes BL, Sampaio CA, et al. A prothrombin activator serine protease from the *Lonomia obliqua* caterpillar venom (Lopap) biochemical characterization. *Thromb Res*. 2001 Jun 1;102(5):427-36.

- Reis CV, Farsky SH, Fernandes BL, Santoro ML, Oliva ML, Mariano M, et al. In vivo characterization of Lopap, a prothrombin activator serine protease from the *Lonomia obliqua* caterpillar venom. *Thromb Res.* 2001 Jun 1;102(5):437-43.
- Ricci-Silva ME, Konno K, Faria F, Radis-Baptista G, Fontes W, Stocklin R, et al. Protein mapping of the salivary complex from a hematophagous leech. *OMICS.* 2005;9(2):194-208.
- Zannin M, Lourenco DM, Motta G, la Costa LR, Grandó M, Gamborgi GP, et al. Blood coagulation and fibrinolytic factors in 105 patients with hemorrhagic syndrome caused by accidental contact with *Lonomia obliqua* caterpillar in Santa Catarina, southern Brazil. *Thromb Haemost.* 2003 Feb;89(2):355-64.

Data do recebimento do artigo: 11/11/2009
Data de Aprovação: 25/03/2010
Conflito de Interesse: Nenhum declarado.
Fonte de Financiamento: Nenhuma declarada.

Células tronco – promessas e realidades da terapia celular

Stem cells - promises and realities of cellular therapy

Lygia da Veiga Pereira¹

Resumo: Este artigo tem como objetivo apresentar ao leitor aspectos da atual discussão sobre células tronco embrionárias em nosso país. O texto foi preparado com base na apresentação realizada na XI Reunião Científica Anual do Instituto Butantan, realizada em 3 de dezembro de 2009 em São Paulo.

O artigo mostra os passos dados até aqui, no sentido da incorporação científica e aponta para a necessidade de se ampliar a geração de conhecimentos, mediante o estabelecimento de redes de pesquisa.

Palavras-chave: Pesquisa em biotecnologia, Células-tronco embrionárias, Instituto Butantan

Abstract: This paper aims to present to the reader aspects of the current debate about embryonic stem cells in our country. The text was developed based on a presentation showed at the XI Annual Scientific Meeting of the Butantan Institute, held on December 3, 2009 in Sao Paulo.

The article shows the steps taken so far, given in order of the scientific integration and points to the need of expanding the generation of knowledge through the establishment of networks research

Key – words: Research in biotechnology, Embryonic stem cells, Instituto Butantan

Introdução

Ao longo de nossas vidas, órgãos e tecidos vão perdendo sua função – seja por alguma doença, ou pelo processo natural de envelhecimento.

¹ Ph.D. Professora Associada do Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, Laboratório Nacional de Células-Tronco Embrionárias, Instituto de Biociências, USP. Endereço : Rua do Matão, 277 sala 350 São Paulo, SP Brasil, 05508-900.

lpereira@usp.br

A engenharia de tecidos pretende criar no laboratório, células de diferentes órgãos/tecidos que quando transplantadas levariam à regeneração do mesmo no paciente. É nesse contexto que surgem as células-tronco (CTs), células com capacidade prolongada/ilimitada de proliferação, e capazes de gerar descendentes mais especializados. As CTs podem ser divididas em dois grandes grupos: as adultas e as embrionárias. Em seguida são discutidas as características específicas de cada um desses grupos.

Células-Tronco adultas

As CTs que conhecemos a mais tempo são as CTs hematopoiéticas da medula óssea, que dão origem a todos os tipos de células que compõe o sangue. Desde a década de 1950 são realizados transplantes de CTs da medula óssea para o tratamento de doenças do sangue, para substituir aquele órgão doente do paciente pelo órgão de um doador saudável. Porém, foi apenas no final da década de 1990 que, a partir de experimentos em modelos animais, começaram a surgir evidências de que na medula óssea existem também outros tipos de CTs capazes de regenerar tecidos e órgãos como o coração, fígado e até o sistema nervoso (Krause, 2001). Esses achados deram início a várias pesquisas em busca de novas terapias com células da medula óssea para doenças comuns como infarto, diabetes, cirrose hepática e lesão de medula (revisto por Grove et al., 2004). Além disso, como transplantes de medula óssea já eram realizados há décadas, sabíamos que pelo menos aquelas células eram seguras, e assim logo começaram também os testes clínicos em seres humanos.

Se fizermos uma busca no registro de testes clínicos do Governo Norte Americano *Clinical Trials* (www.clinicaltrials.gov) utilizando “stem cell” (célula-tronco) como forma de tratamento, podemos identificar um grande número desses testes clínicos com CTs para o tratamento de doenças não hematológicas (Quadro 1). Alguns desses estudos, como em epilepsia e derrame, ainda estão em fases iniciais, enquanto outros, como os em doenças cardíacas, já se encontram em estágios mais avançados, onde a segurança do procedimento já foi verificada, e agora o objetivo é demonstrar a sua eficácia em um grande número de pacientes.

Além da medula óssea, outras fontes de CTs adultas vêm sendo identificadas, entre elas o sangue do cordão umbilical e da placenta (SCUP), gordura, placenta, polpa do dente e a veia do cordão umbilical. Por enquanto,

Quadro 1:**Testes clínicos não hematológicos em andamento utilizando CTs adultas como forma de tratamento.**

Entre parênteses, o número desses testes realizados ou em andamento no Brasil

Cardiopatas	101 (6)
Diabetes	18 (1)
Isquemia de membros	16 (1)
Lupus eritematoso	8
Derrame	6 (1)
Esclerose múltipla	6
Cirrose hepática	4 (1)
Doença de Parkinson	2
Alzheimer	1
Lesão de medula	1
Epilepsia	1 (1)
Enfisema	0

Fonte: U.S. National Institutes of Health
www.clinicaltrials.gov

o SCUP é a única fonte alternativa de CTs adultas cujo uso clínico já está consolidado para aquelas doenças tradicionalmente tratadas por transplante de medula óssea (Rubinstein et al., 2001). Para o tratamento de doenças mais comuns, o SCUP segue em fase de testes clínicos junto com as CTs da medula.

Uma classe especial de CTs adultas são as CTs neurais, purificadas do cérebro. Essas podem dar origem a todos os tipos de células encontradas no sistema nervoso, e assim possuem um grande potencial para tratar diferentes doenças neurológicas, como a doença de Parkinson. Alguns testes clínicos já estão em andamento com CTs neurais, dois deles para duas doenças genéticas neurodegenerativas (StemCells Inc., EUA), e um para derrame (Reneuron, Reino Unido).

Então, especificamente com as CTs adultas, já demos o grande passo de pesquisas em animais para testes em seres humanos para várias doenças. Porém, é fundamental ficar claro que este tipo de terapia ainda está restrito ao âmbito de pesquisa.

Uma questão importante em relação às terapias com CTs adultas é entendermos exatamente os mecanismos pelos quais elas exercem algum efeito benéfico nas diferentes patologias (revisto por Wagers e Weissman, 2004). Ainda não sabemos se as CTs de medula se diferenciam em outros tipos celulares, ou se fundem a células do órgão alvo, ou ainda se simplesmente secretam fatores que promovem a auto-regeneração do órgão. Estamos então numa fase empírica das pesquisas clínicas, onde as células são infundidas no paciente e observamos se há alguma melhora, porém sem saber exatamente quais células da medula óssea exercem quais efeitos terapêuticos. Precisamos investir em pesquisa básica para entendermos todas essas questões. Com esse conhecimento, poderemos aumentar a eficiência desses tratamentos, e desenvolver novas estratégias de terapia celular para outras doenças.

Células-Tronco embrionárias

Identificadas no início dos anos 1980 em camundongos, as CTs embrionárias são extraídas de blastocistos, embriões pré-implantação composto de dois tipos de células: aquelas que vão dar origem à placenta, e as que darão origem a todos os tecidos do indivíduo adulto – as células do botão embrionário (Evans et al., 1981). Essas últimas são retiradas do embrião e cultivadas no laboratório em condições especiais, de forma a manter sua pluripotência. Quando injetadas em camundongos imunodeficientes, as CTs embrionárias iniciam um processo desorganizado de diferenciação, dando origem a teratomas, tumores compostos de tecidos derivados dos três folhetos embrionários, demonstrando assim a pluripotência das CTs embrionárias. Notem que, enquanto as CTs adultas podem dar origem a somente alguns, as CTs embrionárias são capazes de dar origem a todos os tipos de célula do corpo humano.

No entanto, para podermos usar as CTs embrionárias como fonte de tecidos para transplantes, é necessário ainda no laboratório dirigir a sua diferenciação nos tipos celulares desejados. Nos quase 30 anos de pesquisas com CTs embrionárias, descobrimos como no laboratório cultiva-las e diferencia-las em células da medula óssea, do músculo cardíaco, em neurônios, entre outras. E quando transplantadas em animais doentes, estas células derivadas das CTs embrionárias foram capazes de aliviar os sintomas de diversas doenças, desde leucemia e doença de Parkinson até paralisia causada por lesão de medula espinhal (revisto por Downing et al., 2004).

Em 1998 surgiram as primeiras linhagens de CTs embrionárias derivadas de embriões humanos, que da mesma forma que as de camundongo, têm um efeito terapêutico importante em modelos animais de diversas doenças (Thomson ET al., 1998). Porém, se voltamos ao registro *Clinical Trials*, verificamos que ainda não existe nenhum teste clínico em andamento utilizando CTs embrionárias como forma de tratamento. Por quê?

Antes de começarmos testes clínicos injetando células derivadas de CTs embrionárias em seres humanos, temos algumas questões fundamentais que devem ser resolvidas. A primeira diz respeito à segurança dessas células. Temos que desenvolver protocolos robustos de diferenciação das CTs embrionárias de forma que os tecidos gerados a partir das mesmas não contenham células ainda indiferenciadas que possam dar origem a tumores nos pacientes. E na literatura científica encontramos várias publicações descrevendo esses protocolos e a comprovação de sua eficácia em modelos animais de várias doenças.

Uma segunda questão importantíssima diz respeito à compatibilidade entre as CTs embrionárias e o paciente. Em qualquer transplante é necessário existir uma compatibilidade entre doador e receptor para que o órgão não seja rejeitado. O mesmo deve acontecer com um transplante de CTs embrionárias? Na verdade, ainda não sabemos com certeza se, ou o quanto, os tecidos derivados das CTs embrionárias induzirão uma resposta imunológica do paciente. Porém, e se precisarmos de compatibilidade entre as CTs embrionárias e os pacientes? Uma solução seria criar um banco dessas células, cada uma derivada de um embrião diferente, de forma a encontrar uma compatível com o paciente – e vários países trabalham neste sentido. Notem que com as CTs adultas, em geral as terapias são feitas com células do próprio paciente, e assim não existe essa questão da rejeição.

Finalmente, outro obstáculo a se vencer para tornar as CTs embrionárias uma realidade terapêutica é a polêmica em torno da destruição de embriões humanos. No Brasil a polêmica envolvendo o uso do embrião humano foi resolvida na Lei de Biossegurança de 2005², que permite a uti-

² 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 dá outras providências.

lização para pesquisa e terapia de embriões produzidos para fins reprodutivos, doados com o consentimento dos pais, e que estejam congelados a pelo menos 3 anos, tempo suficiente para os pais refletirem bem antes de decidir pela doação. Essa legislação permitiu o desenvolvimento das pesquisas com CTs embrionárias no país, e em 2008, foi estabelecida a primeira linhagem de CTs embrionárias humanas brasileiras, chamada BR-1, nos dando autonomia para o desenvolvimento de terapias com essas células.

Apesar de em modelos animais elas terem um efeito terapêutico importante em diferentes doenças, por enquanto as CTs embrionárias ainda não foram testadas em seres humanos – embora estamos muito perto disso. No início de 2009, foi aprovado nos EUA o primeiro teste clínico com células derivadas de CTs embrionárias: células do sistema nervoso para o tratamento de lesão de medula, desenvolvidas pela empresa Geron. E mais recentemente, a empresa Advanced Cell Technologies entrou com um pedido também nos EUA para iniciar testes em seres humanos com um tipo de degeneração da mácula, utilizando células de retina produzidas a partir de CTs embrionárias.

E enquanto não podemos utilizá-las como agente terapêutico, temos muito a aprender com as CTs embrionárias sobre desenvolvimento embrionário humano. Ao induzirmos sua diferenciação no laboratório, podemos observar e entender todos os eventos necessários para esta transformação. Ao desvendarmos os mecanismos envolvidos na capacidade das CTs embrionárias de se transformar em qualquer tipo de célula, aprendemos sobre a biologia do ser humano - esses conhecimentos básicos trarão ao longo prazo grande benefícios à saúde humana.

Células-Tronco pluripotentes induzidas (iPS)

Desenvolvidas no Japão em 2006, as chamadas CTs pluripotentes induzidas (ou iPS) são produzidas a partir de células da pele ou do sangue, onde são inseridos genes ou proteínas característicos de CTs embrionárias (revisto por Yamanaka, 2009). Essas modificações genéticas induzem a reprogramação da célula, que regride a um estágio de célula pluripotente, equivalente a uma CTs embrionária. As iPS foram uma revolução na área de pesquisa em CTs, e esse método mais simples de se obter CTs pluripotentes foi rapidamente adotado por dezenas de laboratórios no mundo todo. No entanto, além do risco de gerar tumores equivalente ao das CTs

embrionárias, as iPS são ainda menos seguras para terapias por serem geneticamente modificadas. Assim, por enquanto essas células pluripotentes são mais exploradas como ferramenta de pesquisa do que como fonte de tecidos para transplante.

Assim, iPS geradas a partir de células de pacientes com diferentes doenças genéticas nos ajudam a entender no laboratório os mecanismos básicos por trás dessas doenças. Por exemplo, recentemente um grupo nos EUA produziu neurônios a partir de iPS de pacientes com a doença neurodegenerativa esclerose lateral amiotrófica, e neles descobriu um novo mecanismo dessa patologia (Dimos et alli, 2008). A partir daí, e ainda usando as iPS, poderão identificar e testar novas drogas que melhore as condições dos neurônios doentes no laboratório, antes de testá-las nos pacientes. Estratégias semelhantes vêm sendo desenvolvidas para outras doenças, com iPS geradas a partir de pacientes com síndrome de Down, doença de Parkinson e diabetes, entre outras. Assim, como as CTs embrionárias, as iPS são uma poderosa ferramenta para a pesquisa básica e aplicada, servindo como uma plataforma de identificação e validação de novas drogas *in vitro*.

Considerações Finais

Em conclusão, nos próximos anos colheremos os frutos de toda pesquisa básica e clínica feita com os diferentes tipos de CTs. Saberemos quais células são mais adequadas para o tratamento de quais doenças; qual o valor terapêutico de outros tipos de CTs adultas, como as da gordura, cordão umbilical e placenta; conseguiremos controlar a especialização das CTs embrionárias de forma a produzir tecidos seguros para uso em humanos. Assim, finalmente poderemos verificar se os importantes efeitos terapêuticos observados em animais se reproduzem nos pacientes, tratando doença de Parkinson e diabetes, ou ajudando um paraplégico a recuperar os movimentos. Além disso, o conhecimento básico sobre biologia humana adquirido nas pesquisas com CTs se traduzirá de formas indiretas em melhoras na nossa qualidade de vida.

Aqui no Brasil, os Ministérios da Saúde e da Ciência e Tecnologia estão investindo ainda mais nas pesquisas com CTs, criando a Rede Nacional de Terapia Celular (www.rntc.org.br) com os objetivos de estruturar o esforço nacional de pesquisa em terapia celular, ampliar a geração de conhecimento por meio de uma maior interação entre a comunidade

científica, e qualificar novos profissionais. Esta Rede contará ainda com oito laboratórios de produção de diferentes tipos de CTs – um deles, o Laboratório Nacional de Células-Tronco Embrionárias (LaNCE), dedicado às CTs pluripotentes, embrionárias e iPS -, para no dia em que as terapias com essas células se tornarem uma realidade, elas estejam disponíveis para o sistema de saúde pública.

Referências Bibliográficas

- Dimos JT, Rodolfa KT, Niakan KK, Weisenthal LM, Mitsumoto H, Chung W, Croft GF, Saphier G, Leibel R, Goland R, Wichterle H, Henderson CE, Eggan K. Induced pluripotent stem cells generated from patients with ALS can be differentiated into motor neurons. *Science*. 2008; 321:1218-1221.
- Downing GJ and Battey Jr. JF. Technical assessment of the first 20 years of research using mouse embryonic stem cell lines. *Stem Cells*. 2004; 22:1168-1180.
- Evans MJ, Kaufman MH Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature*. 1981; 292:154-156.
- Grove JE, Bruscia E, Krause DS. Plasticity of Bone Marrow-derived stem cells. *Stem Cells*. 2004; 22:487-500.
- Krause DS, Theise ND, Collector MI, Henegariu O, Hwang S, Gardner R, Neutzel S, Sharkis SJ. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell*. 2001; 105:369-377.
- Rubinstein P, Stevens CE. The New York Blood Center's Placental/Umbilical Cord Blood Program. Experience with a 'new' source of hematopoietic stem cells for transplantation. *Ernst Schering Res. Found. Workshop*. 2001; 33:47-70.
- Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiegiel JJ, Marshall VS, Jones JM. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998; 282: 1145-1147.
- Wagers AJ, and Weissman IL. Plasticity of Adult Stem Cells. *Cell*. 2004; 116:639-684.
- Yamanaka S. A fresh look at iPS cells. *Cell*. 2009; 137:13-17.

Data do recebimento do artigo: 21/12/2009
Data de Aprovação: 25/03/2010
Conflito de Interesse: Nenhum declarado.
Fonte de Financiamento: Nenhuma declarada.

Relato de caso

Uma história contada no futuro: complexo imunogênico constituído por antígenos vacinais adsorvidos/ encapsulados em sílica mesoporosa nanoestruturada

A story told in future: complex incorporated by antigens immunogenic Vaccine Adsorbed / Encapsulated mesoporous silica nanostructured

Karina Scaramuzzi¹

Eduardo Pagani²

Regina Scivoletto²

Márcia Carvalho de Abreu Fantini³

Oswaldo Augusto Sant'Anna¹

Palavras-chave: Inovação tecnológica, conhecimento científico, nanovacinas, antígenos vacinais encapsulados

Keywords: *Technological innovation, scientific knowledge, nanovacinas, vaccine antigens encapsulated*

Introdução

Além de manter a homeostasia do organismo, a função do sistema imune é garantir a proteção mais eficaz de indivíduos, numa população natural, contra os mais diversos tipos de agentes infecciosos. As plasticidade e diversidade das estruturas, dos mecanismos e dos processos imunobiológicos que regem a resistência a infecções e toxinas foram sendo reconhecidos e estabelecidos num passado recente, mais precisamente no decorrer dos últimos 50 anos.

¹ Laboratório de Imunoquímica, Instituto Butantan

² Laboratório Cristália

³ Laboratório de Cristalografia, Instituto de Física, Universidade de São Paulo

Os processos infecciosos são, provavelmente, a principal origem de pressão seletiva sobre a evolução do sistema imune com suas redes de células e moléculas que interagem no desenvolvimento de respostas aos agentes estranhos. E, vice-versa, a rede imunológica funcional exerce seleção sobre as características de virulência, infectividade e toxicidade dos microrganismos. Mais ainda, determinando a sobrevivência desses, bem como para cada segmento da resposta imune do hospedeiro, há uma gama de fatores resultantes da participação de componentes genéticos e ambientais. Portanto, a resposta imune é resultante da co-evolução, durante longos anos, tanto de vertebrados como de microrganismos, e inclui o estabelecimento de relações comensais e simbióticas constantes. As características genéticas, os mecanismos operacionais, o complexo de efeitos pleiotrópicos do sistema imune serão afetados, em especial, pelas experiências prévias dos indivíduos com moléculas presentes em microrganismos, ou administradas através de vacinações.

Na quase totalidade das populações observa-se distribuições contínuas de fenótipos de resistência natural ou adquirida a diferentes infecções. Quanto aos patógenos, para as mais distintas características como expressões antigênicas diversas, índices de endemicidade, infectividade, virulência, há variações que incluem a diversidade genética constitutiva de uma dada população, bem como influências de fatores exógenos múltiplos. O impacto dos fatores ambientais sobre as variabilidades genéticas individuais, associado aos fenômenos imunobiológicos em populações humanas ou em outras espécies animais, fornecem uma gama de aspectos significativos sobre as adaptações: hospedeiro-microrganismo.

A influência de fatores ambientais no desenvolvimento de moléstias infecciosas de etiologia virais, bacterianas, parasitárias e fúngicas descritas nas últimas décadas, refletem a diversidade e a amplificação crescente das atividades humanas, incluindo desde a introdução de antibióticos e vacinas, até o aumento da densidade populacional resultando em alterações de hábitos e contato. Esses fatores promovem as alterações dos índices de resistência de microrganismos e, de modo abrangente, nas mudanças de ecossistemas naturais, podendo levar à expansão de vetores de agentes patogênicos ao homem e outras espécies animais. Realçamos a influência dos esquemas de vacinação, especialmente abusivos em animais, com relação às doses e intervalos entre imunizações, e pouco estudados para certas vacinas.

Há outros fatores ambientais que atuam sobre a capacidade e intensidade de resposta a um dado imunógeno, modulando características genética-

mente determinadas. É o caso dos adjuvantes, artificiais ou naturais. Dentre os últimos destacam-se os antígenos independentes do reconhecimento pelos linfócitos T [TI] como os lipopolissacarídeos presentes em bactérias Gram-negativas que, em concentrações elevadas, induzem proliferação policlonal de linfócitos B e, em baixas concentrações induzem anticorpos específicos por ligação com receptores específicos de células B [BCR]. É clássica, também, a capacidade de determinados antígenos TI promoverem a indução de citocinas, em especial INF γ , interferindo na síntese de anticorpos, como o faz o polissacarídeo de *Pneumococo* que estimula a produção de anticorpos do isótipo IgG2 em humanos. Frações solúveis de suspensões de *Bordetella pertussis* e a porção lipídica de *Mycobacterium tuberculosis* ou *M. bovis* possuem ação adjuvante. Como esses microrganismos, outros tantos devem possuir propriedades adjuvantes, indicando, portanto, que na natureza o sistema imune deve confrontar-se continuamente com estímulos conjugados epítomos-adjuvantes ou epítomos-carregadores. Há ainda os adjuvantes imunológicos artificiais que favorecem a apresentação antigênica e a imunogenicidade sem interferir na especificidade da resposta, como os tradicionais sais de Hidróxido de Alumínio e as misturas óleo-água como o adjuvante de Freund com ou sem *Mycobacterium*, esses utilizados apenas em esquemas de imunização de animais. Além dos adjuvantes, carregadores como lipossomos e microesferas biodegradáveis vêm sendo testados experimentalmente, modulando os fenótipos quantitativamente – nível e duração de respostas – e qualitativamente – isótipos [sinônimo para classe de imunoglobulina – determinada pela região constante da molécula] e citocinas produzidas.

Sílicas mesoporosas altamente ordenadas

No final de 2001, numa das viagens que fazia diariamente entre Campinas e São Paulo, a Professora Márcia Fantini do Instituto de Física da USP contou-me que havia feito um experimento de difração de raios X de uma sílica nanoestruturada, que era muito bonita esteticamente porque lembrava um favo de mel com seus hexágonos de poros perfeitos.

Lembrei-me de um estudo realizado no Laboratório de Imunogenética nos anos 1980 com outro tipo de sílica, a coloidal, que injetada em altas concentrações em camundongos constitutivamente maus produtores de anticorpos, passavam a bons respondedores. A questão central, na época, era de

que os macrófagos, células do sistema imunológico responsáveis por destruir antígenos e microrganismos em geral, nesses animais apresentavam alta capacidade catabólica, não possibilitando que o organismo desenvolvesse resposta imune efetiva. E administrando a sílica coloidal, ocorria bloqueio dessa atividade nos macrófagos e a resposta imunológica seria, digamos, resgatada.

Portanto, havia a possibilidade de que a sílica nanoestruturada pudesse carregar em seus favos um antígeno, uma vacina. Logo tive contato com os Drs. Jivaldo Matos e Lucildes Mercuri do Instituto de Química da USP que produziam esse material, a denominada SBA-15, e com eles e a mestrandia Flávia Lima programamos um experimento. A primeira surpresa: ao juntar um volume de SBA-15 com um volume de uma proteína, a resultante não era dois volumes, mas cerca de 1,5; portanto ocorrera adsorção/encapsulação da proteína à sílica. E mais extraordinário, as respostas dos camundongos que respondiam mal, passaram a produzir níveis mais elevados de anticorpos do que aqueles animais que receberam a mesma proteína adsorvida em hidróxido de alumínio $[Al(OH)_3]$, o único adjuvante licenciado para uso em humanos. Daí em diante, só tivemos êxito com o emprego dessa sílica. E há mais aspectos bastante gratificantes: essa sílica não é tóxica, não provoca reações locais ou sistêmicas adversas e, de fato, possui potencial para auxiliar na indução dos mecanismos de defesa do organismo quando administrada em associação com vacinas. **(Imagem 1)**

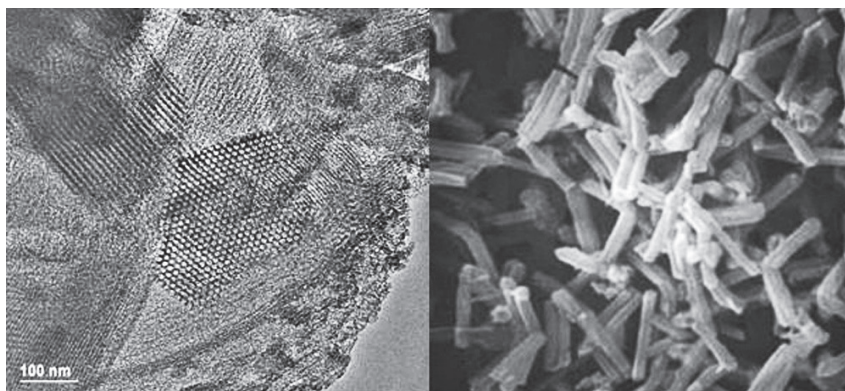


Imagem 1: Microscopia eletrônica de transmissão [TEM] da sílica mesoporosa nanoestruturada SBA-15. [A] Estrutura de poros arranjos hexagonalmente dentro dos tubos cilíndricos de comprimento $\sim 2\mu\text{m}$. [B] Interior de uma partícula mostrando a macro-porosidade e os tubos cilíndricos de sílica. Tamanho médio da partícula: $30\mu\text{m}$. Diâmetro dos poros: $\sim 10\text{nm}$. Medidas: Laboratório Nacional de Luz Síncrotron [LNLS] e POLI [USP].

As sílicas mesoporosas são partículas de óxido de silício [SiO₂] com estrutura altamente organizada que, devido às suas propriedades físico-químicas, apresentam potencial de aplicação em diferentes áreas, e que vêm despertando grande interesse da comunidade científica. Esses materiais são capazes de interagir com átomos, íons e moléculas, não apenas em sua superfície, como também em seu interior. Descrita em 1998, a sílica mesoporosa SBA-15 apresenta estrutura hexagonal com poros altamente ordenados e interligados, paredes relativamente espessas e notável estabilidade térmica, hidrotérmica e mecânica. A SBA-15 é sintetizada em meio ácido, utilizando como agente direcionador de estrutura um polímero orgânico que se liga às espécies de silicatos, via ponte de hidrogênio, formando a sílica mesoporosa; após calcinação resta a sílica inorgânica SBA-15, que forma uma rede com estruturas em forma de tubos longos [da ordem de alguns microns], dispostos hexagonalmente, em um arranjo de poros bastante organizado e uniforme, com diâmetro de cerca de dez nanômetros, unidade de comprimento equivalente à bilionésima parte do metro. Dependendo da disposição dos poros e do tamanho, o material pode ter várias aplicações tecnológicas, sendo usados como catalisadores, sensores, fixação de moléculas de uma substância na superfície de outra substância, de metais pesados, e de poluentes.

Apesar dos vários estudos voltados para a utilização de sílicas como veículo para diferentes substâncias, essas não haviam sido testadas quanto à capacidade de ativar eficientemente as células apresentadoras de antígenos [APC], carrear e liberar imunógenos.

Assim, contando com pesquisadores de diferentes áreas do conhecimento, realizou-se o primeiro estudo sobre a viabilidade de emprego desse material nanoestruturado como adjuvante da imunidade que se realizou no Laboratório de Imunoquímica do Instituto Butantan, empregando-se a sílica mesoporosa SBA-15. Verificou-se que camundongos geneticamente selecionados para a baixa produção de anticorpos imunizados com Intimina 1β [proteína de *E. coli*] ou veneno total da serpente *Micrurus ibiboboca* encapsulado/adsorvido a SBA-15 apresentaram aumento significativo dos títulos de anticorpos específicos para a proteína e para o veneno da serpente, sendo a resposta secundária semelhante ou mais elevada comparativamente aos animais imunizados com esses imunógenos em Al(OH)₃. Ainda, verificou-se que a sílica SBA-15 foi capaz de modular positivamente a resposta imune humoral de camundongos maus respondedores, os quais após imunizações com soro albumina bovina [BSA] pelas vias oral e intramuscular passaram a produzir

títulos de IgG semelhantes aos camundongos bons respondedores. Esse trabalho foi descrito na Monografia de Mestrado de Luciana Vieira Carvalho. Esses dados em conjunto indicam a participação da SBA-15 na ativação do sistema imunológico e na indução de memória, mecanismo essencial para a proteção induzida por processos de vacinação.

Conhecimento e desenvolvimento de uma nanovacina

Em 2005, após apresentação dos primeiros resultados num Simpósio, a farmacologista Professora Regina Scivoletto, levou-me para conhecer o Laboratório Cristália, uma das principais indústrias de produtos químicos e farmacêuticos do Brasil. Os resultados foram apresentados numa reunião à qual, além do Presidente e dos Diretores do Cristália, estavam presentes os Membros do Conselho Científico e, após argüição e discussão dos aspectos essenciais desse novo conhecimento, decidiu-se pelo apoio para o desenvolvimento rumo à eventual aplicação.

Em 12 de setembro de 2005, foi depositada a patente *Complexo imunogênico formado por antígenos vacinais encapsulados por sílica mesoporosa nanoestruturada*, em parceria com o Laboratório Cristália, que recebeu o número PI 0503817-0 e, em novembro de 2008, foi obtida a Patente Internacional. Saliente-se que o Projeto constituía uma das linhas de pesquisas do Programa CEPID-FAPESP – Centro de Toxinologia Aplicada – sediado no Instituto Butantan. Assim, foi possível contar com a FAPESP durante os trâmites que conduziram à Patente.

A parceria com o Laboratório Cristália extrapolou o simples contato formal para desenvolvimento de um eventual produto. Os Drs. Ogari de Castro Pacheco, Roberto Debom, Regina Scivoletto, Jorge Afune, Eduardo Pagani, em especial, juntaram-se ao projeto de pesquisa, e diria, passaram a integrar nosso núcleo de estudos. Ao longo desses últimos quatro anos, discutiu-se com freqüência os resultados, estabelecemos em conjunto os protocolos e as perspectivas. Além dos estudos sobre os aspectos imunobiológicos relativos à ação da SBA-15, realizaram-se ensaios para avaliar as respostas imunes e inflamatória com a sílica misturada à vacina para Hepatite A, comercializada pela Cristália e com a vacina para Hepatite B, produzida pelo Instituto Butantan. Como os estudos de toxicidade são padronizados e caros, ficaram a cargo da Cristália, que contratou um centro especializado em toxicologia para a realização dos

testes. Confirmando o que havia sido observado, ao longo dos vários experimentos com camundongos, nenhum efeito negativo foi observado.

Ao longo dos estudos, decidimos administrar as vacinas em SBA-15 pela via oral. Locais importantes na indução da imunidade de mucosas compõem o tecido linfóide associado ao trato gastrointestinal - GALT [*Gut-associated lymphoid tissues*] - e compreendem estruturas como as placas de Peyer no intestino delgado, folículos linfóides isolados no ceco e apêndice e linfonodos mesentéricos. O método de vacinação oral é o mais conveniente no âmbito sócio-econômico; a facilidade de aplicação, o fato de ser pouco invasiva, e de apresentar reduzidos efeitos colaterais, como os comumente observados após imunizações parenterais, são algumas das suas vantagens frente a outras vias de inoculação. Inicialmente acreditava-se que a geração da imunidade de mucosas ocorria através de imunização tópica, contudo vacinas intramusculares ou subcutâneas induzem baixa proteção ao organismo comparando-se às imunizações feitas pelas vias: nasal ou oral, especialmente quando a porta de entrada do agente infeccioso é o trato gastrointestinal. Entretanto, existem limitações para a imunização oral, entre elas encontram-se as alterações causadas nos antígenos durante o tráfego pelo trato gastrointestinal e fatores ambientais como a acidez elevada e a ação de proteases que podem levar a alterações e desnaturações, com subsequente precipitação do antígeno na luz intestinal, diminuição da afinidade com a superfície das células M e ocupação das placas de Peyer por peptídeos-epítopos inativos, prejudicando o desenvolvimento da resposta imunológica.

A análise dos resultados obtidos a partir das imunizações por essa via com a vacina contra Hepatite A e gama globulina humana, adsorvidas em SBA-15 comprovam a aplicabilidade dessa sílica como suporte para antígenos e evidenciam sua eficácia enquanto adjuvante de mucosas salvaguardando as propriedades imunogênicas e protegendo os antígenos da ação adversa do meio ácido do trato gastrointestinal. Os níveis aumentados de anticorpos específicos séricos e secretores das classes IgA e IgG indicam que a SBA-15 é eficiente na indução de resposta de anticorpos sem polarizar a resposta imunológica à determinada classe de linfócitos. Corroborado pelos títulos de anticorpos protetores, os números aumentados especialmente de linfócitos observados nas placas de Peyer e linfonodos mesentéricos de camundongos imunizados com os antígenos em sílica, indicam que houve proliferação de células imunocompetentes e a potencialização da resposta imune após o uso dessas nanoestruturas como adjuvante. Ainda, a SBA-15

mostrou-se eficiente no recrutamento de macrófagos e células dendríticas, tanto após imunizações pela via oral quanto subcutânea.

Os estudos serão ampliados, enfatizando-se seu papel da SBA-15 sobre as estruturas e células do sistema imunológico do trato gastrointestinal em especial a Lâmina-Própria, bem como sua atuação na manutenção de memória imunológica protetora. Em seu aspecto aplicado, um dos próximos passos conduzirá à pesquisa clínica, que consiste em administrar o complexo imunogênico em seres humanos e observar a ação adjuvante efetiva dessa sílica nanoestruturada.

Nesses quatro anos de parceria foram produzidas as dissertações de Mestrado de Luciana Vieira Carvalho [Bolsista FAPESP] e Karina Scaramuzzi [Bolsista CNPq], defendidas junto ao Programa de Pós-Graduação em Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP, e de Francisco Mariano Neto [Bolsista Cristália], junto ao Instituto de Física da USP. Os doutorados de Karina [Bolsa CAPES – Programa INCTTOX] e Francisco [Bolsa CNPq] tiveram início nesse segundo semestre, e Luciana Vieira Carvalho [Bolsista FAPESP] defenderá sua tese ainda em 2010. Além desses Pós-Graduandos, a estudante de Iniciação Científica do Laboratório de Cristalografia, Aline dos Santos Lira Durães, recebe uma Bolsa de Estudos do Laboratório Cristália.

Inovação – ouvindo uma história sendo contada no futuro

A geração de conhecimentos é a verdadeira inovação!

Além de promover a indução de imunidade efetiva de maneira mais homogênea de uma população, evitando que um percentual de pessoas que normalmente apresentam baixa resposta imune passe a ser mais bem protegidas, a utilização desse novo adjuvante, muito provavelmente, reduzirá a concentração de antígenos vacinais, e a diminuição de aplicações de doses de vacina, garantindo uma imunização eficaz. Obviamente, haverá redução de custos de produção e do preço do produto.

Reproduzo as palavras do Governador de São Paulo, José Serra, recentemente durante evento de inauguração do Centro de PD&I do Laboratório Cristália em Itapira, SP:

“As empresas não sabem utilizar o potencial de inovação propiciado por essas pesquisas. Dessa maneira, o avanço da ciência

cia não tem tido efeito sobre o aumento da riqueza nacional que poderia ter, inclusive com novos postos de trabalho. O avanço da ciência no Brasil não vira PIB”.

Essa declaração do Governador reforça a posição dos Governos Estadual e Federal que se evidencia na política de C&T que vem sendo aplicadas, pela primeira vez no Brasil nesses últimos anos. Dentre os aspectos positivos, saliente-se a continuidade e expansão dos investimentos em Programas que se consolidaram nos âmbitos do CNPq, FINEP e FAPESP.

Ao contrário do desenvolvimento tecnológico, no qual durante seu processo o acontecer pode ser previsto, o conhecimento científico, de fato, depende do amadurecimento, leva tempo para ser assimilado e não tem hora marcada para consolidar-se. A virtude da paciência, tão rara em tempos recentes, é pouco exercitada. Mesmo nos meios acadêmicos, ambiente propício à geração de conhecimentos que se faz progressivamente e com muita reflexão, não há tempo, pois há que produzir artigos [ou *papers* como dizem], há que conquistarem-se verbas, espaço físico e impor influências. Vaidades e sentimento de posse à parte, pouco sobra para entender o próximo ou as diversidades de pensamento, para exercitar a autocritica do que se critica, ou simplesmente perguntar-se, *para quem* a pesquisa que realizamos?

Regras, leis, convenções, mitos e lendas, o *Homo sapiens* as estabelece, modifica, elimina... E segue a vida! A noção de progresso, muito recente ao longo da história da humanidade, vincula-se ao ganho, à competição e imediatismo, às vantagens do indivíduo sobre o coletivo. E o bom senso dilui-se ou é sumariamente abolido!

A real e única autonomia é a intelectual! Propriedade intelectual x propriedade de um produto: um falso dilema num emaranhado de regras, barreiras, que acabam por gerar paradoxos que soam, no mínimo, confusos. Como salienta o Dr. Pacheco, Diretor-Presidente do Laboratório Cristália:

“...investir em pesquisa e inovação não é a prioridade para o empresário brasileiro. Não são raras as vezes que descobertas importantes das nossas universidades passam despercebidas por aqui e acabam virando inovação — que nós depois importamos — nas mãos de empresas multinacionais”.

Mas esses são aspectos de outro capítulo que em breve escreveremos. Assim, fica um último e não menos importante registro: *Seja no setor estatal, seja no setor privado, o essencial é trabalhar para tornar o bem público!*

• *Esse estudo conta com apoio da FAPESP e integra o Subprograma IMUNOLOGIA do INSTITUTO NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA EM TOXINAS [INCTTOX] – CNPq/FAPESP.*

• *M.C.A. Fantini e O.A. Sant’Anna são Pesquisadores do CNPq.*

Data do recebimento do artigo: 16/11/2009

Data de aprovação : 25/03/2010

Inovações Tecnológicas e o SUS: Possibilidades e limites¹

Depoimento de Ricardo Oliva²

Esta entrevista teve como objetivo conhecer e entender o papel que a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo tem no desenvolvimento e na incorporação de inovações tecnológicas comprometidas com os pressupostos de universalidade, integralidade e equidade do Sistema Único de Saúde.

Quando e como foi o seu ingresso no serviço público?

Fiz saúde pública na Santa Casa em 1984 e exerci a atividade médica profissional na Secretaria de Saúde desde o início de formado. Entrei na Secretaria de Saúde em 1977, na Divisão do Exercício Profissional. Desde 1994, não tenho mais atividade clínica, sou exclusivamente vinculado ao setor público, exercendo funções na área de gestão, de serviços e de vigilância sanitária, fundamentalmente nas duas áreas. No meio da década de 1980, entre 1983 e 1984, comecei a trabalhar na Coordenadoria de Saúde da Comunidade com o Alexandre Vranjac. Fui também Inspetor de Saúde Materno Infantil durante a implantação da Terapia de Reidratação Oral (TRO) nas unidades básicas de saúde e nas unidades de referência. Essa foi a minha primeira atividade de coordenação e gestão. Depois em 1985, eu assumi a direção do Exercício Profissional para a constituição e criação do Centro de Vigilância Sanitária, que foi uma proposta do governo do Montoro coordenada pelo João Yunes. Ana Figueiredo coordenava um grupo de trabalho para discutir a questão da vigilância no Estado e em 1986 foi implantado o Centro de Vigilância Sanitária. No campo da C&T, fui coordenador dos institutos de pesquisa da Coordenadoria dos Institutos de Pesquisa entre 1996 e 1997. Uma experiência muito interessante, muito importante para a minha formação enquanto sanitarista e, desde então to-

¹ Entrevista realizada por: Nelson Ibañez, Ivomar Gomes Duarte e Mitie Tada LRF Brasil (LHC-IB) em 03 de agosto de 2009 na sede da Secretaria de Estado da Saúde – Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde, Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 188, São Paulo, Capital.

² Ex-Coordenador da Coordenadoria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde (CC-TIES); Ex-Diretor da ANVISA - Agencia Nacional de Vigilância Sanitária, Ex-Diretor do CVS - Centro de Vigilância Sanitária de São Paulo, Ex-Superintendente da FURP- Fundação Estadual para o Remédio Popular e atual Assessor da Diretoria da Fundação Butantan.

das as atividades são relacionadas ou próximas, tanto na área de vigilância sanitária, quanto na Fundação do Remédio Popular (FURP). Na FURP como superintendente, chega-se muito perto das questões vinculadas ao desenvolvimento do conhecimento, da incorporação tecnológica no serviço de saúde ou da saúde pública em geral.

Fale sobre sua passagem na ANVISA

A ANVISA foi um momento interessante do ponto de vista de um gestor em saúde pública, participando da construção de coisas novas. Em 1986, a criação do Centro de Vigilância Sanitária englobou diversas atividades relacionadas ao campo da vigilância e do controle sanitário no Estado de São Paulo. A antiga Divisão do Exercício Profissional fiscalizava as questões de farmácia, de raio-x, do exercício profissional médico, de odontologia, etc, com a área de saúde ambiental e a divisão de alimentos da antiga Coordenadoria de Saúde da Comunidade. Era da Coordenadoria de Assistência Hospitalar a fiscalização dos hospitais. Esse foi um momento muito interessante e, ao mesmo tempo, único: a ANVISA era a agência reguladora, no campo da vigilância sanitária em âmbito federal, e a antiga Secretaria de Vigilância Sanitária detinha as atividades de controle sanitário de medicamentos, de alimentos, de toxicologia, de agrotóxicos, de serviços de saúde. Interessante porque foi junto com a discussão sobre a modernização da regulação sanitária de medicamentos que esta trouxe as regras de controle de medicamentos mais internacionais para o Brasil. O Brasil tinha, e ainda tem, uma legislação muito peculiar em relação à produção por não reconhecer patentes à época, etc. A necessidade de construção de uma base tecnológica que pudesse suportar uma legislação de genéricos, junto com serviços que dessem atenção a isso para fazer estudos de bioequivalência e tornar disponível e, ao mesmo tempo, constituir instrumentos de regulação para induzir pesquisas clínicas, foi muito importante e muito interessante.

Na atual gestão estadual, você assumiu a direção da FURP e foi chamado para assumir também a Coordenação da Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde (CCTIES). Como foi este processo?

Estou na coordenação desde dezembro do ano passado [2008] e na FURP desde de 2007. A Secretaria de Saúde, responsável pelo Sistema

Único de Saúde no Estado de São Paulo, num determinado momento histórico, se afastou um pouco da discussão das questões de ciência e tecnologia mais dura, apesar da existência de todos os seus institutos de pesquisa e da vocação de outras instituições não vinculadas propriamente à pesquisa. Um exemplo é a SUCEN. É o histórico da prestação de serviço, tinha uma base de desenvolvimento, de conhecimento, ou de agregação de conhecimento tecnológico específico para atividade dentro do campo de atuação importante no passado. Diminui as organizações, que passam a ser muito mais vistas como órgãos prestadores de serviço ou de profissão, com exceção do Instituto Butantan, e se distancia de uma discussão política mais dura. Acho que a própria constituição dessas coordenadorias, com o fim da Coordenadoria dos Institutos de Pesquisa, é uma demonstração clara disso. Porque os institutos foram separados em diferentes órgãos. Por exemplo, o Instituto Dante Pazzanese foi colocado na Coordenadoria de Serviços de Saúde, os institutos Emílio Ribas, Pasteur e Adolfo Lutz, na Coordenadoria de Controle de Doenças, o Instituto Butantan vinculado a CCTIES e se observa uma dissociação e aproximação de cada um dos institutos mais em função das suas características de produção e prestação de serviços, do que de sua característica de pesquisa

Como você acha que aconteceu essa diretriz de transformar os institutos de pesquisa em prestadores de serviços, tipo o Instituto Adolfo Lutz?

Veja, eu acho que não se transforma mais ou menos.

Foi um marco cronológico de tempo ou foi um processo?

Eu acho que esse é um processo que não tem um marco cronológico de tempo. Isso é muito mais uma condição, muito mais em função da demanda, do que de uma política estratégica. Por exemplo, o Instituto Adolfo Lutz está, na organização do sistema, um pouco mais distante da questão da assistência médica, e aí não se discute a pressão que esta faz sobre a organização do serviço de saúde. Mas existe uma clara demanda por diagnósticos, seja para as doenças infecto-contagiosas, seja para as áreas de vigilância sanitária, para a área de vigilância epidemiológica. Existe uma série de demandas específicas e que acabam pressionando o serviço. Por outro lado, não se tem uma demanda clara por tecnologia. Qual é a tecnologia que se quer objetivamente? Você

passa a incorporar as tecnologias dadas para a produção desses serviços. Até porque o próprio sistema de autonomia do pesquisador ou dos instrumentos de financiamento de pesquisa com autonomia do balcão, e não de uma demanda organizada pelos recursos de financiamento de pesquisa, deixam que um pouco disso corra em paralelo. Então, a demanda do pesquisador sobre financiamento de pesquisa é satisfeita com a sua individualidade e autonomia de uma carreira ou na sua satisfação pessoal, do ponto de vista do conhecimento que ele possa agregar a si e à sociedade. E a Secretaria de Saúde fica satisfeita com o atendimento à demanda que ele promove. Então, tem-se uma acomodação progressiva nesse sentido. Acho que no final da década de 1990 os institutos tecnológicos passam a demandar ou a ter a necessidade de uma política de indução de pesquisas mais fortes, e isso não só na saúde, mas em algumas outras áreas como, por exemplo, o próprio Instituto Biológico, o ITAL, o IPT. E a própria FAPESP cria os programas de políticas públicas como um instrumento de fomento mais ordenado para isso. Eu diria que ao mesmo tempo em que crescia essa função de atendimento à demanda, surgiram outros mecanismos para tentar ordenar um pouco melhor esta situação. Acho que a criação da CCTIES demonstra, de uma maneira clara, essa característica de valorizar alguns aspectos de atendimento a demanda, de colocar os serviços aonde eles são mais apropriados, enquanto prestadoras e não enquanto institutos de pesquisa. E veja, do ponto de vista da ação da CCTIES, você tem 90% da atividade voltada à gestão da tecnologia mais cara que é incorporada recentemente no serviço, que é a assistência farmacêutica. A pressão financeira e a pressão sobre a organização desta atividade são maiores do que qualquer outra ação e, portanto, do ponto de vista de gestão, 90% do tempo é voltada para isso. Os outros 10% são para dar atendimento à gestão do Instituto Butantan, enquanto instituto de pesquisa ou às atividades vinculadas ao Conselho Estadual de Ciência Tecnologia e Inovação em Saúde, que é uma coisa recente, de um ano e meio, do qual a CCTIES é a Secretaria Executiva.

A reestruturação da Secretaria de Saúde foi buscar a finalidade institucional, no caso a C&T, mas você coloca que apenas 10% de sua capacidade está na gestão da C&T. Na sua avaliação as mudanças, hoje, na concepção de todo o Ministério da Saúde e de outros órgãos (o BNDES está entrando

nessas áreas). Estão tendo alguma repercussão, na agenda das secretarias estaduais, que são efetivamente onde as coisas acontecem?

São muitas coisas para a gente fazer de uma vez só. Vamos começar pelo seguinte: acho que no Brasil, como um todo, a Lei de Inovação foi discutida e criada como um instrumento para colocar as universidades à disposição da sociedade e a sociedade com as portas abertas para dentro da universidade, com vistas a criar esse espírito empreendedor nos centros de desenvolvimento de conhecimento. E veja, isso vai nos colocar não numa política neoliberal, vai nos colocar num ambiente competitivo mundial. E crescemos muito nos últimos anos, no que diz respeito ao desenvolvimento do conhecimento nos instrumentos básicos de medição de produção de conhecimento e biometria. Todos os indicadores de biometria na nossa produção de conhecimento científico cresceram de uma maneira exponencial nos últimos anos. A Sueli Saes fez um trabalho interessante sobre isso, você pode até conversar com ela. Por outro lado, quando vamos medir patente, se diz que: *“Olha, a gente produz conhecimento e não gera produto.”* Não gera tecnologia. Podemos olhar o exemplo dos países emergentes, ou dos países competitivos no mercado mundial, e sempre vai haver o exemplo da Coreia, que não tem um crescimento tão grande de conhecimento, mas, em compensação, tem o crescimento tecnológico, de produção tecnológica muito grande em todos os campos - no campo de engenharia, no campo da saúde, no campo agrícola. Temos um bom exemplo na área agrícola e isso é mais ou menos *pari passu*, desenvolve conhecimento, mas desenvolve tecnologia. Acho que a Embrapa nos ensinou isso. Então, a Lei de Inovação chega e diz o seguinte: *“Olha, precisamos nos colocar como esses outros países e já temos um instrumento para fazer.”* Passados cinco anos, a primeira lei estadual não foi regulamentada e a lei federal, que é a base de tudo... você olha para esse nível, de fato, quantas Sociedades de Propósitos Específicos (SPE) foram constituídas na área da saúde, nas universidades, empresas, para construção de projetos tecnológicos? Quantas? Que eu saiba, oficialmente, uma. Pode até ser que alguém esteja construindo e que não sabemos e daqui a dois anos vai aparecer: *“Olha, esse aqui é um resultado concreto de uma SPE entre uma universidade e uma empresa. A Votorantim parece que está investindo um pouco nisso, na área de biotecnologia, fabricando pele*

artificial junto com o Ozires Silva”. Nesse momento, temos um nicho que tem uma formação acadêmica forte dentro da área da discussão da tecnologia, da incorporação tecnológica nos serviços, fundamentalmente medicamentos, mas que tem uma visão clara do quanto importa para o complexo industrial da saúde, enquanto setor econômico, não só enquanto incorporador. Essa discussão é feita dentro do ambiente produtivo e do ambiente público e isso mostra que efetivamente existe um espaço para crescer. Então, o PAC Saúde é uma política nacional, que está dada. Acho que a ideia de trazer o BNDES, enquanto agência financiadora, é perfeita. E mais, agregar os profissionais que estão aí no setor de biotecnologia. Você tem FINEP e um monte de gente com dinheiro para financiar incorporação tecnológica. Os estados tem que participar disso de uma maneira mais ativa. Por outro lado, eu acho que é um pouco complicado discutir isso só pela vertente da necessidade de se ter uma produção mais tecnológica, sem discutir política industrial, porque isso não se discute dentro do Ministério da Saúde. Por exemplo, vamos citar os medicamentos, o que eu chamo de política industrial. Exemplo do setor farmoquímico brasileiro que é pequeno e incipiente para atender a demanda nacional de produtos e muito pouco inovador, ou zero inovador na sua capacidade de gerar conhecimento: como é que se resolve isso? Resolve-se com uma política industrial como a que a Índia fez nos últimos 20 anos. E veja, é muito interessante que a Índia discute política industrial na área de farmoquímica há 20 anos, mas não discute acesso. O acesso indiano ao produto farmoquímico é zero. Mas isso é muito de política industrial e que é clara para isso. Mistura-se muito a inovação, tecnologia e política de investimento novo na geração, com a política industrial vinculada a acesso. Você mistura as três coisas e é capaz de não sair nada. Então é preciso discutir qual é a política industrial para farmoquímica, para que possa crescer, ser competitiva e atender a demanda do mercado nacional ou a do mercado do Mercosul e ser exportadora, e ser competitiva com a China e com a Índia. Não sei se existe esta discussão. Em compensação, o Ministério da Saúde diz: “Vamos tentar ajudar o parque nacional a crescer, fazendo parcerias dos laboratórios públicos com indústria farmoquímica”. Nós representamos 2% do consumo de farmoquímico nacional, isso é política industrial e isso pode ser uma política de acesso: “Vamos ampliar acesso buscando farmoquímico de melhor qualidade, dando capacidade aos laboratórios

públicos para produzirem determinados medicamentos de maior valor agregado para ampliar o acesso.” Isso pode ser interessante, mas não é isso que vai fazer uma política industrial de melhoria do setor farmoquímico enquanto PAC Saúde.

Você falou que 2% da demanda de farmoquímico é a FURP?

Não.

Os laboratórios públicos?

Não, isso é outra coisa. Noventa por cento de toda a produção nacional, produção do Brasil, é feita com farmoquímico importado.

Podemos, como exemplo, citar a legislação do sangue e hemoderivados? Há 20 anos estamos aguardando a implantação de uma fábrica pública de albumina....

Eu não individualizaria. Acho que é um conjunto de exemplos. A idéia era ter uma rede de hemocentros em âmbito nacional, que implantasse esses serviços assistenciais e de produção junto às universidades e existe uma política clara para fazer isso. Existia a vontade de colocar junto o conhecimento, a produção e a prestação de serviço. Então, a maioria dos hemocentros dentro do estado de São Paulo está vinculada a universidades federais ou estaduais. Raros, raríssimos são isolados enquanto serviço de saúde das próprias secretarias. Qual é o problema? O grande problema é que a atividade de desenvolvimento de conhecimento ou de incorporação tecnológica para produção de serviços não é uma característica das universidades. As universidades têm, enquanto atividade de extensão, muito pouco prática de serem incubadoras de empresas e de produção. O espírito empreendedor da nossa universidade nunca foi uma característica muito forte. Não sabemos fazer muito *spin off* e, na área de saúde menos ainda. E, portanto, em nenhum dos hemocentros, com raríssimas exceções e com coisas de pequeno impacto do ponto de vista financeiro, houve desenvolvimento de tecnologias na área do sangue, que pudessem efetivamente transformar essas unidades em unidades produtoras. Algumas coisas na área de monoclonagem em Botucatu, outras em *kits* de diagnóstico em Ribeirão Preto e o princípio da fábrica de albumina, no hemocentro de São Paulo. E que, efetivamente, não andaram. Isso porque as empresas de fora não queriam transferir tecnologia, ou porque existe um

grande conluio internacional nessa área? Não, não andou porque nós somos maus empreendedores dentro das universidades e não sabemos fazer bons negócios de interesse público.

Voltando para a Secretaria de Saúde, foi feito um plano estadual e, entre as diretrizes estratégicas está incluída a questão da inovação tecnológica. Alguns resultados já começam a aparecer?

Veja, a discussão do plano estadual... com o plano estadual você não discute dentro de ambientes pares, você discute os ímpares ou díspares. Assim se chega ao desenvolvimento de 22 tecnologias. Por que são 22 e não 21? Por que 21 e não 23? Decide-se por 22. Então, aparecem coisas que não tem muito significado, mas por outro lado, apontam para a necessidade da Secretaria recuperar a sua capacidade de ser um ator importante na questão. Acho que o marco mais importante é a constituição do Conselho. Renilson Rehem de Souza, então Secretário Adjunto da SES agregou algumas pessoas para discutir, criando e implantando o conselho em 2008. O Conselho já se estabeleceu dentro da Secretaria como uma referência, pelo menos para discussão de uma agenda tentativa e para a construção de uma Política Estadual de Ciência e Tecnologia em Saúde, com pares. Traz para dentro da Secretaria novamente as universidades estaduais e federais do estado de São Paulo, traz os institutos, traz outros atores da Secretaria de Desenvolvimento para um mesmo ambiente de discussão mais construtiva. E traz todos os aportes necessários para que a Secretaria possa, efetivamente, se constituir em ator importante na área de gestão. Acho que esse é o primeiro passo, arrumar a casa, para depois poder sentar com o próprio setor produtivo e discutir alguns aspectos de uma agenda possível.

Neste ano e meio de funcionamento o que o Conselho conseguiu agregar para dar inteligência ao processo?

A coisa mais importante é o seguinte: vocês conhecem o Programa de Pesquisa para o SUS (PPSUS)? Já estamos no terceiro movimento de PPSUS, com o Ministério da Saúde, agências de fomento e Secretaria. Os dois primeiros PPSUS foram discutidos na Secretaria de maneira muito verticalizada, nada horizontalizada. A idéia de se criar projetos de pesquisa que estivessem vinculados a atividades de gestão do PPSUS 2, por exemplo, é uma coisa interessante. Isto se originou no próprio

Ministério, que tinha feito um levantamento das atividades da Atenção Básica de Saúde e se deveria buscar modelos de gestão etc. Poderia ter sido uma coisa bem interessante mas, de fato, não se mostrou muito bem desenhado. Este PPSUS tem em seu edital uma agenda possível de pesquisa, ainda que extremamente ampla, baseada nas definições para caber tudo do próprio Conselho Estadual. Então, se sai de uma coisa absolutamente unilateral e isolada para uma coisa muito mais ampla na questão de recursos, mas apoiada numa discussão de um conjunto de pessoas que apontam algumas prioridades que sempre existiram de uma maneira não focada dentro do edital do PPSUS. Eu acho que isso é um resultado concreto. Em um ano e meio você não faz isso, depende de uma construção e valorização do próprio Conselho, enquanto instrumento dessa discussão.

Você considera relevantes os fatores externos à própria Secretaria que estão hoje circulando, como a Lei de Inovação, PAC Tecnológico?

Veja, foi muito discutida na Conferência Nacional de Saúde e se transformou até num paradigma, que trata da atuação dos fundos setoriais federais de saúde e tecnologia na formação de rede. Dadas às características do desenvolvimento tecnológico de saúde, se todos os atores não trabalharem mais ou menos concatenados, com o mesmo objetivo, não vai haver grande sucesso. Hoje, não está mais agregado. Todos os pesquisadores que desenvolvem um instrumento para que se possa desenvolver uma tecnologia estão em um único laboratório? Hoje se sabe que toda a produção de conhecimento, ou a maior parte dos conhecimentos relevantes, se desenvolvem em redes de pesquisa. Os pesquisadores mais produtivos, são aqueles que têm participação em redes de conhecimentos, um nos Estados Unidos, outro na França, outro na Inglaterra, ou em diferentes universidades dos Estados Unidos, ou em diferentes universidades da Inglaterra e laboratórios privados inclusive. Os laboratórios privados trabalham com redes, eles pegam pequenas empresas tecnológicas que se organizaram em rede e, na hora que as inovações tecnológicas surgem, são compradas e incorporadas aos grandes laboratórios. De alguma forma, até subsidiam a formação dessas redes, o NIH trabalha assim. Os nossos laboratórios e as nossas vaidades não superam a nossa incapacidade de formar essas redes de uma forma bastante intensiva. Acho que os Institutos do Milênio (proposta do CNPq

para financiamento dos institutos de pesquisa para o século XXI) começaram a trabalhar nesse sentido, têm alguns recursos da CAPES, do CNPq, da própria FINEP que começam a trabalhar nesse sentido e os fundos setoriais também. Mas a grande questão é que nós somos incapazes. Está certo?

Incapazes de pesquisa ou de formar rede?

De formar rede de pesquisa. E eu não tenho nenhum problema de falar isso para vocês, porque vocês convivem com isso. Nós somos incapazes de ir em Farmanguinhos e dizer: “Olha, vamos ser complementares.” E se observa o seguinte: a FIOCRUZ trabalha com tétano, o Isaias (Raw) trabalha com tétano. O Isaias trabalha com eritropoietina, a FIOCRUZ trabalha com eritropoietina. O Isaias diz: “Olha, não trabalho com febre amarela.” Mas isso é uma história que está lá atrás!

Nós fizemos a rede do DNA amarelinho (praga dos laranjais), também participamos da rede do projeto GENOMA

Duas vezes, e eles funcionaram, são coisas importantes. Na área da agricultura isso é mais evidente, nós não somos os melhores formadores de rede do mundo, mas na agricultura, de alguma forma, isso funcionou. Na saúde não funciona, a gente não consegue montar uma rede, por exemplo, de pesquisa em tuberculose, certo? Nós vamos importar Patrium, um produto Patrium, e são princípios ativos diferentes num único produto, por quê? Porque não houve incentivo.

Você acha que isso podia ser feito através de políticas indutoras?

Claro. Bem, deixa-me dar um exemplo. É preciso pegar as melhores cabeças do Instituto Evandro Chagas, as melhores cabeças da FIOCRUZ, as melhores cabeças do Instituto Butantan, as melhores cabeças de entomologia das universidades e dizer o seguinte: “Olha o projeto Apolo do Brasil, do ano 2000, certo? Ano 2015.” Não sei resolver isso, mas está realmente difícil de entender. Não precisam sair do Evandro Chagas, não precisam sair da FIOCRUZ, não precisam sair da SUCEN, não precisam sair de lugar nenhum, mas terão que trabalhar de forma complementar e não competitiva. E veja, essa rede está suportada por algum tipo de política de financiamento e de investimento que a garante para os próximos cinco anos. E não o Evandro Chagas procurando algum, o Butantan procurando algum, outros procurando algum para dar suporte para aquela pesquisa na área de vacina, de

dengue ou o que for. Se todo mundo sabe o que é isso, se diz que precisa fazer isso, se acha que os instrumentos de financiamento permitem fazer isso, por que não se faz? Porque não faz. Nós somos competitivos, FIOCRUZ e Instituto Butantan competem para ver quem produz mais, quem publica mais e produzem conhecimento e vacina. E acho que essa, para mim, é a questão principal. Você não vê um processo colaborativo nos dois maiores produtores de vacina nacionais para construir um ambiente único de crescimento do conhecimento. Posso dar outro exemplo. O Senado já promulgou uma lei que diz que não existe monopólio para a produção de elementos radiativos na área da saúde. Isso, até 2007, era exclusividade do governo federal, mais especificamente da Comissão Nacional de Energia Nuclear, o IPEN aqui em São Paulo. Veja, já tem uma rede de produtores de serviços que consomem, tem o instituto federal locado dentro de uma universidade estadual, tem uma agência financiadora, aqui em São Paulo tem um montão de coisas. Nós estamos a dois anos e quem está investindo na formação de base tecnológica de produção é a iniciativa privada. A FURP foi ao IPEN e disse o seguinte: “Vamos nós dois começar a montar aqui uma SPE entre o IPEN e a Secretaria?” O IPEN disse não e por que não? “A nossa cultura é a gente se desenvolver sozinho. Não precisamos da FURP”. Não precisa.

Qual é a saída? O governador do estado de São Paulo, ou o Secretário tem poder para fazer isso?

Não.

Nem se o Governador disser: “Minha gente, o estado de São Paulo precisa dominar o processo de radiofármaco. Isso tem que ser agenda número 1 da Secretaria de Ciência e Tecnologia”?

Não.

Nós não conseguimos juntar isso?

Não, você precisa do governo federal, do governo estadual, do Ministério da Saúde, do Ministério da Ciência. Veja, não tem sentido você montar um acelerador paralelo do IPEN. Porque montar mais um? Até porque o que eu tinha, eu emprestei para eles. O IPEN é um órgão estadual emprestado do governo federal mediante um convênio. Veja, você tem o IRD do Rio de Janeiro, você tem o IPEN em São Paulo e um monte

de estruturas que precisavam se juntar e dizer o seguinte: “Olha, quando eu preciso de flúor, de bário, de tecnécio, o que for, vou produzir, mas ao mesmo tempo vou criar uma rede de desenvolvimento de conhecimento para inovação tecnológica, não produção da tecnologia já dada. O que podemos fazer melhor? Mais barato? Mais duradouro? Por exemplo, continuamos dependendo de flúor, que tem uma vida útil de duas horas e tem que mandar isso de avião para Barretos, ou sei lá, pesquisar ou desenvolver outro produto radioativo com uma meia vida maior que possa dar os mesmos resultados?” Por quê? Porque a produção desses produtos é extremamente cara e eu estou dando exemplos de rede.

Nós temos o CAT/CEPID que é um programa que tenta agregar instituições de pesquisa com empresa. Geramos quatro patentes e ficamos enroscados com a questão da patente que o Estado não consegue gerir. Qual é a política para os institutos públicos para facilitar o processo de agregação dos valores na possível produção de inovações? Como é que você vislumbra uma saída?

Veja, essa questão da patente e do uso público da patente, a Lei de Inovação é clara, o espírito dela é claríssimo. Constituir uma SPE, certo? Uma SPE é um pedaço público, pedaço privado com propósitos específicos de explorar uma patente. Nem o privado sabe fazer isso, nem o público sabe fazer. A gente precisa ousar, criar uma coisa dessas e ousar e por quê não fazemos? Porque a gente mantém as estruturas ou os modelos: “Olha, eu quero nessa patente, trazer recursos para o instituto Adolfo Lutz”.

Perfeito. Não pode.

Não pode. Por que? Então, nós temos que romper com o paradigma que o pesquisador não pode ganhar dinheiro, porque todo o investimento que foi feito nele, foi feito com recurso público e ele tem que devolver para o Instituto. Por quê? Acho que nunca seremos competitivos. Primeiro, nós temos que romper com o paradigma de que o pesquisador não pode ganhar dinheiro, além do que ele tem como salário. Segundo, temos que romper com o paradigma de que o recurso só é público se ele vier pelo Tesouro Estadual, bobagem! E, terceiro, temos que romper com o paradigma de que todo o recurso privado, por princípio, é contaminado por interesses escusos, não... são bobagens e

você tem que romper com todos esses paradigmas, porque a própria indústria quer romper com esses paradigmas. Ao mesmo tempo em que o nosso empresário é ruim por não investir na tecnologia, ele já percebeu que perdeu tempo e está buscando alternativas para dar em alguma coisa que tenha sustentabilidade. O que dá sustentabilidade e que não é de lucro rapidíssimo? É tudo que o poder público vai precisar nos próximos 20 anos. Eles estão buscando alternativas de produzir isso com o próprio setor saúde. Então, o que a gente precisa? Precisa fazer algo novo. Quem vai fazer algo novo? Novas pessoas. Nós dificilmente vamos fazer algo novo com as pessoas velhas. Eu, você (Nelson Ibañez), o Otavio Mercadante. Precisamos buscar alternativas com novas gerações que ousem dizer o seguinte: “Olha, eu fiz a patente no Instituto Butantan, mas a empresa tal e eu vamos montar uma SPE, meio pública, meio privada e 50% nós damos para a Fundação.” E não ficar perguntando para a consultoria jurídica do Estado que vai pegar a lei de 1920 e dizer o seguinte: “Olha, a lei de 1920 não permite.” Ou pode se sentar num grande conselho e dizer: “Como é que podemos regular a Lei Estadual de uma maneira mais ousada do que perguntar para a Procuradoria Geral do Estado (PGE)? De que jeito que o público age como privado? Ou, como é que o privado aporta dinheiro para o público, que não seja mediante processo de licitação?”. Acho que precisa ousar. Eu não sei exatamente como, mas precisa ousar.

Vamos usar o Instituto Butantan como exemplo, onde o modelo de gestão é a administração direta com um baixo grau de autonomia e uma fundação de apoio. Se houver mudanças de figura jurídica, esta figura é capaz de implementar ações no sentido que você está falando?

Acho que sim. Veja, quando estávamos para inaugurar a fábrica de medicamentos da FURP em Américo Brasiliense, foi desenvolvido um projeto que é uma parceria público-privada, licitada, seguindo as regras de parceria público-privada. Exemplos mais evidentes são as macroestrutura como Linha 4 do metrô, metrô expresso aeroporto, trem-bala...

A fábrica do município de Américo Brasiliense ia ser parceria?

Ia ser. E veja, durante toda a discussão e nós demoramos um tempão, quase um ano, construiu-se um modelo de uma sociedade de propósitos

específicos, formada pelo público e pelo privado. O público aportando uma fábrica, o privado aportando conhecimento e capacidade operativa dentro do processo produtivo e os dois produzindo produtos de interesse comum e os dois ganhando. E se mostrou absolutamente possível enquanto um modelo dado no papel, um modelo teórico de ser lucrativo de um lado e ampliador de acesso por outro. E cumprindo as regras de licitação que deviam ter sido feitas. Por questões administrativas e políticas... o Estado só tem capacidade de execução de atividades de Parcerias Público Privadas (PPP) até um determinado limite, que é 1% das receitas líquidas do Estado. E cinco PPPs na área de transporte já ultrapassam os limites e é muito mais visivelmente interessante você pegar R\$ 6 bilhões e botar em transporte do que pegar R\$ 200 milhões para operar uma fábrica de remédios. Mas veja, é possível e é viável você criar as SPE com base na legislação da Lei de Inovação, ou criar empresa pública que tenha capacidade. Por exemplo, a Companhia Paulista de Parcerias Público-Privadas (CPP) é uma empresa pública de capital de risco. Ela pode se associar a quem quiser e até 30% do seu capital são para gerar recursos para ela mesma. Então, existem alguns instrumentos que já estão dados e somos incapazes de usar porque desconhecemos, ou porque somos muito velhos para administrar e administramos com as regras do princípio do século XIX. Estamos no século XXI, com estruturas do século XIX. Nós chegamos ao século XXI sem instrumentos de gestão do século XXI, com um pensamento do século XIX.

O que você espera em relação ao plano estadual e em relação ao Conselho? Por exemplo, até 2011 qual meta poderá ser atingida?

O Conselho será capaz, num prazo de dois anos, de mapear potencialidades e disponibilidades, em função de uma determinada agenda. E ser capaz de discutir em outros ambientes, de colocar a Secretaria de Saúde para discutir isso de uma forma mais objetiva.

Exemplo?

Existe um Conselho Estadual de Ciência e Tecnologia capaz de discutir as políticas públicas. Veja os lançamentos de políticas públicas da FAPESP, que foi uma decisão do Conselho Estadual de Ciência e Tecnologia. Nós, na saúde, temos que ser capazes de discutir de maneira mais

contundente em outros ambientes.

Participar das discussões em outros ambientes e não mandar um representante só para fazer figuração?

Isso. Essa discussão suportada com um mapeamento de necessidades, disponibilidades e potencialidades de médio prazo em que o investimento é simplesmente mais um. E estabelecer com os agentes financiadores, políticas que possam implementar, por exemplo, a construção de redes dentro do Estado. Eu acho que precisamos saber onde está o conhecimento biotecnológico, mapear, formar rede, para rapidamente produzir algo no campo do biofarma ou da biotecnologia.

O Conselho na sua composição apresenta uma pluralidade de universidades. Qual é a expectativa que cada um dos segmentos tem?

Todo Conselho é constituído por pessoas que sejam representativas das instituições que os compõem. A idéia é que se possa trazer a discussão das universidades, dos institutos ou outros atores para dentro do próprio Conselho e levar a discussão do Conselho para dentro dessas instituições de tal forma que você cria ambientes para que essa interação possa ocorrer. Não adianta nada se ter um conselho que discuta e a universidade estar longe disso. Por exemplo, nós temos que discutir o que são esses Núcleos de Inovação Tecnológica (NIT), constituídos pela FAPESP como instrumentos de captação de recursos para investimento em capital de risco, para investimento em tecnologia. Essa é uma das discussões que está nas universidades. Importa muito para a Secretaria de Saúde ser um ator relevante para discutir o que são esses NITs dentro da universidade para que eles possam se tornar SPE ou não. Não sei. Estou querendo saber. Mas isso tem que ser discutido dentro do Conselho, em interação com as universidades, para que se possa ter NITs na área da saúde que é o maior captador de recursos da FAPESP, do CNPq e constituir instrumentos que serão efetivos na construção de uma coisa diferente do que estava dada até o final do século XX. É isso que eu espero. E isso aportando junto com a universidade, trazendo para dentro da Secretaria, a Secretaria mapeando as potencialidades e as disponibilidades em conjunto com as universidades e com as outras organizações.

Qual é o papel da Secretaria? Você colocou uma situação em que a Secretaria responde em função da demanda e da forma como está organizada. A não superação dos obstáculos na gestão da inovação é resultado da persistência de pessoas arcaicas?

Não, eu estou individualizando as pessoas. Eu dei o meu exemplo, o seu (Nelson Ibañez) e o do Mercadante que somos amigos e eu posso falar mal.

Do seu ponto de vista, qual seria o papel da Secretaria na gestão de C&T?

O primeiro papel da Secretaria é de ser um ator político de peso. O estado de São Paulo é o maior consumidor de recursos de pesquisa, ao mesmo tempo em que é o maior aportador de recursos para pesquisa. Ele é o maior consumidor de tecnologia, ao mesmo tempo em que é o maior produtor de serviços de alta tecnologia. Ele é o centro do desenvolvimento do conhecimento e tem todo o peso político nacional. Eu acho que a Secretaria tem que utilizar todas as suas potencialidades para ser um ator de peso na discussão dessas questões dentro do século XXI. Isso não é uma coisa simples. Vai ter mais dinheiro na Secretaria da Ciência para pesquisa? Acho que isso é o que menos importa. O que mais importa, primeiro, é a Secretaria de Saúde estar presente com um peso específico muito grande nas discussões. Segundo, dar o exemplo e eu acho que a Secretaria precisa dar exemplo de modernização. Como? Modernizando ou buscando modernizar as estruturas dadas. Precisa modernizar a estrutura administrativa do Butantan, precisa reaproximar os pesquisadores dispersos. Meia dúzia no Instituto Pasteur, meia dúzia não, três no Pasteur, meia dúzia na SUCEN, quatro ou cinco num laboratóriozinho do Instituto Adolfo Lutz. Você tem que estabelecer uma organização forte de pesquisa e agrupar essas pessoas, se não fisicamente, agrupá-las ideologicamente e colaborativamente na construção de uma proposta que seja importante, nova. Por exemplo, onde é que está hoje o laboratório de entomologia que a SUCEN já teve? E veja, entomologia ainda continua uma coisa de primeira hora. Entendeu?

Agora está lá no Instituto Butantan.

Aí você diz o seguinte: “Tem um entomologista bom na SUCEN, mas sabe, hoje, o laboratório de entomologia não existe mais...” Entendeu? Não tem sentido. A Secretaria precisa dar esses exemplos, acho que essa

é uma construção que está sendo também discutida, não no Conselho, porque essa é uma questão interna. A gente já tem discutido isso, dentro de algumas conversas com os dirigentes no sentido de criar factibilidade de: “Vamos criar uma empresa pública produtora de biotecnologia, vamos criar uma empresa de capital de risco, vamos criar um NIT para o Butantan, vamos pensar quais são essas alternativas.”

Ricardo, obrigado. Há mais alguma coisa que você considera importante falar?

Acho que nós somos uma geração que aproveitou muito das possibilidades dadas na construção no Sistema Único de Saúde de uma forma muito rápida. Quando você fala: “O SUS tem 20 anos.” O que nós fizemos em 20 anos na construção de um sistema! Quando se olha os nossos parceiros vizinhos... puxa, Argentina, Chile, o que eles construíram? Porque nós somos um país que construiu um sistema solidário, sólido, do ponto de vista assistencial e de saúde pública, eu acho que são exemplos claros. O PNI é um exemplo claro da robustez desse sistema único enquanto uma política social, de inserção social e de recuperação da solidariedade das pessoas na construção de uma sociedade mais justa. Só que, veja, eu acho que a gente precisa fazer um pouco disso pra frente, no que diz respeito à tecnologia. Quando eu digo: “Nós ficamos velhos para fazer isso, pensando um pouco velho”, eu não estou querendo desmerecer. O que eu quero dizer exatamente é o seguinte: “Fomos muito ousados”. Houve muita ousadia na construção desses sistemas. Acho que a gente precisa, dentro desse ambiente ter ousadias. E essa ousadia é que vai fazer efetivamente que se dê um salto significativo na direção das mudanças necessárias.

Resenha

Quadrante de Pasteur – A ciência básica e a inovação tecnológica de Donald E. Stokes¹

Pasteur's Quadrant - Basic science and technological innovation from Donald E. Stokes

Mitie Tada LRF Brasil²

Um dos fenômenos mais importantes ocorridos na área da saúde nos países desenvolvidos após a 2ª Guerra Mundial foi o desenvolvimento de produtos e serviços para os sistemas de saúde, notadamente quanto aos medicamentos, equipamentos médicos e materiais diversos. Vários aspectos são responsáveis por esse fenômeno, incluindo: (I) a proposição e implementação de políticas científicas e tecnológicas via Estado; (II) a emergência e consolidação da saúde como um direito de cidadania, ampliando o acesso da população aos serviços ofertados; (III) o fortalecimento do médico como principal profissional do setor e o desenvolvimento de novos tipos de serviços, diagnósticos, terapias e modalidades assistenciais; (IV) o processo de medicalização da sociedade; e (V) a transição demográfica e epidemiológica (aumento da esperança de vida, redução da mortalidade por doenças infecciosas e aumento e diversificação das doenças crônico-degenerativas), implicando no aumento da demanda em saúde. (Novaes, 2006)

O que separa esses diferentes aspectos nos países centrais e periféricos é a de como as políticas públicas, as instituições públicas e privadas, o desenvolvimento econômico e social, a autonomia e a interdependência entre outros, marcam o ritmo desses processos.

A relevância do livro de Stokes está, numa primeira abordagem, em trazer alguma luz às discussões que no momento estão presentes na agenda de políticas para pesquisa em saúde pública brasileira.

¹ Cientista político, falecido em 1997, foi decano da Woodrow Wilson School of Public and International Affairs da Universidade de Princeton. Coordenou cursos de pós-graduação na Universidade de Michigan e assessor da National Science Foundation, e estagiou no Research Institute of International Trade and Industry de Tóquio e no Science Policy Research Unit da Universidade de Sussex – Inglaterra.

² Médica sanitária/pesquisadora do Laboratório de História da Ciência do Instituto Butantan

O 9º. Congresso de Saúde Coletiva da ABRASCO em Recife realizado em 2009, cuja denominação “*compromisso da ciência, tecnologia e inovação com direito à saúde*” exemplifica bem a preocupação da área em refletir sobre este tema que inclui dilemas entre a universidade, institutos de pesquisa, indústrias e instituições privadas para assumir uma outra postura e responsabilidades com uma agenda de pesquisa centrada na melhoria do sistema universal de saúde.

A discussão voltada para a ciência e tecnologia se faz mais atual se considerarmos que ainda o país enfrenta as chamadas doenças negligenciadas cujos diagnósticos ou tratamentos não tem interesse mercadológico, mas se revestem de grande importância epidemiológica para boa parte da população brasileira.

No caso das instituições públicas, como o Instituto Butantan e a FIOCRUZ apresenta alguns resultados, a partir de políticas de financiamento setorial, como a obtenção de patentes e a interação com outras instituições para inovação, transferências, produção de insumos biológicos e fármacos. Considerando que ciência, tecnologia e inovação são temas da mais alta relevância para a consolidação do SUS como um sistema de saúde público abrangente e resolutivo, conhecer o processo de fundamentação das políticas públicas de incentivo do setor é fundamental para que o país comece a se tornar menos periférico e dependente dos países centrais no tocante às inovações em tecnologia para a saúde.

A despeito das diferenças e extensão do que ocorreu nos Estados Unidos e do que acontece e aconteceu no Brasil, a importância deste livro deriva do conteúdo bastante descritivo da forma como as políticas públicas costumeiramente se consolidam e dos conflitos que se formam no seio do mundo acadêmico e dos setores representativos da sociedade. Mostra também o peso da cultura institucional nas decisões políticas.

O livro, dividido em cinco capítulos, detalha de forma crescente e cronológica os movimentos do mundo acadêmico e do setor da política representada pelo Congresso Nacional e pela National Science Foundation (NSF) responsável por boa parte dos financiamentos das pesquisas. Descreve também o pragmatismo do setor saúde representado pela National Institute of Health (NIH).

O autor enfatiza o problema do que é o aparente conflito entre ciência e tecnologia, descreve os espaços onde ocorreram as discussões, aborda de forma bastante didática os conceitos de pesquisa básica e aplicada e os

diferentes paradigmas explicativos deste embate, trazendo até os tempos atuais a razão da persistência da dicotomia entre ciência e tecnologia. Esta dicotomia influenciou as políticas acadêmicas e públicas de financiamento. O relatório de Vannevar Bush teve forte influência no meio acadêmico que considera que a ciência pura não deve ter compromissos a não ser com a ciência, independentemente se o conhecimento gerado resultará ou não em algum artefato tecnológico a curto ou mesmo longo prazo. Isto claramente agrada a comunidade científica que adota imediatamente este paradigma.

Cruz (2005) exemplifica a influência deste relatório comentando o projeto de criação da FAPESP onde coloca que nos Estados Unidos, a mobilização se fundamentou no seminal documento de Vannevar Bush - *Ciência: A Fronteira sem Fim ...*. Este engenheiro elétrico chefiava o Office of Scientific Research and Development, órgão da presidência dos Estados Unidos, criado no tempo da guerra para organizar o esforço governamental no apoio à pesquisa e desenvolvimento. Ao se aproximar o final das hostilidades, Bush percebeu que o país precisaria criar um arcabouço institucional para garantir a continuidade do apoio estatal à pesquisa acadêmica. A consulta do presidente Roosevelt (que, a pedido dele, foi redigida pelo próprio Bush) apresentava quatro questões fundamentais:

1. *O que pode ser feito, respeitada a segurança militar e com a aprovação prévia das autoridades militares, para anunciar ao mundo, tão logo seja possível, a contribuição ao conhecimento científico feitas durante nosso esforço de guerra?*
2. *Com referência à guerra da ciência contra as doenças em particular, o que pode ser feito neste momento para organizar um programa que dê continuidade no futuro ao trabalho feito em medicina e nas ciências relacionadas?*
3. *O que o governo pode fazer, agora e no futuro, para ajudar as atividades de pesquisa de organizações públicas e privadas?*
4. *É possível propor um programa eficaz para a descoberta e o desenvolvimento de talentos científicos na juventude americana, para que o futuro da pesquisa científica neste país fique assegurado num nível comparável ao dos tempos de guerra?*

Esta agenda, que Bush apresentou a si mesmo pelas mãos de Roosevelt, ainda hoje define políticas nacionais de C&T em todo o mundo. No Brasil, em sintonia com ela, Adriano Marchini e João Luiz Meiller

captaram o momento rapidamente e elaboraram o documento *Ciência e Pesquisa – Contribuição de Homens do Laboratório e da Cátedra* dirigido à Assembléia Constituinte do Estado.³ O descortínio destes “homens do laboratório e da cátedra”, e o fato de estarem conectados aos centros de ciência mais importantes do mundo, criaram a oportunidade que permitiu hoje termos a FAPESP.

Apenas como ilustração da preocupação dos cientistas paulistas à época, reproduzo a parte inicial do documento citado referindo-se a medidas já tomadas nos países centrais e a necessidade em apoiar a ciência com agências de fomento:

A ciência assume função cada vez mais preponderante nos destinos da humanidade. Na guerra, é a ciência que multiplica e aperfeiçoa os métodos de ataque e de defesa e decide a vitória. Na paz, é a ciência que orienta a economia e a indústria e faz a grandeza e o bem-estar das nações. Natural, pois, o interesse que têm os governos das nações civilizadas em criar ambiente favorável ao desenvolvimento científico. Podem dividir-se grosso modo as nações do mundo em dois grupos: – nações dominadoras – aquelas que compreendem o papel preponderante da ciência e dela sabem tirar o máximo proveito; – nações dominadas – estas na frase de Lord Rutherford: cortadoras de lenha e carregadoras de água para povos mais esclarecidos.

Estabelecido tal dilema, exemplificam-se entre as primeiras:

- os Estados Unidos, criando a “National Science Foundation”, à qual destinam cerca de 0,5% da renda nacional norte-americana;
- a Inglaterra, mantendo o “Department of Scientific and Industrial Research”, com recursos amplíssimos;
- a Rússia, organizando planos gerais para desenvolvimento da Ciência em benefício da coletividade, com orçamentos que excedem a 1% da renda nacional;
- a França, despendendo, em 1946, através de seu “Centre National de la Recherche”, nada menos de cem milhões de cruzeiros;

³ Contribuíram também Paulo Guimarães da Fonseca, Henrique Jorge Guedes, Renato Lochi, André Dreyfus, Francisco João Maffei, Jayme Cavalcanti, Francisco Lima Souto Dias, Marcelo Damy de Souza Santos, Breno Arruda, Zeferino Vaz e o reitor da USP Lineu Prestes.

– convém notar que a Argentina já se encaminha pelo mesmo rumo, achando-se prevista, em seu plano quinquenal, organização adequada ao fomento científico”.

Retornando um dos temas centrais do livro (os diferentes conceitos de ciência, pesquisa pura, pesquisa básica, pesquisa básica inspirada por considerações de uso, pesquisa aplicada e tecnologia)⁴ o autor analisa a importância que assumiu a questão da pesquisa básica ou fundamental estar ou não voltada ao uso ou “orientada por uma missão”. Expõe o seu modelo explicativo das diferentes categorias que compõem o universo da ciência e tecnologia e para isso utiliza a pesquisa de Pasteur como modelo que junta pesquisa básica e aplicada e cria uma representação gráfica de quadrantes de pesquisa científica cruzados com sua aplicação: na esquerda superior coloca Niels Bohr, como ícone da pesquisa básica pura onde a geração de conhecimento não tinha compromisso com considerações de uso; no quadrante inferior direito coloca a pesquisa aplicada pura, representado por Thomas Edison que não buscava conhecimento e só tinha interesse na aplicação; no quadrante superior direito coloca a pesquisa básica inspirada pelo uso, representado por Pasteur, que ao mesmo tempo que desenvolvia estudos de conhecimento fundamental buscava transformar em inovação. O quadrante inferior esquerdo naturalmente fica vazio no cruzamento de pesquisas que não buscavam entendimento fundamental e nem considerações de uso. A hipótese é que esse modelo torne mais clara a categorização entre os vários formatos que a pesquisa científica pode assumir facilitando o direcionamento para as políticas de financiamento público.

Testa a estrutura do modelo ao descrever a análise feita por Comroe e Dripps sobre o percurso que o desenvolvimento nas ciências biológicas e físicas no diagnóstico e tratamento de doenças pulmonares e cardiovasculares. Estes autores classificaram os estudos em pesquisa básica pura, pesquisa básica inspirada pelo uso, pesquisa sem relação com mecanismos físicos, químicos ou biológicos ou artigos de revisão. O resultado mostra que a trajetória entre as descobertas e as novas tecnologias não são lineares e são desigualmente percorridas. Começa em 1846 com a anestesia; 100 anos depois a cirurgia torácica; 108 anos a primeira cirurgia bem sucedida de coração aberto.

⁴ Cita diferentes relatórios publicados na Grã Bretanha, por exemplo o relatório de James B. Conant quando fez parte da National Science Board e de outros importantes autores que se debruçaram sobre os conceitos tipológicos de ciência e tecnologia e inovação.

A idéia por trás da modelagem dos quadrantes é ajudar a separar os objetivos das diferentes áreas de pesquisa institucional.

Outro tema apontado no livro é a renovação do pacto entre ciência e governo, onde o autor se detém mais no período posterior à Guerra Fria: a participação das comissões do congresso americano e sua influência crescente nas decisões sobre financiamento público das pesquisas. Aponta a importância da pesquisa militar e do peso das pesquisas em saúde. Analisa o colapso pós-guerra, o fim da guerra fria como o desligamento do principal motor que mobilizava a política científica. A competição com outros países no domínio da ciência, a globalização da economia. Discorre de forma interessante sobre a política adotada pelo Japão no seu processo de financiamento do setor.

Numa retrospectiva o autor refere que após a segunda guerra não se abriram investimentos até o surgimento do Sputnik, 12 anos após o relatório Bush e que foi considerado desafio ao poderio científico americano. Se pensarmos no exemplo citado da criação da FAPESP, a lei de 1947 somente será regulamentada na década de 60, e a criação do CNPq ocorre na década de 1950.

Voltando ao livro de Donald Stokes, a distribuição de agendas nos quadrantes de Pasteur, de como as agências especiais estenderam apoios além do quadrante de Edison e a National Science Foundation além do quadrante de Bohr. A influência do paradigma, a divisão entre a ciência pura e aplicada dificultou o entendimento geral de que a pesquisa básica inspirada pelo uso agrega valor ao combinar a ciência pura com as necessidades da sociedade. A forma como se compreende a importância da pesquisa pura e da pesquisa aplicada, ou ambas associadas nos mecanismos de financiamento que basicamente é moldada pelo Congresso Nacional, que por sua vez, por se tratar de um país democrático, deve ouvir todas as tendências e seguir aquela que atenda a maioria das aspirações.

Outra questão abordada no texto é sobre o valor social da promessa científica. Preocupa-se com os diferentes entendimentos que estas duas questões podem acarretar, pois, segundo o autor, nem sempre quem julga o valor social entende a promessa científica e, o domínio ou não sobre o tema pode introduzir julgamentos diferentes. Avalia também que o valor da promessa científica exige muito mais conhecimento do que o entendimento do seu valor social. Cita muitos exemplos de resultados de decisões em função das micro ou macroalocações de re-

curso, pois dependendo do tamanho do projeto, deve necessariamente passar pelo embate das forças políticas da democracia pluralista. Avalia alguns modelos bem sucedidos como da National Health Institute que sempre se apoiaram firmemente no quadrante de Pasteur.

A forma como se faz o financiamento à pesquisa nos Estados Unidos da América, onde a “promessa da ciência pura como geradora remota, porém poderosa, da tecnologia do futuro não foi suficiente para abrir os cofres federais, até que o desafio soviético proporcionou à comunidade de políticas uma compreensão melhor da serventia da pesquisa básica”. Relata de forma bastante contundente o conflito de forças entre os defensores da ciência pura daqueles que defendem a pesquisa orientada pelo uso e pelos interesses do mercado. Debate de forma detalhada um sistema de financiamento que contemple as promessas científicas e o seu valor social. A importância que assume um sistema avaliativo que tanto leve em consideração a pesquisa de interesse do pesquisador e quanto aquelas que tenham interesse coletivo.

No caso do Brasil, é importante ressaltar a existência de forte dependência tecnológica externa no que diz respeito ao acesso a novos fármacos e medicamentos, equipamentos de saúde, materiais (órgãos e próteses), hemoderivados, vacinas e insumos para diagnóstico de doenças, sendo que o déficit comercial acumulado passou de aproximadamente US\$ 700 milhões ao ano, no final da década de 1980, para um patamar superior a US\$ 5 bilhões em 2007. Destaque-se, também, que a vulnerabilidade da política nacional de saúde é influenciada por outros fatores – pouca articulação entre os setores público e privado, alta defasagem tecnológica, oscilações do mercado financeiro internacional e estratégias competitivas globais das empresas, nem sempre compatíveis com os interesses nacionais.

Além disso, o crescimento da produção científica brasileira (15ª posição mundial na quantidade de publicações científicas em periódicos indexados em 2006) não foi acompanhado por igual desenvolvimento de inovações tecnológicas, como atesta o número de patentes produzidas no país (121 patentes, 28ª posição no ranking mundial em 2006), de modo que o grande desafio consiste em traduzir o conhecimento gerado em inovações que contribuam para melhorar o desempenho do setor produtivo nacional.

Entretanto, é importante destacar que algumas iniciativas destinadas a fortalecer a inovação tecnológica e o desenvolvimento produtivo dos setores que compõem o Complexo Industrial da Saúde, buscando reduzir

a dependência tecnológica externa, foram adotadas pelo governo brasileiro nos últimos anos, entre as quais cabe destacar: a criação da Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior (PITCE) e da Política de Desenvolvimento Produtivo (PDP), que considera o Complexo Industrial da Saúde como área estratégica de desenvolvimento; a criação da Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (PNCTIS); a elaboração da Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde (ANPPS); o lançamento do Programa Mais Saúde: Direito de Todos 2008-2011 (PAC Saúde); a publicação da Portaria MS nº 978, de 16/05/2008, que define a lista de produtos estratégicos, no âmbito do Sistema Único de Saúde; e a criação de linhas de financiamento (empréstimos e subvenções), em parceria com a FINEP e o BNDES, voltadas para fortalecer os segmentos do Complexo Industrial da Saúde.

Retornando ao texto objeto desta resenha, o autor consegue com esta publicação abarcar o grande leque de opções, alternativas e formatos que constituem o universo da pesquisa científica não importando se o enfoque é de ciência pura ou aplicada, mas levando a discussão para o campo das múltiplas possibilidades que este tema evoca. Este autor centra todo o seu raciocínio no cenário do país mais rico e avançado tecnologicamente que são os Estados Unidos da América, bastante distante da realidade do Brasil que carrega razoável atraso nas discussões de políticas públicas para o setor.

Referências Bibliográficas:

- Cruz, C.H.B.- Sobre a necessidade de apoio do Estado à pesquisa científica e tecnológica. *Rev Brasileira de Inovação* vol 4 (1) jan-jun,:225-61, 2005
- Novaes, H.M.D. – Da produção à avaliação de tecnologias dos sistemas de saúde: desafios do século XXI. *Rev Saúde Pública*, 40 (n.Esp) :133- 40,2006

A Saúde na Coleção de Leis e Decretos do Estado de São Paulo (1955-1958) - 5ª parte

The health on law sanitary collection in Sao Paulo State

Ana Maria da Cunha¹

Introdução

Apresentamos mais uma listagem da seleção de Leis, Decretos, Decretos-Leis, Circulares e Resoluções referentes à Legislação em Saúde da Coleção de Leis e Decretos do Estado de São Paulo, do período compreendido desde a Proclamação da República até os dias atuais.

Como dito nos volumes anteriores, o levantamento foi iniciado em 2000 e está em fase de conclusão. Privilegiou-se a pesquisa sistemática, volume por volume, ano a ano, da legislação estadual relacionada à saúde, entendendo a Saúde no seu sentido amplo, ou seja, inclui os principais subsistemas que fazem interface com o Sistema de Saúde. Assim abrange vários temas, como Saúde Pública, orçamentos e medidas de caráter financeiro, prevenção e controle das doenças, saneamento, recursos humanos, dotações para entidades privadas, higiene escolar, saúde nos asilos e presídios, meio ambiente, entre outros.

Com o objetivo de organizar, para consulta pública, um banco de dados com o foco em questões de saúde, fonte fundamental para subsidiar estudos e ações de gestores e pesquisadores esta listagem contempla também outros dispositivos legais, como as peças orçamentárias, que merecem destaque por sua importância para o entendimento da condução e evolução da organização do Sistema de Saúde no Estado de São Paulo.

A relação apresentada nesta seqüência compreende o período entre o final do mês de dezembro de 1955 e 30 de abril de 1958.

¹Socióloga do Centro de Memória da Saúde Pública, Museu da Saúde Pública Emílio Ribas da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo

Palavras Chave: Legislação Sanitária, Saúde Pública, Documentação e Arquivos.

Key Words: *Sanitary Legislation, Public Health, Documentation and Archives.*

Lei 3295 de 27/12/1955	Dispõe sobre aquisição, por doação de imóvel situado no Município de Araçatuba, destinado à instalação da Faculdade de Farmácia e Odontologia, criada pela Lei 2633 de 20/01/1954.
Lei 3310 de 29/12/1955	Dispõe sobre aprovação de Acordo celebrado entre o Governo do Estado e o Ministério da Saúde, em 16 e 19 de junho de 1954 para a prestação de assistência aos doentes de câncer indigentes por intermédio da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e da Associação Paulista de Combate ao Câncer.
Lei 3311 de 29/12/1955	Dispõe sobre concessão, no corrente exercício, de auxílios na importância de Cr\$ 1.550.000,00.
Lei 3313 de 29/12/1955	Dispõe sobre a abertura de crédito especial de Cr\$ 10.000.000,00, à Secretaria da Saúde Pública e da Assistência Social para atender às despesas com o custeio do Serviço Especial de Saúde de Araraquara.
Lei 3314 de 29/12/1955	Autoriza a concessão de subvenções pelo Serviço Social do Estado.
Lei 3330 de 30/12/1955	Dispõe sobre medidas de caráter financeiro e dá outras providências.
Lei 3333, de 31/12/1955	Dispõe sobre concessão de auxílio a diversas entidades, no exercício de 1955.
Decreto 24983 de 06/10/1955	Autoriza a abertura de um crédito especial de Cr\$ 500.000,00 no Departamento de Águas e Esgotos, para ocorrer às despesas necessárias, em caráter de emergência, na presente conjuntura da falta d'água, nesta capital.
Decreto 25041 de 17/10/1955	Institui na Secretaria de Estado de Negócios da Agricultura, um centro de treinamento básico de conservação do solo.
Decreto 25061 de 25/10/1955	Aprova Regulamento para Inspeções e Juntas de Saúde da Força Pública do Estado.
Decreto 25088 de 07/11/1955	Dispõe que se observe, na execução da Lei 3235, de 07/11/1955, a discriminação constante das tabelas anexas.
Decreto 25136 de 22/11/1955	Regulamenta as Leis 2665 de 10/03/1954 e 3160 de 23/09/1955, que concedem pensões aos egressos dos sanatórios de lepra.

Decreto 25188 de 06/12/1955	Aprova o regulamento do Departamento de Profilaxia da Lepra, da Secretaria de Estado dos negócios da Saúde Pública e da Assistência Social.
Decreto 25198 de 07/12/1955	Dispõe sobre regulamentação da Lei 2858, de 10/12/1954, que institui a vacinação anti-rábica obrigatória de cães em todo o território do Estado de São Paulo.
Decreto 25218 de 13/12/1955	Localiza, no município de Itaberá criado e restabelecido pela Lei 2456 de 30/12/1953 o centro de Educação e Assistência Médico-Sanitária – CEAMS.
Decreto 25220 de 14/12/1955	Dispõe sobre a abertura de um crédito especial de Cr\$ 240.000.000,00 no Departamento de Águas e Esgotos, com vigência até 31 de dezembro de 1957, para realização de obras novas de abastecimento de águas.
Decreto 25227 de 16/12/1955	Aprova convênio celebrado entre o Departamento Médico do Serviço Civil do Estado, da Secretaria do Governo e a Escola Paulista de Medicina.
Decreto 25251 de 21/12/1955	Fixa o número de Servidores dos Sanatórios de Lepra do Departamento de Profilaxia da Lepra.
Decreto 25252 de 21/12/1955	Modifica dispositivos do Regulamento aprovado pelo Decreto 25188, de 06/12/1955 relativo ao Departamento de Profilaxia da Lepra, da Secretaria de Estado da Saúde Pública e da Assistência Social.
Decreto 25269 de 26/12/1955	Aprova o orçamento do Departamento de Águas e Esgotos, para o exercício de 1956.
Decreto 25292 de 28/12/1955	Prorroga no Departamento de Águas e Esgotos a vigência do crédito especial de Cr\$ 1.000.000.000,00, aberto pelo Decreto 23717 de 13/01/1954.
Decreto 25293 de 28/12/1955	Dispõe sobre a abertura na Secretaria da Fazenda, à Secretaria de Estado dos Negócios da Saúde Pública e da Assistência Social, do crédito especial de Cr\$ 20.000.000,00, autorizado pela Lei 2191 de 29/07/1953, modificada pela Lei 2463 de 30/12/1953.
Decreto 25294 de 28/12/1955	Prorroga no Departamento de Água e Esgotos a vigência do crédito especial de Cr\$ 30.942,30 aberto pelo decreto 28716, de 13/10/1954.
Decreto 25320 de 30/12/1955	Dispõe sobre abertura na Secretaria da Fazenda, ao Departamento de Águas e Esgotos, do crédito especial de Cr\$ 200.000.000,00, autorizado pela Lei 2627 de 20/01/1954.

Decreto 25323 de 30/12/1955	Dispõe sobre abertura, na Secretaria da Fazenda à Secretaria da Saúde do crédito especial de Cr\$ 10.000.000,00 pela Lei 3313, de 29/12/1955.
Decreto 25340 de 31/12/1955	Dispõe sobre prorrogação da vigência do crédito especial a que se refere a Lei 2191 de 29/07/1955 modificada pela Lei 2463, de 30/12/1953 destinado a atender às despesas com a instalação e o funcionamento no interior do Estado de Delegacias Regionais, Dispensários e Postos do Departamento de Profilaxia de Lepra.
Resolução 497 de 03/11/1955	Institui Comissão Especial para proceder à correição no Departamento de Saúde, à vista de várias queixas formuladas sobre seu funcionamento.
Lei 3335 de 04/01/1956	Dispõe sobre a abertura de um crédito especial de Cr\$ 5.000.000,00 destinado à campanha relativa a essa moléstia e aos meios de evitá-la a ser realizada pelo Departamento de Profilaxia da Lepra.
Lei 3337 de 10/01/1956	Declara de utilidade pública o Hospital Santa Luzia (Santa Casa de Misericórdia), com sede em Duartina.
Decreto 25341 de 04/01/1956	Dispõe que se observe, na execução da Lei 3240, de 11 de novembro de 1935, do artigo 9º, da Lei 3329 de 30/12/1955 e do artigo 13 da Lei 3331, de 30/12/1955, a discriminação da receita e da despesa constante das tabelas anexas.
Decreto 25343 de 10/01/1956	Abre um crédito extraordinário de Cr\$10.000.000,00 à Secretaria da Saúde Pública e da Assistência Social, para ocorrer às despesas com o combate a casos esporádicos e principalmente com a prevenção a surtos epidêmicos de poliomielite no interior do Estado e na capital.
Decreto 25350 de 12/01/1956	Declara de utilidade pública a fim de serem desapropriadas pelo Departamento de Águas e Esgotos diversas áreas de terreno necessárias aos serviços de tratamento de esgotos da capital.
Decreto 25361 de 16/01/1956	Aprova o orçamento do Departamento de Águas e Energia Elétrica para o exercício de 1956.
Decreto 25363 de 17/01/1956	Declara de utilidade pública para ser desapropriado, um imóvel, parte do 13º perímetro de Presidente Venceslau, necessário à conservação de matas e preservação da flora e fauna.
Decreto 25364, de 17/01/1956	Declara de utilidade pública, para ser desapropriado, em parte, um imóvel para a preservação da mata, terra, e fauna.
Decreto 25365 de 17/01/1956	Declara de utilidade pública, para serem desapropriadas, benfeitorias em glebas de terras devolutas, necessária ao reflorestamento e preservação da fauna.

Decreto 25374 de 18/01/1956	Abre ao Departamento de Águas e Esgotos um crédito especial de 200.000.000,00 (duzentos milhões de cruzeiros), destinado a atender despesas a cargo desse Departamento nos termos da Lei 2627, de 20 de janeiro de 1954 e artigo 2º da Lei 2958, de 21/01/1955.
Decreto 25392 de 24/01/1956	Fixa o número de servidores dos Dispensários do Departamento de Profilaxia da Lepra.
Decreto 25463 de 09/02/1956	Abre no Departamento de Águas e Esgotos, um crédito especial de Cr\$ 2.000.000,00, destinado à ocorrência de todas as despesas referentes a serviços na presente conjuntura de falta d'água.
Decreto 25465, de 10/02/1956	Aprova o regulamento do Conselho Estadual de Assistência Hospitalar da Secretaria de Estado da Saúde Pública e da Assistência Social.
Decreto 25466 de 10/12/1956	Dispõe sobre a ação direta do Departamento de Investigações sobre acidentes de trânsito.
Decreto 25515 de 23/02/1956	Transfere do patrimônio da Secretaria da Agricultura para o da Secretaria da Saúde Pública e da Assistência Social, parte da área do imóvel onde se encontra sediado o Departamento de Defesa Sanitária da Agricultura.
Decreto 25518 de 24/02/1956	Dispõe sobre criação, na Secretaria de Estado dos negócios da Agricultura do "Fundo Florestal".
Decreto 25534 de 28/02/1956	Estabelece e disciplina a realização de serviços por postos de puericultura e por Unidades Sanitárias de Divisão de Serviço do Interior, do Departamento de Saúde da Secretaria da Saúde Pública e da Assistência Social.
Decreto 25535 de 28/02/1956	Estabelece normas para o funcionamento de Unidades Sanitárias da Divisão do Serviço do Interior, do Departamento de Saúde, da Secretaria de Estado da Saúde Pública e da Assistência Social e dá outras providências.
Decreto 25543 de 29/02/1956	Declara de utilidade Pública, a fim de serem desapropriadas pela Fazenda do Estado, diversos imóveis, cujos terrenos são necessários aos serviços de abastecimento de água da capital.
Decreto 25557 de 03/03/1956	Abre crédito extraordinário de Cr\$ 1.000.000,00 à Secretaria da Saúde Pública e da Assistência Social, para ocorrer às despesas a cargo do Serviço Social do Estado, com socorros de urgência às famílias desabrigadas em consequência de temporais que desabaram na cidade de Santos em 1º março do corrente.

Decreto 25559 de 05/03/1956	Aprova o Regulamento do Departamento de Águas e Energia Elétrica.
Decreto 25571 de 06/03/1956	Dispõe sobre o entrosamento de serviços, no interior do Estado entre a Divisão de Serviços do interior e o Departamento Estadual da Criança, ambos da Secretaria de Estado da Saúde Pública e da Assistência Social.
Decreto 25574 de 06/03/1956	Dispõe sobre criação, na Divisão do Serviço do Interior, do Departamento de Saúde do Estado da Secretaria de Saúde Pública, e da Assistência Social, de uma unidade sanitária – PAMS.
Decreto 25579 de 07/03/1956	Dispõe sobre unificação do “Fundo de Mecanização da Lavoura e do Fundo de Conservação do Solo” e dá outras providências.
Decreto 25597 de 09/03/1956	Oficializa a “Semana de Profilaxia Dentária” a ser realizada, no corrente ano na cidade de Franca.
Decreto 25620 de 14/03/1956	Declara de utilidade pública a fim de serem desapropriadas pelo Departamento de Águas e Esgotos diversas áreas de terrenos necessários aos serviços de adoção de água da capital.
Decreto 25621 de 14/03/1956	Cria uma Comissão Especial para a realização das obras de reforço de abastecimento de água da capital do Estado.
Decreto 25627 de 14/03/1956	Dispõe sobre a criação, na Divisão de Serviço do Interior, do Departamento de Saúde do Estado, da Secretaria da Saúde Pública e da Assistência Social de uma unidade sanitária em Souza, distrito de paz do município de Campinas.
Decreto 25629, de 15/03/1956	Dá a denominação de “Synésio de Melo e Oliveira” ao Posto da Vila Ercília, em São José do Rio Preto.
Resolução 518 de 16/01/1956	Estabelece prazo para respostas aos formulários do Departamento Médico do Serviço Civil do Estado.
Resolução 523 de 11/02/1956	Institui Comissão incumbida de estudar e propor novo regime legal que substitua a atual gratificação ao risco de vida e saúde.
Resolução 526 de 16/02/1956	Institui uma Comissão encarregada a elaborar um novo formulário para uso das unidades sanitárias, dispensários e hospitais da Secretaria de Saúde Pública e da Assistência Social e dá outras providências.
Resolução 528 de 18/02/1956	Dispõe sobre comparecimento de servidores públicos ao V Congresso Interamericano de Engenharia Sanitária.
Resolução 529 de 20/02/1956	Dispõe sobre a instalação, em órgão do Serviço Público de serviços de recebimento de queixas e sugestões.

Resolução 532 de 23/02/1956	Dispõe sobre a constituição de uma comissão para apresentar sugestões referentes ao início da construção do Hospital do Servidor Público do Estado.
Resolução 534 de 23/02/1956	Designa membros para a Comissão instituída pela Resolução 526, de 16/02/1956.
Resolução 539 de 05/03/1956	Dispõe sobre a instalação, em órgãos do Serviço Público, de serviços de recebimento de queixas e sugestões.
Resolução 541 de 08/03/1956	Dispõe sobre comparecimento de servidores públicos estaduais na 5ª jornada paulista de atendimento hospitalar.
Resolução 544 de 13/03/1956	Dispõe sobre a venda de material inservível existente nas diversas dependências administrativas.
Resolução 547 de 16/03/1956	Faculta o comparecimento dos servidores públicos que especifica à III Semana de Genética a realizar-se em Piracicaba sob o patrocínio da Sociedade Brasileira de Genética e da Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz.
Resolução 556 de 27/03/1956	Nomeia comissão para proceder a uma vistoria nos morros de Santos e sugerir medidas que devam ser tomadas pelos Poderes Públicos.
Lei 3356, de 03/05/1956	Dispõe sobre abertura de crédito especial de Cr\$ 8.677.504,30, à Secretaria da Fazenda.
Lei 3365, de 06/06/1956	Dispõe sobre doação voluntária de sangue.
Lei 3372 de 06/06/1956	Dá nova redação aos artigos 1º, e seu parágrafo único, e 2º da Lei 2873 de 18/12/1954.
Lei 3373 de 06/06/1956	Dá nova redação ao inciso III da Lei 2873, do artigo 1º da Lei nº 2482, de 31/12/1953.
Decreto 25703 de 04/04/1956	Declara de utilidade pública, a fim de serem desapropriadas pelo Departamento de Águas e Esgotos, diversas áreas de terreno necessários aos serviços de abastecimento de água da capital.
Decreto 25716 de 10/04/1956	Dá a denominação de Stélio Machado Loureiro, ao Posto de Puericultura de Piedade.
Decreto 25721 de 11/04/1956	Abre, no Departamento de Águas e Esgotos, um crédito suplementar no valor de Cr\$ 16.800.000,00.
Decreto 25722 de 11/04/1956	Extingue no Departamento de Obras Sanitárias, da Secretaria da Viação e Obras Públicas, os Distritos de Obras Sanitárias de Ribeirão Preto, São José do Rio Preto, e cria no mesmo Departamento, o Distrito de Obras Sanitárias de Guarujá, e dá outras providências.

Decreto 25754 de 18/04/1956	Autoriza o Departamento de Águas e Esgotos a prosseguir nos processos de desapropriação já iniciados, bem como dar execução aos novos, que lhes digam respeito.
Decreto 25771 de 24/04/1956	Dispõe sobre a instalação, no distrito de Catiguá, município e comarca de Catanduva, de uma unidade sanitária à Divisão de Serviço do Interior, do Departamento de Saúde do Estado.
Decreto 25785 de 24/04/1956	Dispõe sobre a instalação, no distrito de Morungaba, município e comarca de Itatiba, de uma unidade sanitária subordinada à Divisão de Serviços do Interior.
Decreto 25786 de 27/04/1956	Dispõe sobre a instalação, no distrito o Borebi, município e comarca de Lençóis Paulista, de uma unidade sanitária subordinada à Divisão do Serviço do Interior, do Departamento de Saúde do Estado.
Decreto 25796 de 28/04/1956	Dispõe sobre a instalação, no distrito de Mendonça, município e comarca de Nova Aliança, de uma unidade sanitária subordinada à Divisão do Serviço do Interior, do Departamento de Saúde do Estado.
Decreto 25806 de 02/05/1956	Reajusta os preços dos serviços a cargo do Instituto Adolfo Lutz.
Decreto 25815 de 04/05/1956	Dispõe sobre a instalação, no distrito de Nova Odessa, município e comarca de Americana, de uma unidade sanitária subordinada à Divisão do Serviço do Interior do Departamento de Saúde do Estado.
Decreto 25821 de 07/05/1956	Dispõe sobre abertura, na Secretaria da Fazenda, à mesma secretaria, do crédito especial de Cr\$ 8.677.504,30, autorizado pela Lei 3356 de 03/05/1956.
Decreto 25927 de 29/05/1956	Dispõe sobre a desapropriação de um imóvel situado no distrito e município de Paulicéia, comarca de Dracena, necessário à instalação do Posto de Puericultura de Paulicéia.
Decreto 26029 de 26/06/1956	Declara reservada uma gleba de terras devolutas necessárias à conservação da flora e fauna e proteção de mananciais.
Decreto 26030 de 26/06/1956	Declara reservada uma gleba de terras devolutas necessárias à conservação da flora e fauna e proteção de mananciais.
Resolução 572 de 30/04/1956	Nomeia membros do Conselho do Fundo Florestal.
Resolução 574 de 02/05/1956	Recomenda o apoio das autoridades administrativas do Estado à campanha do selo Antituberculose, a ser desenvolvida sob os auspícios da Luta Antituberculose de São Paulo.

Resolução 577 de 04/05/1956	Dispõe sobre o comparecimento de servidores ao Congresso Odontológico Comemorativo do Centenário de Ribeirão Preto.
Lei 3391 de 11/07/1956	Dá uma redação a letra “a” do artigo 53 do Decreto – Lei 12400, de 31/12/1941 que modifica a designação e o histórico da verba 262 do parágrafo 2 do orçamento.
Lei 3399 de 11/07/1956	Aprova o acordo firmado, em 11/08/1955, entre o governo do Estado e diversas entidades para combate à doença denominada “carvão da cana”.
Lei 3401 de 18/07/1956	Dispõe sobre instituição do dia da árvore.
Lei 3429 de 14/08/1956	Dispõe sobre cessão de imóvel, em comodato, ao Ministério da Aeronáutica, destinado à construção Centro Hospitalar da 4ª Zona Aérea.
Lei 3442 de 14/08/1956	Dispõe sobre alienação, por doação de imóvel situado em Campinas, destinado à construção do prédio para o Hospital da Santa Casa de Misericórdia.
Lei 3449 de 14/08/1956	Dispõe sobre doação, à Maternidade “Madre Maria Augustinha”, anexa à Santa Casa de Misericórdia de Bariri, de um aparelho de Raios completo, registrado no Instituto Butantan.
Lei 3455 de 21/08/1956	Altera a redação do inciso II, do item 211, do artigo 1º da Lei 2122 de 27/12/1952, modificado pelas Leis em 2212 de 04/08/1953 e 2906 de 23/12/1954 e dá outras providências.
Lei 3458 de 28/08/1956	Dispõe sobre cancelamento de incisos que especifica, do artigo 1º da Lei 2482, de 31/12/1953.
Lei 3492 de 19/09/1956	Dá redação ao artigo 4º da Lei 3442 de 14/08/1956 que dispõe alternância, por doação, de imóvel situado em Campinas, destinado à concentração do prédio para o Hospital da Santa Casa de Misericórdia.
Decreto 26079 de 04/07/1956	Dispõe sobre a extinção do Serviço Médico da Caixa Econômica do Estado de São Paulo, e dá outras providências.
Decreto 26092 de 12/07/1956	Reajusta as diárias dos enfermos pensionistas das dependências hospitalares do Departamento de Assistência a Psicopatas.
Decreto 26101 de 13/07/1956	Estabelece regime de cooperação de trabalho técnico-científico entre o Laboratório Regional de Santos, do Instituto “Adolfo Lutz”, do Departamento de Saúde, da Secretaria de Estado da Saúde Pública e da Assistência Social e o Instituto de Pesca Marítima, da Secretaria de Estado dos Negócios da Agricultura.

Decreto 26122 de 17/07/1956	Dispõe sobre a instalação, no distrito de Elisário, município de Catanduba de uma unidade sanitária subordinada à Divisão do Serviço do interior do Departamento de Saúde do Estado.
Decreto 26123 de 17/07/1956	Restabelece o Sub-Centro de Saúde de Vila Falcão.
Decreto 26197 de 27/07/1956	Autoriza as Secretarias de Estado dos Negócios da Educação e da Educação e da Saúde e Assistência Social a firmarem convênio para execução do Serviço de Saúde Escolar no interior do Estado.
Decreto 26268, de 13/08/1956	Restabelece para os servidores do Departamento de Profilaxia da Lepra, a vigência do Decreto 21341 de 15/04/1952 que dispõe sobre concessão da gratificação referida no artigo 8º do Decreto Lei 14865 de 13/07/1945 aos servidores em exercício nas dependências da Secretaria de Estado da Saúde Pública e da Assistência Social.
Decreto 26.277, de 16/08/1956	Dispõe sobre a admissão de servidores extranumerários mensalistas, para a Divisão do Serviço de Tuberculose, do Departamento de Saúde, da Secretaria de Estado da Saúde Pública e da Assistência Social
Decreto 26.278, de 16/08/1956	Autoriza a Secretaria de Estado da Saúde Pública e da Assistência Social a admitir Servidores Extranumerários para o Departamento de Assistência a Psicopatas
Decreto 26279 de 16/08/1956	Dá a Denominação de “Hospital-Sanatório de Guaiçara”, ao atual Hospital Sanatório de Lins, da Divisão do Serviço de tuberculose, do Departamento de Saúde, da Secretaria de Estado da Saúde Pública e da Assistência Social.
Decreto 26289 de 21/08/1956	Dispõe sobre os serviços remanescentes do serviço de higiene e segurança do trabalho, da Secretaria do Trabalho, Indústria e Comércio.
Decreto 26335 de 29/08/1956	Revoga o Decreto 26279 de 16/08/1956 que a denominação de “Hospital Sanatório” de Guaiçara”, ao Hospital Sanatório de Lins, da Divisão do Serviço da Tuberculose, do Departamento de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde Pública e da Assistência Social.
Decreto 26336 de 29/08/1956	Dá a denominação de “Hospital Clemente Ferreira”, ao atual Hospital Sanatório de Lins, da Divisão do Serviço de Tuberculose, do Departamento de Saúde, da Secretaria de Estado de Saúde Pública e da Assistência Social.
Decreto 26346 de 31/08/1956	Altera disposições do Regulamento da Lei 2531 de 12/01/1954, que transfere para a Secretaria do Trabalho, Indústria e Comércio, o serviço criado pela Lei 1555 de 31/12/1951 que dispõe sob criação no Departamento de Saúde, da Inspeção dos Serviços de Raio X. e de substâncias Radioativas.

Decreto 26370 de 04/09/1956	Dispõe sobre a desapropriação de um imóvel situado no distrito e município particular, comarca de Dracena, necessário à construção de prédio destinado ao Posto de Saúde de Paulicéia.
Decreto 26423 de 14/09/1956	Dispõe sobre abertura de crédito especial no Departamento de Águas e Energia Elétrica.
Decreto 26488 de 29/09/1956	Cria o Departamento de Clínica Cirúrgica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, e dá outras providências.
Resolução 602 de 19/07/1956	Dispõe sobre o comparecimento do servidor à “Jornada Farmacêutica”, a realizar-se em Ribeirão Preto.
Resolução 606 de 27/07/1956	Institui uma Comissão para elaborar plano de prevenção e combate à poliomielite.
Resolução 616 de 11/08/1956	Institui Comissão incumbida de elaborar o antiprojeto do Estatuto dos Funcionários Públicos Civis do Estado de São Paulo.
Resolução 618 de 22/08/1956	Dispõe sobre dispensa de ponto aos veterinários funcionários públicos estaduais que participarem da XI Conferência Anual da Sociedade Paulista de Medicina Veterinária.
Resolução 619 de 22/08/1956	Inclui nome na Comissão instituído pela Resolução 606 de 27/07/1956.
Resolução 624 de 30/08/1956	Institui Comissão para proceder ao levantamento das dificuldades observadas nos Instituto de Pesquisas do Estado.
Resolução 631 de 11/09/1956	Dispõe sobre o comparecimento de servidores do 1º Congresso da Associação Médica Brasileira.
Resolução 645 de 27/09/1956	Dispõe sobre comparecimento de servidores ao IX Congresso Nacional de Enfermagem.
Lei 3507 de 02/10/1956	Declara de utilidade pública a Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.
Lei 2538 de 09/10/1956	Dispõe sobre a promoção de campanha visando a ampliar o quadro de doadores de sangue para os bancos mantidos nos organismos estatais ou para-estatais.
Lei 3563 de 31/10/1956	Dispõe sobre o reajustamento de verbas do Orçamento vigente e dá outras providências.
Lei 3564 de 06/11/1956	Dispõe sobre abertura de crédito especial de Cr\$ 10.000.000,00 destinado a atender às despesas, com a execução de obras e serviços necessários ao combate da contaminação pelos esgotos, das praias de Santos e São Vicente.

Lei 3565 de 06/11/1956	Aprova o Convênio celebrado entre Governo do Estado e a Escola Paulista de Medicina, visando a prestação de serviços, pelo Departamento de Eletroencefalografia, do Serviço de Neurologia da Escola Paulista de Medicina, ao Departamento Médico do Serviço Civil do Estado.
Lei 3566 de 06/11/1956	Dispõe sobre aquisição, por doação de imóvel situado na cidade de Novo Horizonte, destinado à instalação do Porto de Puericultura local.
Lei 3595 de 14/11/1956	Orça a receita e fixa a despesa do Estado para o exercício de 1956.
Lei 3604 de 27/11/1956	Dispõe sobre aquisição, por doação de imóvel situado em Batatais destinado à construção de prédio para funcionamento do Centro de Saúde Local.
Lei 3619 de 04/12/1956	Dispõe sobre concessão de um auxílio de Cr\$ 400.000,00 à Cruz Vermelha Brasileira.
Lei 3620 de 04/12/1956	Dispõe sobre abertura na Secretaria da Fazenda, à Secretaria da Saúde e da Assistência Social de um crédito especial de Cr\$ 2.199.300,00, destinado a ocorrência às despesas com o pagamento à Associação Santa Terezinha, do aumento das mensalidades “per capita” pela internação durante o ano de 1955.
Lei 3627 de 04/12/1956	Dispõe sobre aquisição, por doação de imóvel situado em Caraguatatuba, destinado à construção e instalação de uma Unidade Sanitária polivalente.
Lei 3637 de 13/12/1956	Concede auxílios, de CR\$ 1.650.000,00, à várias entidades, que especifica.
Lei 3649 de 18/12/1956	Autoriza o Poder Executivo a abrir na Secretaria da Fazenda, à Secretaria da Saúde, um crédito Cr\$ 15.000.000,00 para ocorrer com as despesas com as obras de construção de um hospital regional e de ensino em Sorocaba entre outras atividades.
Lei 3669 de 26/12/1956	Aprova convênio celebrado em 29/12/53, entre o Governo do Estado e a Santa Casa de Misericórdia de Bauru, para funcionamento do Hospital da Base da 7ª Zona Hospitalar do Estado.
Lei 3671 de 29/12/1956	Aprova o acordo celebrado em 24/05/56, entre o Governo da União e do Estado, para articulação dos serviços de florestamento e reflorestamento do Território Estadual.
Lei 3680 de 31/12/1956	Aprova convênio celebrado entre o Serviço Nacional da Lepra e o Instituto Butantan.

Lei 3681 de 31/12/1956	Autoriza a abertura na Secretaria da Fazenda, à Secretaria da Saúde Pública, e da Assistência Social, de um crédito Cr\$ 860.880,00, destinado ao Departamento de Assistência a Psicopatas à instalação da Escola de Auxiliar de Enfermagem.
Lei 3688 de 31/12/1956	Dispõe sobre medidas de caráter financeiro e dá outras providências.
Lei 3689 de 31/12/1956	Autoriza a concessão de subvenções pelo Serviço Social do Estado.
Decreto 26.519 de 04/10/1956	Dispõe sobre os preços dos serviços a cargo do Instituto de Cardiologia da Secretaria da Saúde Pública e da Assistência Social.
Decreto 26544 5/10/1956	Aprova a consolidação das leis referentes aos funcionários públicos civis do Estado.
Decreto 26545 de 06/10/1956	Estabelece regime de cooperação de trabalho entre a Divisão do Serviço do interior, ao departamento de Saúde Pública e da Assistência Social e a Diretoria de Saúde Escolar, da Secretaria de Estado da Educação.
Decreto 26586 de 13/10/1956	Oficializa a “Semana Antialcoólica”.
Decreto 26591 de 16/10/1956	Cria no Instituto Adolfo Lutz o Laboratório de Cancerologia Experimental.
Decreto 26592 de 16/10/1956	Dispõe sobre a criação do “Fundo de Pesquisas do Instituto Adolfo Lutz” da Secretaria de Estado da Saúde Pública e da Assistência Social, e dá outras providências.
Decreto 26684 de 31/10/1956	Dispõe que se observe, na execução da Lei 3563 de 31/10/1956, a discriminação constante das tabelas anexas.
Decreto 26732 de 7/11/1956	Dispõe sobre lotação nas unidades sanitárias da Divisão do Serviço do Interior.
Decreto 26814 de 20/11/1956	Dispõe sobre a desapropriação de imóvel situados no distrito, município e Comarca de Ubatuba, destinados à proteção do manancial denominado “Córrego do Trapiche”.
Decreto 26820 de 20/11/1956	Dispõe sobre a criação do “Fundo de Pesquisas” do Instituto de Cardiologia, da Secretaria da Saúde Pública e da Assistências Social, e dá outras providências
Decreto 26842 de 22/11/1956	Inclui o Serviço Florestal na relação de órgãos que compõem o Conselho Superior dos Institutos e Departamentos Científicos do Estado.

Decreto 26845 de 22/11/1956	Dispõe sobre a abertura especial no Instituto de Previdência do Estado para o custeio das obras do Conjunto Hospitalar de que trata a lei nº 1.856, de 28-10-1952, que dispõe sobre a criação, no Instituto de Previdência do Estado, como entidade autárquica, o Departamento de Assistência Médica do Servidor Público do Estado, DAMSPE.
Decreto 26928 de 04/12/1956	Dispõe sobre lotação dos postos de Puericultura do Departamento Estadual da criança, da Secretaria de Estado da Saúde Pública e da Assistência Social.
Decreto 26972 de 11/12/1956	Dispõe sobre a criação do Fundo de Pesquisa do Instituto Pasteur da Secretaria da Saúde Pública e da Assistência Social, e dá outras providências.
Decreto 26973 de 11/12/1956	Cria no Instituto Adolfo Lutz, do Departamento de Saúde, da Secretaria da Saúde Pública e Assistência Social, o “Laboratório de Pesquisas Bioquímicas”.
Decreto 26978 de 11/12/1956	Dispõe sobre a criação do Fundo de Pesquisa do Instituto Pasteur da Secretaria da Saúde Pública e da Assistência Social, e dá outras providências.
Decreto 26979 de 11/12/1956	“Cria no Instituto Butantan, da Secretaria de Estado da Saúde Pública e da Assistência Social, o “Fundo de Pesquisas do Instituto Butantan” (F.P.I.B.), e dá outras providências”.
Decreto 26986 de 12/12/1956	Dispõe sobre abertura, na Secretaria da Fazenda, à Secretaria da Saúde Pública e da Assistência Social, dá crédito especial de cr\$ 2.199.300,00 autorizado pela Lei 3620 de 04/12/56, destinado a socorrer às despesas com pagamento à Associação Santa Terezinha do aumento da mensalidade “per capita” pela internação, durante o ano de 1955 de menores assistidos.
Decreto 27000 de 13/12/1956	Dispõe sobre desapropriação de imóvel situado no distrito, município e Comarca de São José dos Campos, deste Estado, destinado ao Serviço do Vale do Paraíba, do Departamento de água e Energia Elétrica.
Decreto 27057 de 19/12/1956	Altera dispositivos do decreto nº 26.488, de 29 de setembro de 1956, que criou, na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, o Departamento de Clínica Cirúrgica.
Decreto 27090 de 24/12/1956	Dispõe sobre abertura de crédito na secretaria da fazenda, à secretaria da saúde pública e da Assistência Social, do crédito suplementar de cr\$ 16.358.141,50, autorizado pela Lei nº 3.641, de 18 de dezembro de 1956.

Decreto 27091 de 24/12/1956	Dispõe sobre abertura na secretaria da fazenda, à Secretaria da Saúde Pública e da Assistência Social, do crédito suplementar de Cr\$ 15.000.000,00 autorizado pela Lei N° 3.649, de 18 de dezembro de 1956.
Decreto 27130 de 28/12/1956	Dispõe sobre a Abertura de um Crédito Especial de Cr\$ 7.000.000,00 (Sete Milhões de Cruzeiros) no Departamento de Águas e Esgotos, com vigência até 31 de Dezembro de 1957, para a Realização de obras e esgotos
Decreto 27136 de 29/12/1956	Dispõe sobre a abertura de um crédito especial de Cr\$ 25.000.000,00 (vinte e cinco milhões de cruzeiros), no departamento de águas e esgotos, com vigência até 31 de dezembro de 1958, destinado a atender às despesas relacionadas com a execução de obras novas de águas e esgotos.
Decreto 27155 de 31/12/1956	Abre no Departamento de Águas e Esgotos, um crédito especial de CR\$ 1.000.000,00 (um milhão de cruzeiros), para atender a todas as despesas com pessoal, material destinado à atualização dos serviços contábeis e reformas de prédios.
Resolução 646 de 1/10/1956	Constitui Comissão, para proceder ao levantamento do material extinto no Almoarifado e Depósito de Material sob administração do Estado.
Resolução 647 de 1/10/1956	Constitui Comissão incumbida de providenciar a vinda, para esta capital, de veículos inservíveis ou que estejam paralisados, de propriedade do Estado.
Resolução 653 de 9/10/1956	Dispõe sobre o comparecimento de servidores ao X Congresso Interamericano de Cirurgia ou ao V Congresso Brasileiro de Cirurgia.
Resolução 655 de 17/10/1956	Institui Comissão encarregada de coordenar esforços e traçar planos para o combate à desidratação infantil.
Resolução 661 de 26/10/1956	Autoriza a Comissão instituída pela resolução 646, de 01/10/1956, a determinar aos responsáveis pelos almoarifados e depósitos de materiais que prestem esclarecimentos sobre fornecimento às repartições.
Resolução 662 de 26/10/1956	Institui Comissão encarregada de estudar o problema do lixo, na capital.
Resolução 667 de 06/11/1956	Exclui a Comissão de Correição Administrativa do Hospital das Clínicas do cumprimento do artigo 1º da Resolução 638, de 19/09/1956.
Resolução 670 de 9/11/1956	Designa servidor para integrar Comissão instituída pela Resolução 646, de 1/10/1956.

Resolução 675 de 16/11/1956	Institui Comissão para estudar o problema do meretrício.
Resolução 679 de 20/11/1956	Dispõe sobre o comparecimento de servidores ao IX Congresso nacional de tuberculose e IV Congresso Brasileiro de Doenças Tóxicas, a realizar-se em Niterói.
Resolução 685 de 28/11/1956	Dispõe sobre normas de serviço a serem adotadas na Divisão do Interior e Departamento Estadual da Criança, da Secretaria da Saúde Pública e da Assistência Social.
Resolução 687 de 03/12/1956	Designa professor universitário para visitar Sanatórios de Lepra do Estado e sugerir medidas necessárias ao melhor rendimento dos serviços administrativos.
Resolução 691 de 07/12/1956	Institui Comissão para estudar a transformação do Instituto do Tracoma e Higiene Visual.
Resolução 693 de 11/12/1956	Dispõe sobre comparecimento de servidores ao VI Congresso Odontológico Brasileiro.
Resolução 698 de 17/12/1956	Atribui poderes à Comissão criada pela Resolução 646 de 1956.
Resolução 700 de 19/12/1956	Institui a Comissão de Estudos de Leishmaniose Tegumentar no Estado de São Paulo.
Resolução 701 de 18/12/1956	Nomeia Comissão para estudar o novo convênio a ser firmado entre a Prefeitura de São Paulo e o Hospital das Clínicas sobre a prestação do serviço de pronto socorro à população da Capital.
Resolução 702 de 19/12/1956	Determina tramitação urgente e preferencial, aos processos referentes à Divisão de Tuberculose e outras repartições que especifica.
Resolução 708 de 28/12/1956	Constitui Comissão para implantar a reorganização das normas processuais e de trabalho no Departamento Médico do Serviço Civil.
Lei 3704 de 07/01/1957	Aprova o acordo celebrado, em 06/04/1955 entre os Governos do Estado e da União, para a execução dos serviços públicos relativos às medidas de defesa sanitária vegetal.
Lei 3717 de 07/01/1957	Concede pensões de cr\$ 1.500,00 mensais aos beneficiários que especifica, conforme laudo médico fornecido pelo Departamento de Profilaxia da Lepra.
Lei 3723 de 15/01/1957	Autoriza a fazenda do Estado a ceder em comodato, à União dos Enfermeiros Católicos, de imóvel, nesta capital, para instalação da Associação, Pensionato e Escola pré-vocacional, para os associados.

Lei 3726 de 15/01/1957	Autoriza o Governo do Estado a contratar, independentemente de concorrência pública, obras ou serviços cujos orçamentos não forem superiores à cr\$ 200.000,00.
Lei 3735 de 17/01/1957	Dispõe sobre Concessão de Auxílios.
Lei 3763 de 24/01/1957	Concede auxílio à “Associação de Proteção e Assistência à Maternidade e à Infância de São Miguel Arcanjo e dá outras providências”.
Lei 3770 de 24/01/1957	Declara de utilidade pública a Sociedade Beneficente Clemente Ferreira, desta capital.
Lei 3788 de 05/02/1957	Concede auxílio de cr\$ 50.000,00 à Associação Promotora de Instrução e Trabalho para Cegos, com sede nesta capital.
Lei 3794 de 05/02/1957	Regulamenta o aproveitamento de indivíduos de capacidade reduzida em cargos ou funções do Serviço Público do Estado.
Lei 3819 de 05/02/1957	Revoga o Artigo 20 da Lei Nº 1856, que criou o Departamento de Assistência Médica aos Servidores Públicos do Estado.
Lei 3823 de 05/02/1957	Dispõe sobre a aprovação de termo aditivo ao acordo celebrado em 09/05/51, entre os Governos da União e do Estado, para medidas de Defesa Sanitária Vegetal, no Território Paulista.
Lei 3827 de 22/02/1957	Dá nova redação aos artigos 2º, e 4º da lei 3717 de 07/01/1957 que concede pensões de cr\$ 1.500,00 mensais, aos beneficiários que especifica, conforme laudo médico fornecido pelo Departamento de Profilaxia da Lepra.
Decreto 27186 de 07/01/1957	Dispõe sobre a competência das Secretarias de Estado e da Universidade de São Paulo para a defesa dos interesses da Administração Pública, relativamente às entidades que indica e dá outras providências.
Decreto 27203 de 9/01/1957	Dispõe sobre a criação do “Fundo de Pesquisas” da Divisão do Serviço de Tuberculose, do Departamento de Saúde, da Secretaria de Estado da Saúde Pública e da Assistência Social, e dá outras providências.
Decreto 27204 de 09/01/1957	Dispõe sobre a criação do “Fundo de Pesquisas” do Departamento de Assistência a psicopatas, da Secretaria de Estado da Saúde Pública e da Assistência Social, e dá outras providências.
Decreto 27205 de 09/01/1957	Dispõe sobre a subordinação do Município de Serra Azul à Delegacia de Saúde da Casa Branca.
Decreto 27231 de 11/01/1957	Organiza o serviço de água de Santos e Cubatão e dá providências.

Decreto 27245 de 12/01/1957	Declara de utilidade pública a fim de serem desapropriados pelo Departamento de Águas e Esgotos, vários lotes de terrenos necessários ao serviço de abastecimento de águas nos bairros de Osasco, Presidente Altino, Quitaúna e Carapicuíba.
Decreto 27248 de 14/01/1957	Dispõe que se observe, na execução da lei n. 3.595, de 14 de novembro de 1956; do art. 48 da lei n. 3.672, de 29 de dezembro de 1956; do art. 22 da lei n. 3.688, de 31 de dezembro de 1956 e do art. 25 da lei n. 3.721, de 14 de janeiro de 1957, a discriminação da receita e da despesa constante das tabelas anexas.
Decreto 27255 de 15/01/1957	Estabelece condições para a concessão, pelo Estado, de auxílios financeiros aos Municípios, destinados à execução de obras e serviços públicos.
Decreto 27258 de 15/01/1957	Autoriza a construção de casa de bombas, pelo serviço de água de Santos e Cubatão, em próprio da Secretaria da Agricultura, destinada a reforçar o abastecimento de água no bairro do Macaco.
Decreto 27288 de 18/01/1957	Revoga exigência para atendimento de pedidos de ligações de abastecimento domiciliar de água.
Decreto 27294 de 22/01/1957	Inclui dispositivo no decreto n. 26.820, de 20 de novembro de 1956, que dispõe sobre criação do “Fundo de Pesquisas”, do Instituto de Cardiologia, da Secretaria de Estado da Saúde Pública e da Assistência Social.
Decreto 27300 de 22/01/1957	Regulamenta as disposições legais vigentes relativas aos Servidores Públicos Civis e dá outras providências.
Decreto 27306 de 22/01/1957	Institui diretamente subordinado ao Governador, o Conselho Estadual de Economia.
Decreto 27343 de 04/02/1957	Dispõe sobre a abertura de um crédito especial de cr\$ 70.000.000,00 (setenta milhões de cruzeiros) no Departamento de Águas e Esgotos.
Decreto 27346 de 05/02/1957	Dispõe sobre criação do “Fundo de Pesquisas” do Instituto de Pesquisas Científicas, do Departamento de Profilaxia da Lepra, da Secretaria do Estado da Saúde Pública e da Assistência Social.
Decreto 27355 de 05/02/1957	Institui, no Serviço Florestal, da Secretaria de Estado dos Negócios da Agricultura, as funções de Delegado Florestal e Vigia Florestal.
Decreto 27388 de 08/02/1957	Dispõe sobre a apuração de Responsabilidade Criminal nos casos de fraude na manipulação ou fabricação de produtos medicinais e alimentícios.

Decreto 27423 de 12/02/1957	Declara de utilidade pública uma área de terreno situada no Distrito e Município de Cubatão, necessário ao Serviço de abastecimento de água de Santos.
Decreto 27450 de 14/02/1957	Estabelece regime de colaboração de trabalho entre a Secretaria de Estado da Saúde Pública e da Assistência Social e os Municípios do Estado, relativo à profilaxia da malária e moléstia de chagas.
Decreto 27452 de 14/02/1957	Dispõe sobre a instalação de Serviços de Laboratórios nas Unidades Sanitárias da Divisão do Serviço do Interior.
Decreto 27498 de 19/02/1957	Dispõe sobre a instituição do “Fundo de Proteção à Maternidade e à Infância” na Secretaria de Estado da Saúde da Capital, do Departamento de Saúde.
Decreto 27665 de 8/03/1957	Dispõe sobre a instalação de serviços de Laboratórios nas Unidades Sanitárias do Serviço de Centros de Saúde da Capital, do Departamento de Saúde.
Decreto 27666 de 8/03/1957	Determina que os serviços do Instituto “Adolfo Lutz” sejam prestados pelo Laboratório Central e Laboratórios Regionais, e dá outras providências.
Decreto 27671 de 08/03/1957	Dispõe sobre a instalação, na “Vila Pereira Jordão”, Município de Andradina, de Unidade Sanitária - tipo PAMS, e dá outras providências.
Decreto 27726 de 12/03/1957	Extingue Posto de Assistência Médico Sanitária, da Divisão do Serviço do Interior, do Departamento de Saúde, da Secretaria de Estado da Saúde Pública e da Assistência Social.
Decreto 27733 de 12/03/1957	Organiza a Rede Dispensarial do Departamento de Profilaxia da Lepra.
Resolução 716 de 16/01/1957	Constitui Comissão para estudar o aproveitamento racional das propriedades agrícolas, da Secretaria de Estado da Saúde Pública e da Assistência Social.
Resolução 719 de 18/01/1957	Institui Comissão encarregada de propor medidas tendentes a facilitar atividades dos Institutos de Pesquisas.
Resolução 738 de 28/02/1957	Dispõe sobre comparecimento de servidores ao Terceiro Seminário Paulista de Gastroenterologia.
Resolução 739 de 28/02/1957	Autoriza a Divisão do Serviço do Interior da Secretaria da Saúde Pública e da Assistência Social, a promover medidas pertinentes à centralização de almoxarifados de unidades sanitárias localizadas no interior.

Lei 3831 de 02/04/1957	Dispõe sobre concessão de bolsas de estudos à dentistas do Estado.
Lei 3834 de 02/04/1957	Autoriza o Executivo a realizar convênio com a Associação Paulista de combate ao Câncer, para Assistência aos doentes do Câncer do Estado.
Lei 3884 de 28/05/1957	Altera disposições das Leis 2917, de 28/12/1954, 2701, de 21/07/1954, 2482, de 31/12/1953 e 3333 de 31/12/1955 e dá outras providências.
Lei 3898 de 18/06/1957	Dá nova redação aos itens 26 e 49, do artigo 27, e à letra “b” do artigo 28 da Lei 3672 de 29/12/56 e concede isenção de selo a Associação beneficentes e de caridade.
Lei 3909 de 18/06/1957	Dá a denominação de Posto de Puericultura “Coronel Estevam de Souza Filho” ao Porto de Puericultura de Ribeirão Branco.
Lei 3914 de 28/06/1957	Torna obrigatório, para uso das piscinas, o prévio exame médico dos banhistas e nadadores e dá outras providencias.
Lei 3931 de 28/06/1957	Declara de utilidade pública a Associação Odontológica de Ribeirão Preto.
Decreto 27982 de 1º /04/1957	Dispõe sobre a abertura de um crédito de cr\$ 166.000.000,00, no Departamento de águas e esgotos, com vigência até 31 de dezembro de 1958, para atender às despesas relacionadas com a execução de obras novas de águas e esgotos.
Decreto 28063 de 10/04/1957	Dispõe sobre a desapropriação de um imóvel situado à Av. Adolfo Pinheiro n. 272, 30.º Subdistrito - Santo Amaro, Município e Comarca da capital, necessário à instalação do Centro de Saúde.
Decreto 28068 de 10/04/1957	Dispõe sobre concessão de gratificação de risco de vida ou saúde a Diretores com exercício no Departamento de Profilaxia da Lepra, da Secretaria de Estado da Saúde Pública e da Assistência Social.
Decreto 28142 de 16/04/1957	Dispõe sobre a administração de uma área de terreno necessária ao Departamento de Profilaxia da Lepra, em Campinas.
Decreto 28153 de 23/04/1957	Dispõe sobre a incorporação ao patrimônio do Estado e declara reservada para proteção de mananciais e rios e para a conservação da flora e fauna, uma gleba de terras devolutas, situada na Comarca de Capão Bonito.
Decreto 28179 de 24/04/1957	Dispõe sobre lotação de postos de puericultura, da capital, do Departamento Estadual da Criança, da Secretaria de Estado da Saúde Pública e da Assistência Social.
Decreto 28240 de 26/04/1957	Regulamenta os arts. 1.º, 23, e 30, da lei n. 3.688, de 31 de dezembro de 1956, que dispõe sobre medidas de caráter financeiro.

Decreto 28307 de 03/05/1957	Abre crédito suplementar de cr\$ 3.550.671.634,00, autorizado pelo art. 26 da lei n. 3.721 de 16/1/1957.
Decreto 28326 de 07/05/1957	Declara de utilidade pública a Irmandade de Misericórdia de Caconde.
Decreto 28338 de 08/05/1957	Classifica como florestas remanescentes, matas existentes na alta Sorocabana, contidas nas áreas de terras que descreve.
Decreto 28344 de 10/05/1957	Baixa normas para elaboração de anteprojetos de lei que disponham sobre organização ou reestruturação de repartições ou órgãos do Serviço Público Estadual.
Decreto 28487 de 24/05/1957	Aprova as normas para fiscalização ou administração pelo Departamento de Obras Sanitárias.
Decreto 28524 de 28/05/1957	Aprova o regulamento da “Praxiterapia”, no Departamento de Assistência a Psicopatas, da Secretaria de Estado da Saúde Pública e da Assistência Social.
Decreto 28626 de 11/06/1957	Dispõe sobre a abertura de um crédito especial de cr\$ 230.000.000,00 (duzentos e trinta milhões de cruzeiros), no Departamento de Águas e Esgotos.
Decreto 28636 de 11/06/1957	Dispõe sobre organização dos Conselhos Municipais de Assistência Hospitalar e dá outras providências.
Decreto 28656 de 12/06/1957	Dá denominação à Estação Experimental de tratamento de esgotos do Ipiranga, do Departamento de Águas e Esgotos.
Decreto 28666 de 13/06/1957	Dispõe sobre o serviço extraordinário no Departamento de Águas e Esgotos.
Decreto 28733 de 18/06/1957	Dispõe sobre atribuições dos Delegados de Saúde da Divisão do Serviço do interior, do Departamento de Saúde, da Secretaria da Saúde Pública e da Assistência Social.
Decreto 28739 de 19/06/1957	Declara de utilidade pública, a fim de serem desapropriadas pelo Departamento de Águas e Esgotos, duas áreas de terrenos necessárias ao serviço de abastecimento de água do bairro de São Miguel e adjacências.
Resolução 756 de 12/04/1957	Dispõe sobre o comportamento de funcionários públicos estaduais à II Jornada Brasileira de Bromatologia.
Resolução 760 de 27/04/1957	Recomenda o apoio das autoridades administrativas do Estado à Companhia do selo antituberculose, a ser desenvolvida sob os auspícios da Liga Antituberculose de São Paulo.

Resolução 761 de 29/04/1957	Dispõe sobre comparecimento de servidor ao XI Congresso Internacional de Parteiros, a realizar-se em Estocolmo.
Resolução 763 de 30/04/1957	Institui Comissão de Prevenção e Combate à poliomielite.
Resolução 768 de 14/05/1957	Dispõe sobre comparecimento de Servidores ao I Congresso Odontológico Paulista.
Resolução 769 de 14/05/1957	Dispensa, a pedido, membro da Comissão instituída pela Resolução 646, de 1º/10/1956.
Resolução 782 de 06/06/1957	Constitui Comissão para examinar o relatório de reorganização dos Sanatórios do Departamento de Profilaxia da Lepra do Estado.
Resolução 786, de 08/06/1957	Designa os membros da Comissão de Estudos sobre o Flúor e dá outras providências.
Resolução 791 de 18/06/1957	Designa Comissão de Honra e Executiva para organizarem completo e minucioso programa comemorativo do centenário de nascimento do professor Clemente Ferreira.
Lei 3950 de 12/07/1957	Dispõe sobre a criação da Faculdade de Farmácia e Odontologia em São José do Rio Preto.
Lei 3968 de 24/07/1957	Declara de utilidade pública a Federação de Entidades de Luta Antituberculose de São Paulo (FELASP).
Lei 3969 de 24/07/1957	Autoriza a doação em comodato, à Associação dos Servidores do Hospital das Clínicas, de imóvel de propriedade do Estado.
Lei 3971 de 24/07/1957	Aprova convênio celebrado em 17/07/56, entre o Governo do Estado e o Jockey Club de São Paulo, para instalação de 4 dispensários para tratamento das formas fechadas do Mal de Hansen, nesta Capital.
Lei 3982 de 24/07/1957	Autoriza a abertura de crédito suplementar à Secretaria da Saúde Pública e Assistência Social, um crédito suplementar de cr\$ 15.000.000,00, para o prosseguimento das obras de construção do Hospital Regional de Sorocaba.
Lei 4042 de 17/08/1957	Ratifica convênio celebrado em 14/12/56, entre o Governo do Estado e a Comissão Estadual da Legião Brasileira de Assistência, para construção de 50 postos de puericultura.
Lei 4053 de 20/08/1957	Aprova convênio de 20/08/55, entre o Governo do Estado e a Associação Protetora dos Insanos de Sorocaba, para Assistência aos Beneficiados do Instituto de Higiene Mental “Dr. Luiz Vergueiro” da mesma cidade.

Lei 4057 de 20/08/1957	Cancela o item V do nº 362 do artigo 1º da lei 3482, de 31/12/1953 e dá outras providências.
Lei 4072 de 28/08/1957	Declara de utilidade pública a Associação Odontológica de Rio Preto, com sede em São José do Rio Preto.
Lei 4074 de 28/08/1957	Dispõe sobre a aquisição de imóvel, por doação da Prefeitura Municipal de Marília, destinado à construção de prédio para o Hospital das Clínicas.
Lei 4090 de 28/08/1957	Aprova convênio, entre o Governo do Estado e o Banco de Sangue de São Paulo, para coleta de sangue de doadores voluntários.
Lei 4091 de 28/08/1957	Dispõe sobre a aprovação do convênio de 30/08/56, entre o Governo do Estado e a Prefeitura Municipal de Itapetininga, para instalação e funcionamento de um Laboratório Regional, subordinado ao Instituto Adolfo Lutz.
Lei 4112 de 10/09/1957	Denomina “Dr. Francisco Arantes Junqueira” ao Horto Florestal de Batatais”.
Lei 4118, de 10/09/1957	Altera dispositivo da Lei nº 2917 de 28/12/1954 (Lei de Auxílios).
Lei 4139 de 17/09/1957	Declara de utilidade pública a Santa Casa de Misericórdia de Monte Aprazível.
Lei 4170 de 17/09/1957	Dispõe sobre concessão de auxílio ao Ambulatório São Paulo da Cruz desta Capital.
Lei 4188 de 24/09/1957	Dispõe sobre a criação do Curso Normal de Administração Hospitalar na Faculdade de Higiene e Saúde Pública da U.S.P.
Decreto 28862 de 03/07/1957	Declara de utilidade pública, para serem desapropriados, três imóveis necessários à ampliação das reservas florestais criadas pelos decretos ns. 12.276, de 29 de outubro de 1941, 12.277, de 29 de outubro de 1941, e 15.251, de 26 de fevereiro de 1943.
Decreto 28882 de 03/03/1957	Dispõe sobre lotação de postos de puericultura da capital, do Departamento Estadual da criança, da Secretaria de Estado da Saúde Pública e da Assistência Social, e dá outras providências.
Decreto 28884 de 03/07/1957	Dispõe sobre a abertura de crédito especial no Departamento de Águas e Esgotos, destinado à execução de obras.
Decreto 28893 de 04/07/1957	Dispõe sobre a desapropriação de imóveis situados nos bairros de Tucuruvi, Vila Maria, Lapa e Nossa Senhora do Ó, nesta capital, necessário à construção de prédios destinados a Centros Estaduais de Assistência.

Decreto 29068 de 20/07/1957	Restabelece, para os Servidores da Divisão do Serviço de Tuberculose, do Departamento de Saúde, a vigência do Decreto n. 21.341, de 15 de abril de 1952 (título II, capítulo II, seção I, art. 325 e seguintes).
Decreto 29320 de 09/08/1957	Abre um crédito extraordinário de cr\$ 2.000.000,00 à Secretaria da Saúde Pública e da Assistência Social, para ocorrer às despesas com aquisição, por intermédio da Organização Mundial de Saúde de vacinas contra a denominada “gripe asiática”.
Decreto 29355 de 14/08/1957	Altera dispositivo do regulamento do departamento de profilaxia da lepra, da Secretaria de Estado da Saúde Pública e da Assistência Social.
Decreto 29631 de 10/09/1957	Dispõe sobre a desapropriação de uma faixa de terreno situada no Distrito, Município e Comarca de Guaratinguetá, destinada à Constituição de Servidão, necessária ao abastecimento de água do Grupo Escolar Professor Arnaldo da Costa Braga.
Decreto 29725 de 24/09/1957	Exclui da proibição contida no Decreto n. 24.401-55 as publicações da Revista do Instituto Adolfo Lutz, editada pelo Instituto Adolfo Lutz, do Departamento de Saúde e do livro Memórias do Instituto Butantan, editada pelo Instituto Butantan, ambos da Secretaria de Estado da Saúde Pública e da Assistência Social.
Decreto 29783 de 30/09/1957	Dispõe sobre instalação de Postos de Puericultura, subordinados ao Departamento Estadual da Criança.
Resolução 800 de 05/07/1957	Constitui Comissão para estudar a divisão do Estado em Delegacias, e dá outras providências.
Resolução 806 de 22/07/1957	Dispõe sobre liberação de material requisitado à Comissão Criada pela Resolução 646, de 1º/10/1956.
Resolução 810 de 1º/08/1957	Altera a Resolução 786, de 8/06/1957 e dá outras providências.
Resolução 811 de 1º/08/1957	Dispensa do ponto aos servidores que comparecerem à 6ª Jornada Paulista de Administração Hospitalar.
Resolução 813 de 24/08/1957	Institui Comissão para proceder a estudos objetivando a criação do “Parque Estadual do Alto do Ribeira”.
Resolução 814 de 26/08/1957	Autoriza o afastamento de servidores para participarem da VI Jornada Brasileira de Radiologia.
Resolução 815 de 26/08/1957	Autoriza o afastamento de servidores para participarem do Congresso de Enfermagem a realizar-se em Buenos Aires.
Resolução 817 de 26/08/1957	Dispõe sobre o abono de faltas de servidores públicos que comparecerem como Delegados, no VI Congresso Brasileiro de Farmácia.

Resolução 819 de 30/08/1957	Autoriza o afastamento de servidores para participarem da XII Conferência Anual de Medicina Veterinária.
Resolução 821 de 09/09/1957	Prorroga o prazo a que se refere a resolução 800 de 05/07/1957 objetivando estudar a Divisão de Estado em delegacias regionais no que respeita às Secretarias da Agricultura, da Educação e da Saúde Pública e da Assistência Social.
Resolução 825 de 17/09/1957	Dispõe sobre abono de faltas dadas pelos médicos servidores públicos que comparecerem ao IV Congresso Nacional da Seção Brasileira do Colégio Internacional de Cirurgiões.
Resolução 830 de 19/09/1957	Dispõe sobre afastamento de servidores para participarem do curso “O hospital de hoje e a cirurgia cardíaca”.
Lei 4221 de 15/10/1957	Dispõe sobre organização didática e administrativa da Faculdade de Farmácia e Odontologia de Araçatuba.
Lei 4239 de 17/10/1957	Altera item da Lei de Auxílios n. 3735.
Lei 4269 de 22/10/1957	Altera o Artigo 8º e seu § único da Lei nº 560, que dispõe sobre a criação do Serviço de colocação familiar, junto aos juizes de menores.
Lei 4278 de 22/10/1957	Estabelece medidas para a higiene do trabalho no serviço público.
Lei 4297 de 26/10/1957	Cria um centro de saúde no Distrito de Vila Maria, Município da Capital.
Lei 4322 de 30/10/1957	Cria Centro de Saúde (PAMS) no Distrito de Vila Alpina, Município da Capital.
Lei 4323 de 30/10/1957	Transforma em Centro de Saúde o atual PAMS de São Caetano do Sul.
Lei 4368 de 13/11/1957	Orça a receita e fixa a despesa do Estado para o exercício de 1958.
Lei 4392 de 21/11/1957	Aprova convênio de 29/12/56, entre a Secretaria da Saúde e a Associação Maternidade de São Paulo, para prestação de assistência gratuita à gestantes pobres.
Lei 4396 de 26/11/1957	Concede auxílio de cr\$ 500.000,00 à Sociedade Brasileira de Patologistas, para realização do II Congresso Latino-Americano de Anatomia Patológica, em São Paulo.
Lei 4410 de 27/11/1957	Altera item da Lei de Auxílios n. 3735, e dá outras providências.

Lei 4416 de 27/11/1957	Denomina “D ^a Emília Augusta de Souza Campos”, ao Posto de Puericultura de Tietê.
Lei 4438 de 17/12/1957	Dispõe sobre a concessão de auxílio de cr\$ 100.000,00 ao Sindicato das Parteiras de São Paulo, para o XI Congresso Internacional de Parteiras realizado em Estocolmo.
Lei 4444 de 17/12/1957	Denomina “Dr. Cezar Castiglioni Júnior” ao Posto de Puericultura do Subdistrito de Casa Verde, desta capital.
Lei 4454 de 17/12/1957	Concede auxílio de cr\$ 75.000,00 à Associação de Proteção e Assistência à Maternidade e à Infância, de Cerquilho, para obras e funcionamento do Posto de Puericultura.
Lei 4471 de 20/12/1957	Concede auxílios à entidades da capital e do interior.
Lei 4507 de 31/12/1957	Dispõe sobre medidas de caráter financeiro e dá outras providencias.
Lei 4523 de 31/12/1957	Declara de utilidade pública a “Casa de Saúde de Campinas”, com sede em Campinas.
Lei 4561 de 31/12/1957	Dispõe sobre a criação de uma Escola de Enfermagem anexa à Santa Casa de Misericórdia de Santos.
Lei 4565 de 31/12/1957	Dispõe sobre a criação de uma Escola de Enfermagem em Jundiaí e dá outras providencias.
Lei 4566 de 31/12/1957	Cria Escola de Auxiliar de Enfermagem em Presidente Prudente.
Lei 4567 de 31/12/1957	Dispõe sobre a criação de um Posto de Assistência Médico-Sanitária no Bairro de Vila Buenos Aires, Distrito de São Miguel Paulista, capital.
Decreto 29788 de 1º /10/1957	Dispõe sobre a instalação, no Distrito de Novais, Município de Tabapuã, de uma unidade sanitária subordinada à Divisão do Serviço do Interior.
Decreto 29808 de 03/10/1957	Dispõe sobre o horário dos médicos e diretores de Serviços Médicos da capital, da Secretaria da Saúde Pública e da Assistência Social, durante epidemia de gripe “Asiática.”
Decreto 29856 de 08/10/1957	Abre um Crédito Extraordinário de Cr\$ 3.000.000,00 à Secretaria da Saúde Pública e da Assistência Social, para o combate à gripe asiática.
Decreto 29868 de 9/10/1957	Dispõe sobre desapropriação de um imóvel situado no Subdistrito de Major Prado, Município e Comarca de Araçatuba, destinado à instalação de posto fluviométrico.

Decreto 29898 de 15/10/1957	Dispõe sobre a desapropriação de imóvel situado na capital do Estado de São Paulo, à Rua Marina Crespi n. 91, necessário à instalação do Dispensário de Tuberculose da Mooca.
Decreto 29899 de 15/10/1957	Fixa o valor da diária de diligência de oficiais e praças da Força Pública do Estado, à disposição da Secretaria da Saúde Pública e da Assistência Social em Serviços de Combate à Gripe “Asiática”, no interior do Estado e dá outras providências.
Decreto 29913 de 16/10/1957	Dispõe sobre a desapropriação de imóvel situado no Distrito de Ubarana, Município e Comarca de José Bonifácio, destinado à instalação de posto fluviométrico.
Decreto 29958 de 22/10/1957	Regulamenta o aproveitamento dos indivíduos de capacidade reduzida, de acordo com a Lei n. 3.794, de 5 de fevereiro de 1957.
Decreto 29996 de 28/10/1957	Dispõe sobre a criação da Diretoria de Incêndios e Salvamentos da Força Pública e dá outras providências.
Decreto 30035 de 05/11/1957	Dispõe sobre instalação de Posto de Puericultura, subordinado ao Departamento Estadual da Criança, no município de Ribeirão Pires.
Decreto 30064 de 07/11/1957	Dispõe sobre as faltas às aulas durante o período da “gripe asiática”, dos alunos dos Institutos de Ensino Superior da Universidade de São Paulo.
Decreto 30202 de 23/11/1957	Dispõe sobre instalação de Posto de Puericultura no município de Óleo, subordinado ao Departamento Estadual da Criança.
Decreto 30226 de 27/11/1957	Dá nova regulamentação ao regime de trabalho e vantagem dos servidores que exercem funções em contato com raios X e substâncias radioativas e derroga, nessa matéria, o decreto n. 27.300, de 22 de janeiro de 1957.
Decreto 30233 de 27/11/1957	Aprova o regulamento dos sanatórios do Departamento de Profilaxia da Lepra, da Secretaria de Estado dos Negócios da Saúde Pública e da Assistência Social.
Decreto 30234 de 27/11/1957	Dispõe sobre nomeação de comissão encarregada de estudar planos de construções e reformas dos sanatórios do Departamento de Profilaxia da Lepra, estabelecer prioridade e fiscalizar a execução das referidas obras.
Decreto 30240 de 28/11/1957	Dispõe sobre abertura de crédito especial no Departamento de Águas e Energia Elétrica, determinado a atender às despesas gerais a cargo do Serviço do Vale do Paraíba.
Decreto 30287 de 03/12/1957	Dispõe sobre a criação de Fundo de Puericultura, do Departamento Estadual da Criança, da Secretaria de Estado dos Negócios da Saúde Pública e da Assistência Social.

Decreto 30289 de 03/12/1957	Dispõe sobre a desapropriação de imóvel situado no Distrito e Município de Ilhabela, Comarca de São Sebastião, necessário à instalação do Posto de Puericultura de Ilhabela.
Decreto 30344 de 11/12/1957	Dispõe sobre oficialização do X Congresso Nacional de Tuberculose e do V Congresso Brasileiro de Doenças Torácicas.
Decreto 30436 de 19/12/1957	Dispõe sobre abertura de crédito especial de Cr\$ 75.666,50 à Faculdade de Farmácia e Odontologia de Piracicaba.
Decreto 30489 de 24/12/1957	Declara de utilidade pública, imóveis situados no subdistrito de Vila Mariana, município e comarca da Capital, à Rua Major Maragliano ns. 241 e 287, necessários à instalação de Hospital para Psicopatas.
Resolução 835 de 10/10/1957	Institui Comissão de Planejamento dos Transportes para o combate à gripe “asiática” no interior do Estado. (C.P.T. – G. A.).
Resolução 836 de 10/10/1957	Dispõe sobre comparecimento de servidores ao X Congresso Nacional de Enfermagem a realizar-se em Niterói.
Resolução 842 de 15/10/1957	Institui Comissão de Prevenção e combate à desidratação infantil.
Resolução 843 de 16/10/1957	Dispõe sobre abono de faltas dadas pelos servidores públicos atacados de gripe “asiática”.
Resolução 846 de 19/10/1957	Autoriza afastamento de servidores para participarem do V Congresso Médico Regional.
Resolução 850 de 28/10/1957	Institui Comissão para sugerir medidas tendentes a melhorar o aparelhamento dos órgãos médicos do Estado, inclusive da Força Pública, da Guarda Civil e das autarquias.
Resolução 851 de 31/01/1957	Autoriza o afastamento de servidores para participarem da I Semana Paulista de Ortodontia.
Resolução 856 de 18/11/1957	Autoriza o afastamento de médicos servidores para participarem do Congresso Internacional de Proctologia.
Resolução 863 de 27/11/1957	Institui Comissão para reorganizar os serviços de arquivo médico e estatística, bem como proceder à padronização do prontuário médico dos sanatórios do Departamento de Profilaxia da Lepra.
Resolução 864 de 27/11/1957	Institui Comissão para estudar as rotinas a serem implantadas no funcionamento dos sanatórios do Departamento de Profilaxia da Lepra.
Decreto 30119 de 14/11/1957	Dispõe que se observe, na execução da Lei n. 4.369, de 14 de novembro de 1957, a discriminação constante das tabelas anexas.

Decreto 30170 de 21/11/1957	Dispõe sobre a instituição do “Dia da Abreugrafia”, na data de 04 de janeiro anualmente de maneira a ressaltar o elevado mérito técnico e científico do radiologista e tisiólogo brasileiro Manoel de Abreu e a importância de seu método na luta contra a tuberculose.
Decreto 30226 de 27/11/1957	Dá nova regulamentação ao regime de trabalho e vantagem dos servidores que exercem funções em contato com raios X e substâncias radioativas e derroga, nessa matéria, o decreto n. 27.300, de 22 de janeiro de 1957.
Decreto 30233 de 27/11/1957	Aprova o regulamento dos sanatórios do Departamento de Profilaxia da Lepra, da Secretaria de Estado dos Negócios da Saúde Pública e da Assistência Social.
Decreto 30234 de 27/11/1957	Dispõe sobre nomeação de comissão encarregada de estudar planos de construções e reformas dos sanatórios do Departamento de Profilaxia da Lepra, estabelecer prioridade e fiscalizar a execução das referidas obras.
Decreto 30443 de 19/12/1957	Aprova o orçamento do Departamento de Águas e Esgotos, para o exercício de 1958.
Decreto 30482 de 20/12/1957	Dispõe sobre a concessão da gratificação prevista nos arts. 339, item I e 347 do decreto n. 26.544, de 5 de outubro de 1956, a servidores do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo.
Decreto 30487 de 24/12/1957	Dispõe sobre transferência de área de terras, de uma área com 24,00 hectares, a ser desmembrada do Parque do Estado, nesta Capital, a fim de nela ser instalada uma granja-escola para menores débeis mentais, pelo Serviço Social dos Menores.
Resolução 835 de 8/10/1957	Institui Comissão de Planejamento dos Transportes para o combate à gripe asiática no interior do Estado (C.P.T. – G. A).
Resolução 851 de 31/10/1957	Autoriza o afastamento de servidores para participarem da I Semana Paulista de Ortodontia.
Resolução 858 de 22/11/1957	Constitui Comissão para apresentar relatório sobre experiências do Dr. Paulo Bueno no combate ao câncer.
Resolução 863 de 27/11/1957	Institui comissão para reorganizar os serviços de arquivo médico e estatística, bem como proceder à padronização do prontuário médico dos sanatórios do Departamento de Profilaxia da Lepra.
Resolução 864 de 27/11/1957	Institui comissão para estudar as rotinas a serem implantadas no funcionamento dos sanatórios do Departamento de Profilaxia da Lepra.

Lei 4573 de 3/01/1958	Declara de utilidade pública a Associação de Assistência à família do tuberculoso de Jundiáí.
Lei 4654 de 22/01/1958	Doação de imóveis à Universidade de São Paulo e ao Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina e dá outras providencias.
Lei 4678 de 30/01/1958	Dispõe sobre a concessão de auxílios a entidade da capital e do interior.
Lei 4680 de 30/01/1958	Dispõe sobre a concessão de auxílios e subvenções e dá outras providências.
Decreto 30631 de 04/01/1958	Dispõe que se observe na execução da Lei 4268, de 13/11/1957 e do artigo 39 da Lei 4507, de 31/12/1957, discriminação da Receita e da Despesa constantes das tabelas anexas.
Decreto 30663 de 10/01/1958	Aprova o orçamento do Departamento de Águas e Energia Elétrica para o exercício de 1958.
Decreto 30681 de 14/01/1958	Dispõe sobre a desapropriação de um imóvel situado no distrito e Município de Cabrália Paulista, Comarca de Piratininga, necessário à instalação do posto de puericultura de Cabrália Paulista.
Decreto 30682 de 14/01/1958	Dispõe sobre a desapropriação de um imóvel situado no distrito e município de Pirapozinho, comarca de Presidente Prudente, necessário à instalação do posto de puericultura de Pirapozinho.
Decreto 30713 de 21/01/1958	Dispõe sobre a desapropriação de um imóvel situado no distrito, município e comarca de Pitangueiras, necessário à construção de prédio para o Posto de Puericultura.
Decreto 30730-A de 22/01/1958	Autoriza o Departamento de Águas e Esgotos a contrair um empréstimo de Cr\$ 100.000.000,00 com o Banco do Estado de São Paulo S.A .
Decreto 30733 de 23/01/1958	Estabelece normas a serem observadas pelas juntas de saúde da Força Pública do Estado, quanto à conceituação de cardiopatia grave, para fins da Lei nº 237, DE 29/12/1948.
Decreto 30738 de 24/01/1958	Dispõe sobre a abertura de um crédito especial de Cr\$ 100.000.000,00 (cem milhões de cruzeiros), no Departamento de Águas e Esgotos.
Decreto 30780 de 28/01/1958	Dispõe sobre a incorporação ao patrimônio do Estado e declara reservada à conservação da flora e fauna, uma gleba de terras devolutas, situada na comarca de Santos.
Decreto 30781 de 28/01/1958	Dispõe sobre a incorporação ao patrimônio do Estado e declara reservada à conservação da flora e fauna, uma gleba de terras devolutas, situada no município de Natividade da Serra, comarca de São Luís do Paraitinga.

Decreto 30784 de 28/01/1958	Abre crédito extraordinário de Cr\$ 33.054.450,00 à Secretaria da Saúde Pública e da Assistência Social, destinado à desapropriação de imóveis situados no Subdistrito de Vila Mariana, Município e Comarca da Capital, à Rua Major Maragliano, 241 e 287, imediata instalação de um hospital para psicopatas.
Decreto 30789 de 30/01/1958	Cria a comissão especial encarregada do combate à Moléstia de Chagas.
Decreto 30827 de 04/02/1958	Declara de utilidade pública, imóvel situado no distrito, Município e comarca de Botucatu, necessário às obras do hospital para tuberculosos, em Rubião Júnior.
Decreto 30837-A De 7/02/1958	Autoriza o Departamento de Águas e Esgotos a contrair um empréstimo de Cr\$ 90.000.000,00, com o Banco do Estado de São Paulo S.A .
Decreto 30855 de 11/02/1958	Dispõe sobre a desapropriação de imóveis situados no 28º Subdistrito do Tatuapé, Município e Comarca da Capital, necessários ao serviço de abastecimento de água em Vila Guarani, Vila Santa Isabel, Vila Formosa e adjacências.
Decreto 30874 de 11/02/1958	Dispõe sobre instalação de Posto de Puericultura, na Vila dos Lavradores, município de Botucatu, subordinado ao Departamento Estadual da Criança.
Decreto 30878 de 11/02/1958	Dispõe sobre instalação de posto de puericultura, no Município de Barretos.
Decreto 30888 de 12/02/1958	Dispõe sobre a abertura de um crédito especial de cr\$ 96.000.000,00 (noventa e seis milhões de cruzeiros), no Departamento de Águas e Esgotos destinada a ocorrer a todas as despesas relacionadas com a realização de obras novas de águas e esgotos.
Decreto 30969 de 13/02/1958	Autoriza a Universidade de São Paulo a contrair empréstimo com a Comissão Nacional de Energia Nuclear.
Decreto 30970 de 13/02/1958	Dispõe sobre a abertura de crédito especial de Cr\$ 10.000.000,00 (dez milhões de cruzeiros), na Universidade de São Paulo para atender às despesas com as obras complementares do “Reator Atômico”.
Decreto 31002 de 25/02/1958	Dispõe sobre a desapropriação de imóvel situado no distrito de Areiópolis, Município e Comarca de São Manuel, necessário à instalação do Posto de Puericultura de Areiópolis.
Decreto 31016 de 25/02/1958	Dispõe sobre instalação de subposto de Assistência Médico-Sanitária, em Pirambóia, no município de Anhembi, subordinado à Divisão do Serviço do Interior, do Departamento de Saúde.

Decreto 31017 de 25/02/1958	Dispõe sobre instalação de Posto de Puericultura em Santo André, subordinado ao Departamento Estadual da Criança.
Decreto 31018 de 25/02/1958	Dispõe sobre alterações no decreto nº 3869 de 3/7/1925 que dá regulamento ao Hospital de Juquery.
Decreto 31068 de 27/02/1958	Dá a denominação de “Hospital Infantil Cândido Fontoura” a estabelecimento em construção nesta capital.
Decreto 31131 de 28/02/1958	Institui, nos estabelecimentos de ensino, de graus elementar e médio, a “Semana de Proteção aos Animais” e dá outras providências.
Decreto 31176 de 06/03/1958	Dispõe sobre a desapropriação de imóvel situado no Distrito e Município de Santa Cruz da Conceição, Comarca de Pirassununga, necessário a instalação de Posto de Puericultura de Santa Cruz da Conceição.
Decreto 31177 de 06/03/1958	Dispõe sobre a desapropriação de imóvel situado no Distrito, Município e Comarca de Pacaembu, necessário a instalação do Posto de Puericultura local.
Decreto 31178 de 06/03/1958	Dispõe sobre a desapropriação de imóvel situado no Distrito e Município de Junqueirópolis, comarca de Pacaembu, necessário a instalação do posto de puericultura de Junqueirópolis.
Decreto 31179 de 06/03/1958	Dispõe sobre a desapropriação de imóvel situado no Distrito e Município de Miracatu, Comarca de Santos, necessário a instalação do posto de puericultura de Miracatu.
Decreto 31180 de 06/03/1958	Dispõe sobre a desapropriação de imóvel situado no Distrito e Município de Ibirarema, Comarca de Palmital, necessário a instalação do posto de puericultura de Ibirarema.
Decreto 31181 de 06/03/1958	Dispõe sobre a desapropriação de imóvel situado no distrito e Município de Juquiá, comarca de Santos, necessário a instalação do posto de puericultura de Juquiá.
Decreto 31182 de 06/03/1958	Dispõe sobre a desapropriação de imóvel situado no distrito e Município de Piquerobi, Comarca de Santo Anastácio, necessário a instalação do posto de puericultura de Piquerobi.
Decreto 31183 de 06/03/1958	Dispõe sobre a desapropriação de imóvel situado no Distrito, Município e comarca de Pirassununga, necessário a instalação do posto de puericultura, em Vila Guilhermina.
Decreto 31187 de 8/03/1958	Dispõe sobre criação do “Museu Industrial para Cegos”
Decreto 31189 de 8/03/1958	Dispõe sobre a abertura de um crédito especial de cr\$ 90.000.000,00 (noventa milhões de cruzeiros), no Departamento de Águas e Esgotos.

Decreto 31231 de 10/03/1958	Concede “Post Mortem” o título de servidor emérito ao Dr. Domingos Goulart de Faria.
Decreto 31234 de 11/03/1958	Dispõe sobre a desapropriação de imóvel situado no distrito e município de Laranjal Paulista comarca de Tietê, necessário a instalação do posto de puericultura de Laranjal Paulista.
Decreto 31238 de 11/03/1958	Dispõe sobre a desapropriação do imóvel situado no distrito e município de Cotia, comarca da capital, necessário ao serviço de abastecimento de água nos bairros de Osasco, Presidente Altino, Quitauína, Carapicuíba e adjacências.
Decreto 31239 de 11/03/1958	Dispõe sobre a desapropriação de imóvel situado no distrito, município e comarca de Taubaté, necessário à instalação do posto de puericultura.
Decreto 31240 de 11/03/1958	Dispõe sobre a desapropriação de imóvel situado no distrito e município de Poloni, comarca de Monte Aprazível, necessário à instalação do posto de puericultura de Poloni.
Decreto 31241 de 11/03/1958	Dispõe sobre a desapropriação de imóvel situado no distrito, município e comarca de Mirassol, necessário à instalação do posto de puericultura.
Decreto 31242 de 11/03/1958	Dispõe sobre a desapropriação de imóvel situado no distrito e município de águas da Prata, comarca de São João da Boa Vista, necessário à instalação do posto de puericultura de Águas da Prata.
Decreto 31243 de 11/03/1958	Dispõe sobre a desapropriação de imóvel situado no distrito e município de Corumbataí, comarca de Rio Claro, necessário à instalação do posto de puericultura de Corumbataí.
Decreto 31244 de 11/03/1958	Dispõe sobre a desapropriação de imóvel situado no distrito e município de Serra Azul, comarca de São Simão, necessário à instalação do posto de puericultura de Serra Azul.
Decreto 31247 de 11/03/1958	Dispõe sobre a desapropriação de imóvel situado no distrito e município de Cardoso, comarca de Votuporanga, necessário à instalação do posto de puericultura de Cardoso.
Decreto 31419 de 21/03/1958	Cria o Serviço Médico Rural, em Franca.
Decreto 31420 de 21/03/1958	Cria o Serviço Médico Rural, em Piracicaba.
Decreto 31426 de 21/03/1958	Dispõe sobre instalação de posto de puericultura em Vila Leonor (Posto instalado na capital).

Decreto 31427 de 21/03/1958	Dispõe sobre instalação de postos de puericultura de Parque Bristol, Tatuapé e Vila Santa Catarina, subordinados ao Departamento Estadual da Criança.
Decreto 31471 de 22/03/1958	Dispõe sobre instalação de posto de Puericultura em Torrinha, subordinado ao Departamento Estadual da Criança.
Decreto 31485 de 25/03/1958	Dispõe sobre a desapropriação de duas glebas de terrenos situadas no distrito, município e comarca de Guarulhos, necessárias ao Serviço de Abastecimento de Água dos bairros de Cumbica, São Miguel e adjacências.
Decreto 31501 de 25/03/1958	Dispõe sobre instalação de subposto de Assistência Médico-Sanitária, no distrito de Miraluz, município de Neves Paulista, subordinado à Divisão do Serviço do interior, do Departamento de Saúde.
Decreto 31503 de 25/03/1958	Cria a capelania do Hospital Regional de Pariquera-Açu.
Decreto 31517 de 26/03/1958	Dispõe sobre instalação de subposto de Assistência Médico-Sanitária, no distrito de Miraluz, município de Neves Paulista, subordinado à Divisão do Serviço do Interior, do Departamento de Saúde.
Decreto 31522 de 27/03/1958	Dispõe sobre instalação de posto de puericultura subordinado ao Departamento Estadual da Criança.
Decreto 31528 de 28/03/1958	Cria o Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e dá outras Providências.
Resolução 882 de 08/01/1958	Estabelece as finalidades do Sanatório Padre Bento.
Resolução 896 de 30/01/1958	Institui uma Comissão para estudar e propor a regulamentação da Lei 3798 de 5/02/1957 que dispõe sobre o lançamento, na atmosfera, de resíduos gasosos de origem industrial ou de qualquer outra fonte de emissão e dá outras providências.
Resolução 903 de 24/02/1958	Constitui Comissão para rever o Projeto de Regulamento do Hospital de Clínicas.
Resolução 905 de 27/02/1958	Autoriza afastamento de funcionários do Departamento de Profilaxia de Lepre e dá outras providências.
Resolução 910 de 13/03/1958	Constitui Comissão para elaborar projeto do decreto atualizando o de nº 5769 de 22/12/193
Resolução 911 de 17/03/1958	Autoriza o afastamento de servidores públicos para participarem da recepção que será oferecida a cientistas brasileiro no Instituto Oswaldo Cruz, do Rio de Janeiro.

Resolução 913 de 20/03/1958	Autoriza o afastamento de servidores públicos para participarem do 1º Congresso Brasileiro de Obstetristas.
Resolução 914 de 21/03/1958	Constitui Comissão para apresentar sugestões referentes à fiscalização de consultórios de radiografia e dá outras providências.
Resolução 917 de 24/03/1958	Constitui Comissão para proceder à revisão do projeto de decreto que cria o Instituto Paulista de Pesquisas e Altos Estudos.
Lei 4687 de 18/04/1958	Autoriza o D.A.E. a adicionar, à água destinada ao abastecimento público, composto de flúor conveniente à profilaxia preventiva da cárie dentária.
Lei 4688 de 18/04/1958	Doação, ao D. A. E., de imóvel situado nesta capital, para construção de estação elevatória pela rede de esgotos do bairro de Vila Maria.
Lei 4713 de 29/04/1958	Declara de utilidade pública a Associação da Santa Casa de Misericórdia de Assis.
Lei 4729 de 6/05/1958	Aprova convênio celebrado em 06/08/57, entre a Secretaria da Saúde e a Fundação para o Livro do Cego do Brasil, estabelecendo medidas para encaminhamento de pessoas cegas à atividades remuneradas.
Lei 4737 de 8/05/1958	Denomina “Dr. Deodato Wertheimer” ao atual Centro de Saúde de Mogi das Cruzes.
Lei 4745 de 13/05/1958	Cria uma Escola de Enfermagem em Santo André, subordinada à Secretaria da Saúde.
Decreto 31610 de 8/04/1958	Dispõe sobre atribuições dos atendentes nos Centros de Saúde, Hospitais, Ambulatórios, e outros estabelecimentos de Assistência Médico-Hospitalar e similares da Secretaria de Estado da Saúde Pública e da Assistência Social.
Decreto 31616 de 8/04/1958	Dispõe sobre instalação de Posto de Puericultura subordinado ao Departamento Estadual da Criança.
Decreto 31617 de 8/04/1958	Dispõe sobre instalação de postos de puericultura subordinados ao Departamento Estadual da Criança.
Decreto 31618 de 8/04/1958	Dispõe sobre instalação de posto de puericultura em Jaborandi, subordinado ao Departamento Estadual da Criança.
Decreto 31619 de 8/04/1958	Dispõe sobre instalação de posto de puericultura em Queluz, subordinado ao Departamento Estadual da Criança.
Decreto 31649 de 8/04/1958	Organiza Comissão Especial de Combate à Esquistossomose e dá outras providências.

Decreto 31650 de 8/04/1958	Dispõe sobre a classificação de floresta remanescente, na Serra dos Itatins e dá outras providências.
Decreto 31657 de 9/04/1958	Dispõe sobre a desapropriação de imóvel situado no distrito e município de Florínia, comarca de Assis, necessário à instalação do posto de puericultura de Florínia.
Decreto 31658 de 9/04/1958	Dispõe sobre a desapropriação de imóvel situado no distrito e município de Alfredo Marcondes, comarca de Presidente Prudente, necessário à instalação do posto de puericultura de Alfredo Marcondes.
Decreto 31659 de 9/04/158	Dispõe sobre a desapropriação de imóvel situado no distrito, município e comarca de Presidente Bernardes, necessário à instalação do posto de puericultura local.
Decreto 31660 de 9/04/1958	Dispõe sobre a desapropriação de imóvel situado no distrito e município de Lutécia, comarca de Paraguaçu Paulista, necessário à instalação do posto de puericultura de Lutécia.
Decreto 31661 de 9/04/1958	Dispõe sobre a desapropriação de imóvel situado no distrito e município de Miguelópolis, comarca de Ituverava, necessário à instalação do posto de puericultura de Miguelópolis.
Decreto 31662 de 9/04/1958	Dispõe sobre a desapropriação de imóvel situado no distrito e município de Rifaina, comarca de Pedregulho, necessário à instalação do posto de puericultura de Rifaina.
Decreto 31663 de 9/04/1958	Dispõe sobre a desapropriação de imóvel situado no distrito e município de Mariápolis, comarca de Adamantina, necessário à instalação do posto de puericultura de Mariápolis.
Decreto 31700 de 11/04/1958	Destina à construção de posto de puericultura imóvel de propriedade do Estado, situado no subdistrito de Santana, distrito, município e comarca da Capital.
Decreto 31701 de 11/04/1958	Destina à construção de posto de puericultura imóvel de propriedade do estado, situado no subdistrito de Indianópolis, distrito, município e comarca da Capital.
Decreto 31702 de 11/04/1958	Destina à construção de posto de puericultura imóvel de propriedade do Estado, situado no distrito de Itaquera, município e comarca da Capital.
Decreto 31760 de 15/04/1958	Dispõe sobre instalação de postos de puericultura em Águas de São Pedro e Bálamo, subordinados ao Departamento Estadual da Criança.
Decreto 31761 de 15/04/1958	Dispõe sobre instalação de posto de puericultura, em Piracicaba, subordinado ao Departamento Estadual da Criança.

Decreto 31762 de 15/04/1958	Dispõe sobre instalação de subposto de Assistência Médico-Sanitária, no bairro de Vila Aparecida, em Rio Claro, subordinado à divisão do Serviço do Interior, do Departamento de Saúde.
Decreto 31768 de 15/04/1958	Dispõe sobre instalação de posto de puericultura em Guaimbê, subordinado ao Departamento Estadual da Criança.
Decreto 31786 de 15/04/1958	Dispõe sobre a desapropriação de imóveis situados no subdistrito de Vila Mariana, distrito, município e comarca da capital, necessários ao Serviço de abastecimento de Água de Vila Mascote e adjacências.
Decreto 31814 de 17/04/1958	Dispõe sobre a instalação de cinco subpostos de Assistência Médico-Sanitária em Eleutério, distrito de Itapira; em Jamaica, distrito de Dracena; em Jaciporã, distrito de Dracena; em Vila Marcondes, zona urbana de Presidente Prudente e em Ribeirão dos Índios, distrito de Santo Anastácio, subordinados À Divisão do Serviço do Interior, do Departamento de Saúde.
Decreto 31843 de 18/04/1958	Dispõe sobre a desapropriação de imóvel situado no distrito e município de Castilho, comarca de Andradina, necessário à instalação do posto de puericultura de Castilho.
Decreto 31846 de 18/04/1958	Transfere da administração da Secretaria da Segurança Pública para a da Secretaria da Saúde e da Assistência Social, imóvel situado no distrito e município de São José da Bela Vista, comarca de Franca, destinado à construção do posto de puericultura local.
Decreto 31868 de 19/04/1958	Dispõe sobre a desapropriação de imóvel situado no distrito e município de Oriente, comarca de Marília, necessário à instalação do posto de puericultura de Oriente.
Decreto 31869 de 19/04/1958	Dispõe sobre a desapropriação de imóvel situado no distrito, município e comarca de Santa Adélia, necessário à instalação do posto de puericultura local.
Decreto 31888 de 22/04/1958	Dispõe sobre consolidação dos postos de puericultura, do Departamento Estadual da Criança, da Secretaria da Saúde Pública e da Assistência Social, totalizando 503 postos, sendo 100 na Capital e 403 no interior do Estado.
Decreto 31896 de 22/04/1958	Dispõe sobre a desapropriação de imóveis situados na Vila Santa Tereza, bairro de Artur Alvim, subdistrito de Vila Matilde, município e comarca da capital, necessários ao serviço de abastecimento de água de Artur Alvim, Vila Ré, Cidade Patriarca e adjacências.

Decreto 31897 de 22/04/1958	Dispõe sobre a desapropriação de imóvel situado na Chácara Flora, subdistrito de Santo Amaro, município e comarca da capital, necessário ao serviço de abastecimento de água da Chácara Flora, Vila Sônia, Jardim Lavapés e adjacências.
Decreto 31903 de 23/04/1958	Transfere da administração da estrada de ferro sorocabana para a da Secretaria da Saúde Pública e da Assistência Social, imóvel situado no distrito, município e comarca de Botucatu, outrora ocupado pelo Hospital da Associação Beneficente Hospitais Sorocabana.
Decreto 31904 de 23/04/1958	Dispõe sobre a desapropriação de imóvel situado no distrito e município de Panorama, comarca de Dracena, necessário à instalação do posto de puericultura de Panorama.
Decreto 31998 de 28/04/1958	Dispõe sobre a desapropriação de imóvel situado no distrito, município e comarca de Jundiá, necessário à instalação do posto de puericultura local.
Decreto 31999 de 28/04/1958	Dispõe sobre a desapropriação de imóvel situado no distrito e município de Lavínia, comarca de Mirandópolis, necessário à instalação do posto de puericultura de Lavínia.
Decreto 32047 de 30/04/1958	Dispõe sobre abertura de um crédito especial de cr\$ 10.232.004,20 no Departamento de Águas e Esgotos.
Decreto 32052 de 30/04/1958	Dispõe sobre a desapropriação de imóvel situado no distrito e município de Itariri, comarca de Santos, necessário à instalação do posto de puericultura de Itariri.
Decreto 32053 de 30/04/1958	Dispõe sobre a desapropriação de imóvel situado no distrito de Bertioiga, município e comarca de Santos, necessário à instalação do posto médico de Bertioiga.
Decreto 32058 de 30/04/1958	Autoriza a colônia japonesa a construir pavilhão no Hospital Franco da Rocha.