

Número: 231/2010



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE GEOCIÊNCIAS
PÓS-GRADUAÇÃO EM POLÍTICA CIENTÍFICA E
TECNOLÓGICA
ÁREA DE POLÍTICA CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA

CARLOS HENRIQUE FIORAVANTI

FUNGOS, INSTITUIÇÕES, MÁQUINAS E PESSOAS
EM NEGOCIAÇÃO: O PERCURSO DO FÁRMACO P-MAPA

Tese apresentada ao Instituto de Geociências como
parte dos requisitos para obtenção do título de
Doutor em Política Científica e Tecnológica

Orientadora: Profa. Dra. Léa Maria Leme Strini Velho

CAMPINAS – SÃO PAULO

Março de 2010

Catálogo na Publicação elaborada pela Biblioteca do Instituto de Geociências/UNICAMP

F511d Fioravanti, Carlos Henrique.
 Fungos, instituições, máquinas e pessoas em negociação: o percurso do
 fármaco P-Mapa / Carlos Henrique Fioravanti-- Campinas,SP.: [s.n.],
 2010.

 Orientador: Léa Maria Leme Strini Velho.

 Tese (doutorado) Universidade Estadual de Campinas, Instituto de
 Geociências.

 1. Teoria ator-rede. 2. Medicamentos. 3. P-Mapa. I. Velho, Léa
 Maria Leme Strini. II. Universidade Estadual de Campinas, Instituto
 de Geociências. III. Título.

Título em inglês Fungi, institutions, machines and people in negotiation: the course of the P-Mapa drug.

.Keywords: - Actor-network theory;
 - Drug development;
 - P-Mapa

Área de concentração:

Titulação: Doutor em Política Científica e Tecnológica.

Banca examinadora: - Léa Maria Leme Strini Velho;

 -Ivan da Costa Marques

 - Maria Conceição da Costa;

 - Nara Margareth Silva Azevedo;

 - Thales Haddad Novaes de Andrade.

Data da defesa: 16/03/2010

Programa de Pós-graduação em PC&T – Política Científica e Tecnológica



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE GEOCIÊNCIAS
PÓS-GRADUAÇÃO EM
POLÍTICA CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA

AUTOR: Carlos Henrique Fioravanti

“Fungos, instituições, máquinas e pessoas em negociação: o percurso do fármaco
P-Mapa”

ORIENTADORA: Profa. Dra. Léa Maria Leme Strini Velho

Aprovada em: 16 / 03 / 2010

EXAMINADORES:

Profa. Dra. Léa Maria Leme Strini Velho

Léa Maria Leme Strini Velho - Presidente

Prof. Dr. Ivan da Costa Marques

Ivan da Costa Marques

Prof. Dr. Thales Haddad Novaes de Andrade

Thales Haddad Novaes de Andrade

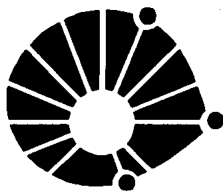
Profa. Dra. Nara Margareth Silva Azevedo

Nara Margareth Silva Azevedo

Profa. Dra. Maria Conceição da Costa

Maria Conceição da Costa

Campinas, 16 de março de 2010



UNICAMP

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE GEOCIÊNCIAS
PÓS-GRADUAÇÃO EM
POLÍTICA CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA
ÁREA DE POLÍTICA CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA**

**FUNGOS, INSTITUIÇÕES, MÁQUINAS E PESSOAS
EM NEGOCIAÇÃO: O PERCURSO DO FÁRMACO P-MAPA**

RESUMO

Tese de Doutorado

Carlos Henrique Fioravanti

Este trabalho expõe a diversidade de atores humanos e não-humanos – fungos, médicos, veterinários, camundongos, galinhas, cães, pacientes, pesquisadores acadêmicos, advogados, organizações não-governamentais, empresários, diretores de agências de financiamento, assessores *ad hoc*, ministros, assessores de ministérios, jornalistas, vírus, bactérias e computadores – que se encontraram, se desconstruíram, se conectaram (ou não) e se moveram em redes ora mais restritas, ora mais amplas, ao longo da construção do medicamento P-Mapa. As estratégias de ação adotadas pelos protagonistas também foram diversas. Inicialmente, o médico Odilon da Silva Nunes trabalhou durante quase 40 anos em um laboratório em sua própria casa, afastado dos centros formais de pesquisas científicas, para desenvolver e testar uma molécula que pudesse deter tumores, de acordo com sua própria hipótese sobre a origem do câncer. A pesquisa avançou por meio do trabalho coletivo de outros médicos e pesquisadores não-acadêmicos e acadêmicos que avaliaram as propriedades do composto de acordo com as regras convencionais de desenvolvimento de fármacos, ampliaram a escala de produção e o aplicaram experimentalmente para tratar um grupo restrito de pessoas com HIV/AIDS; por reconstituir as defesas naturais do organismo, o P-Mapa apresentou-se com uma rara versatilidade, a ponto de agir contra tumores, vírus, bactérias e protozoários em experimentos em modelos animais e em primeiros testes em seres humanos. Em seguida, sem lograr alianças com empresas que pudessem produzir o composto, o grupo se reorganizou, ampliou-se por meio de colaborações internacionais e concentrou a pesquisa sobre o medicamento em doenças infecciosas, especialmente as mais comuns em países em países pobres, como AIDS e tuberculose. Examinado por meio da Teoria Ator-Rede (TAR), o percurso do P-Mapa valoriza o papel dos mediadores para unir competências dispersas em torno de objetivos comuns de ganhos coletivos. A trajetória desse composto até o estágio inicial de testes em seres humanos ilustra estratégias inexploradas de produção de conhecimento científico no Brasil.

Palavras-chave: Teoria Ator-Rede, desenvolvimento de medicamentos, P-Mapa



UNICAMP

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE GEOCIÊNCIAS
PÓS-GRADUAÇÃO EM
POLÍTICA CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA
ÁREA DE POLÍTICA CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA**

**FUNGI, INSTITUTIONS, MACHINES AND PEOPLE
IN NEGOTIATION: THE COURSE OF THE P-MAPA DRUG**

ABSTRACT

Doctoral Dissertation

Carlos Henrique Fioravanti

This work describes the diversity of human and non-humans actors – fungi, physicians, veterinarians, mice, chickens, dogs, patients, academic researchers, lawyers, non-governmental organizations, businessmen, funding agency heads, *ad hoc* referees, ministers, ministry officers, journalists, viruses, bacteria, and computers – who have met and separated, connected and split up, and moved into wider or narrower networks along the construction of the P-Mapa compound. The action strategies adopted by the protagonists were also diverse. Initially, the physician Odilon da Silva Nunes worked for almost 40 years in a private laboratory, away from formal science research centers, to develop and test a molecule that could block tumors, according to his own hypothesis about the origin of cancer. The research advanced through the collective work of other physicians and both non-academic and academic researchers who evaluated the compound's properties according to the regulation of drug development; they scaled up the production and tested the compound on a group of HIV-positive people. The P-Mapa, by rebuilding the body's natural defenses, showed a rare versatility, attacking tumors, viruses, bacteria and protozoa in experimental animal models and early testing on humans. Next, unable to forge alliances with pharmaceutical companies that could produce the compound, the research group reorganized, grew internationally and focused the research on infectious diseases, especially the most common in poor countries, such as AIDS and tuberculosis. Examined through Actor-Network Theory (ANT), the development of the P-Mapa highlights the role of mediators to bring together dispersed skills with common goals to achieve collective benefits. This compound's course from discovery to the early stage of human trials illustrates innovative ways to produce scientific knowledge in Brazil.

Key words: Actor-Network Theory, drug development, P-Mapa

A Dr. Odilon da Silva Nunes,
com meu reconhecimento.

Este trabalho é o resultado do apoio e do incentivo de muitas pessoas – meus pais, professores, amigos, colegas; alguns já se foram, mas não foram esquecidos. Por sorte ainda posso dizer que tenho uma dívida de gratidão com: Léa Velho, orientadora de notável grandeza humana e intelectual; Regina Fioravanti, minha esposa; Lineu Calderazzo Filho, que me pôs na pista desta pesquisa, em 1991; Paddy Coulter e Francisco de Assis Costa, que me ajudaram muito, de muitos modos, enquanto escrevia uma versão preliminar deste trabalho, em 2007; os examinadores Ivan da Costa Marques e Thales Haddad Novaes de Andrade, pelas valiosas sugestões e correções na versão anterior; Eduardo Cesar e Maria da Graça Mascarenhas, pelas leituras e pela amizade ao longo de tantos anos; André Serradas, pelo apoio bibliográfico; aqueles que disseram que não acreditavam na pesquisa descrita a seguir, porque me ofereceram outros pontos de vista e me fizeram trabalhar com rigor ainda maior; Iseu Nunes, Nelson Duran e aos outros cientistas que participaram dos estudos sobre o P-Mapa, pelas longas entrevistas e pacientes explicações.

Der Weg ist das Ziel.

A jornada é o destino.

Provérbio alemão

A vida é travessia.

Guimarães Rosa

We shall go on to the end, we shall fight in France, we shall fight on the seas and the oceans, we shall fight with growing confidence and growing strength in the air, we shall defend our Island, whatever the cost may be. We shall fight on the beaches, we shall fight on the landing grounds, we shall fight in the fields and in the streets, we shall fight in the hills. And, we shall never surrender.

Iremos até o fim, lutaremos na França, lutaremos nos mares e oceanos, lutaremos com confiança e força cada vez maior no ar, defenderemos nossa ilha, a qualquer custo. Lutaremos nas praias, lutaremos nas áreas de pouso, lutaremos nos campos e nas ruas, lutaremos nas colinas. E, nós nunca nos renderemos.

Winston Churchill

E como já estou no fim de minha carreira, há um conselho que dou a vocês: não tenham medo, não só de levar pancada, mas também de expor suas idéias. Porque se tiverem medo, nunca poderão criar nada de original. É preciso que não tenham medo de dizer alguma coisa que possa ser considerada como erro. Porque tudo que é novo aparece aos olhos antigos como coisa errada. É sempre nessa violação do que é considerado certo que nasce o novo e há a criação.

Mario Schemberg

Na minha pressa eu crescia sem saber para onde.

Clarice Lispector

O triunfo do mal repousa na inércia dos homens bons.

Edmund Burke

Falta cidadania ao pesquisador brasileiro.

Francisco Romeu Landi

FIGURAS

Figura 2.1 – Povoados criados com a Noroeste a partir de Bauru	31
Figura 2.2 – Vagões dos primeiros colonizadores de Birigui	33
Figura 2.3 – Propaganda de medicamento coloidal e aplicações de colóides	44
Figura 2.4 – “Ensaio teórico sobre a patogenia das neoplasias”, folha 1	46
Figura 2.5 – “Ensaio teórico sobre a patogenia das neoplasias”, folha 2	47
Figura 2.6 – Anotações de Dr. Nunes, folha 1	48
Figura 2.7 – Anotações de Dr. Nunes, folha 2	49
Figura 2.8 – Anotações de Dr. Nunes, folha 3	50
Figura 2.9 – Representação esquemática da hipótese iônica do envelhecimento	51
Figura 2.10 – A hipótese iônica em ação	52
Figura 2.11 – Dr. Nunes no dia da formatura do curso de Medicina	55
Figura 2.12 – Reportagem sobre epidemia de parvovirose em Birigui	72
Figura 3.1 – Primeira página do artigo sobre a caracterização química do SB-73	95
Figura 3.2 – Primeira página do artigo sobre atividade antiviral e toxicidade do SB-73	96
Figura 3.3 – Estrutura química espacial da molécula de SB-73	98
Figura 3.4 – A molécula de SB-73 em microscopia eletrônica	99
Figura 4.1 – Nelson Duran, Iseu Nunes e Dr. Nunes próximos a um fermentador	108
Figura 4.2 – Testes de toxicologia do SB-73	108
Figura 4.3 – Capa e abertura da reportagem sobre o SB-73 na <i>Globo Ciência</i> n. 1	111
Figura 4.4 – Capas da revista <i>IstoÉ</i> destacando a luta contra AIDS	116
Figura 4.5 – Capa e abertura da reportagem sobre o SB-73 na <i>Globo Ciência</i> n. 12	120
Figura 4.6 – Possíveis mecanismos de ação do SB-73 na <i>Globo Ciência</i>	122
Figura 4.7 – Possíveis mecanismos de ação do SB-73 na <i>Drugs of the Future</i>	129
Figura 6.1 – Cristais de P-Mapa em microscopia eletrônica	172
Figura 6.2 – Anúncio da proposta da Farmabrilis no Fórum Mundial Stop TB	177
Figura 6.3 – P-Mapa purificado e embalado	188
Figura 7.1 – Fachada do Hospital St. Mary e placa do laboratório de Fleming	194
Figura 7.2 – Fleming e a placa de petri de 1929	195
Figura 7.3 – Fachada da Escola de Patologia Sir William Dunn	198
Figura 7.4 – Florey e seu assistente Jim Kent	200

Figura 7.5 – Primeiras páginas dos primeiros artigos sobre a penicilina	201
Figura 7.6 – As <i>garotas da penicilina</i> em Oxford	202

TABELAS

Tabela 2.1 – Notas do curso de medicina de Odilon da Silva Nunes	54
Tabela 4.1 – Efeitos do SB-73 <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	121
Tabela 4.2 – Comparação entre AZT e SB-73	122

GRÁFICOS

Gráfico 3.1 – Evolução do orçamento da Fapesp de 1962 a novembro de 2008	147	88
Gráficos 4.1, 4.2 e 4.3 – Avaliação de crescimento de tumores em camundongos não-tratados e tratados com P-Mapa		137

SIGLAS

CEDECAB: Centro de Desenvolvimento de Novos Compostos com Atividade Biológica

ICGEB: International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology

NIAID: National Institute of Allergic and Infectious Diseases

NCRR: National Center for Research Resources

NIH: National Institutes of Health

P-MAPA: agregado polimérico de fosfolinoleato-palmitoleato de magnésio e amônio proteico

SB-73: *Streptomyces brasiliensis*-1973

TAACF: Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility

UNESP: Universidade Estadual Paulista

UNICAMP: Universidade Estadual de Campinas

UNIFESP: Universidade Federal de São Paulo

UNIPINHAL: Universidade do Espírito Santo do Pinhal

UFRGS: Universidade Federal do Rio Grande do Sul

USP: Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

Introdução	1
 Capítulo 1	
A construção de conhecimento	5
As regras da produção científica	5
Modos 1, 2 e 3	6
Teoria Ator-Rede	9
Crenças e <i>papers</i>	16
Modelos de difusão e de translação	18
As etapas da translação	19
Mediadores e intermediários	21
Cientistas amadores e profissionais	23
Resistências	25
 Capítulo 2	
Um cientista em Birigui	31
Na trilha do trem	31
O menino e os fungos	35
Desequilíbrio iônico na origem do câncer	39
O reencontro com o fungo	56
Um extrato vermelho	61
Finalmente, os cristais	63
Uma epidemia de parvovirose	67
 Capítulo 3	
A construção das identidades	77
Uma linguagem convincente	77
O Cedecab	80
De porta em porta	82
Produção ampliada	91
Os primeiros artigos	94

Limite alto de tolerância	100
---------------------------	-----

Capítulo 4

Anos de intensa visibilidade 107

Sob protestos	113
Sob o olhar do mundo	117
Sob controle?	119
Em busca de conexões com empresas	130
Personalismos	133

Capítulo 5

Reconstruções 143

P-Mapa como imunomodulador	143
Longos anos de reflexões	146
A Farmabrilis	149
Patente liga-desliga	151
Colaboração com o NIAID	155

Capítulo 6

Diálogo com o mundo 169

Reconexões	169
P-Mapa contra tuberculose	173
O fórum da STOP TB	175
As três etapas	188
Força-tarefa	189

Capítulo 7

O P-Mapa e a penicilina 197

Conclusões 205

Uma ciência mais brasileira	209
-----------------------------	-----

Anexo Metodológico	215
Referências	219

Introdução

Por volta das três da tarde de 4 de dezembro de 2008, uma quinta-feira, Iseu da Silva Nunes recebeu um *e-mail* de um dos coordenadores de pesquisa do Instituto Nacional de Doenças Alérgicas e Infecciosas (NIAID), uma das unidades dos Institutos Nacionais de Saúde (NIH), sediados em Bethesda, cidade próxima a Washington, Estados Unidos. A mensagem e os gráficos anexados indicavam que o composto conhecido pela sigla P-Mapa, em cujo desenvolvimento ele trabalhava, havia sido eficaz, mesmo em doses baixas, para deter a ação de uma variedade bastante agressiva de bactéria causadora de tuberculose em camundongos.

O comunicado chegava exatos 60 anos depois de um estudante de medicina, Odilon da Silva Nunes, ter elaborado sua própria hipótese sobre o surgimento do câncer como resultado do desequilíbrio iônico celular. A partir dessa hipótese, Dr. Nunes construiu uma molécula que inicialmente se mostrou eficaz contra tumores e depois contra vírus como o do herpes e microrganismos causadores de infecções associadas ao vírus HIV, em estudos em modelos animais e em testes iniciais com seres humanos no Brasil.

Em testes realizados nos Estados Unidos desde 2006, o P-Mapa – abreviação de agregado polimérico de fosfolinoleato-palmitoleato de magnésio e amônio proteico – havia apresentado resultados positivos contra um vírus que reproduz os efeitos do vírus causador da febre do Rift Vale, doença fatal comum na África subsaariana. Em 2008, ganhou outra possível aplicação, contra tuberculose. A versatilidade desse composto – maior que a da penicilina, o medicamento mais usado do mundo, que combate apenas bactérias – resulta da capacidade de restabelecer as defesas naturais do organismo, demonstrada experimentalmente, e torna o P-Mapa um candidato a medicamento de amplo impacto potencial, indicado para ser usado sozinho ou como adjuvante contra câncer e doenças infecciosas.

Em vista desse amplo leque de aplicações possíveis e do percurso de seu desenvolvimento, o P-Mapa já esteve sob intensa visibilidade. Em 1991 e 1992, programas de televisão e reportagens de jornais e revistas apresentaram o composto, então conhecido pela sigla SB-73, como “o remédio brasileiro contra AIDS”, uma doença então ainda sem tratamentos estabelecidos, contra a qual havia sido usado experimentalmente, resultando na recuperação clínica de portadores de HIV/AIDS. Comecei a acompanhar essa pesquisa nessa época. Como jornalista, entrevistei os pesquisadores, conheci os laboratórios em que trabalhavam, colecionei reportagens e observei os momentos de

exposição e de retração do trabalho com esse composto. Em 2006 recomencei a analisar o percurso dessa pesquisa de modo mais aprofundado ao ingressar no Programa de Pós-Graduação do Departamento de Política Científica e Tecnológica (DPCT) do Instituto de Geociências da Unicamp. Em 2008 e 2009, por meio de uma série de entrevistas, como detalhado no Anexo Metodológico, procurei detalhes do relato que pretendia fazer.

Expressão concreta e certamente incompleta desse esforço analítico, esta tese descreve a construção social desse medicamento. Meu objetivo é identificar os atores que participaram do desenvolvimento desse fármaco e o conduziram até o estágio atual, retratando suas motivações, perspectivas, visões, impasses, decisões, modos de organização e conflitos, sem julgamentos sobre seus comportamentos ou escolhas. Ao longo desse percurso, que conexões os pesquisadores individuais e acadêmicos tentaram estabelecer entre si e com os outros atores sociais e como se saíram? Que estratégias de produção e gestão de conhecimento adotaram? Que incertezas enfrentaram e como as resolveram? Como, enfim, uma pesquisa que começou em Birigui, uma cidade que muitas pessoas podem ter dificuldade para localizar em um mapa, chegou aos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos?

O P-Mapa representa uma inovação em processo, em movimento. Seu percurso, várias vezes interrompido e retomado, tem reunido atores não-humanos, a exemplo de fungos, atores humanos – cientistas não-acadêmicos e acadêmicos, empresários, jornalistas, diretores de agências de financiamento e de órgãos públicos de saúde – e instituições em contínua negociação entre eles. O fato de este composto ter chegado até o estágio inicial de testes em seres humanos e a colaboração internacional com o NIAID ilustram estratégias inexploradas de produção de conhecimento científico no Brasil.

A pesquisa de novos medicamentos – da caracterização de um composto químico até a aprovação para venda pelas autoridades regulatórias – é uma tarefa arriscada, demorada e cara, que pode ser dividida em duas etapas. A primeira é a descoberta de uma molécula de interesse farmacológico, isolando-a de planta ou animal, transformando-a a partir de outras moléculas ou obtendo-a por processos químicos ou biotecnológicos. A segunda é o desenvolvimento, que começa com os testes pré-clínicos, em células (*in vitro*) e animais de laboratório (*in vivo*), para avaliar principalmente a toxicidade e os efeitos positivos, em diferentes dosagens. As moléculas que apresentarem toxicidade aceitável e efeitos biológicos promissores seguem para os testes clínicos, primeiramente em gru-

pos pequenos de pacientes (fase I) e depois em grupos maiores (fases II e III) de pacientes, para avaliar a segurança, o potencial terapêutico e provável dosagem mais efetiva do medicamento.

As novas moléculas têm de apresentar resultados positivos nos estudos pré-clínicos e nas três fases dos estudos clínicos para serem aprovadas pelas autoridades regulatórias (Easdale e Vose, 2006: 255-71). Em média apenas um novo composto, de cada 100.000 a 1.000.000 avaliados, cumpre todos os requisitos para ser aprovado pelas agências regulatórias, que permitem o início da comercialização e o retorno dos investimentos feitos em seu desenvolvimento (Rang, 2006: 51). Em média 95% dos compostos promissores falham já na fase pré-clínica, por não mostrarem os efeitos desejados (Naish, 2007; Ducharme *et al.*, 2006: 141). Cada fármaco bem-sucedido pode consumir mais de 15 anos de trabalho e custos estimados em US\$ 800 milhões a US\$ 1,7 bilhão (DiMasi, 2003; Schachter e Ramoni, 2007; Caskey, 2009: 7; Rang, 2006: 315). Todo o processo pode exigir uma ou mais patentes, que asseguram o direito de uso dos novos compostos e representam custos adicionais (Grubb, 2006: 273-80).

O P-Mapa encontra-se em fase final de desenvolvimento: percorreu os testes pré-clínicos e chegou à etapa inicial de testes clínicos, tendo apresentado toxicidade muito baixa (Duran *et al.*, 1991). Faltam os testes mais amplos em seres humanos e a autorização das agências oficiais reguladoras de medicamentos para que o P-Mapa complete o percurso de desenvolvimento de fármacos e possa ser produzido em larga escala e comercializado. Sua trajetória de pesquisa e desenvolvimento, que pode se mostrar relevante face à escassez de medicamentos originais no Brasil, constitui o objeto central do relato apresentado a seguir.

Este trabalho é constituído por sete capítulos.

O primeiro apresenta os diferentes modos de produção de conhecimento, com ênfase à Teoria Ator-Rede (TAR), que considera a ciência uma construção social coletiva resultante das negociações, conflitos, alianças e interesses de grupos diversificados de atores, incluindo – mas não se restringindo aos – cientistas.

Os cinco capítulos seguintes, agrupados em três partes, reconstituem o percurso do P-Mapa por meio de entrevistas, documentos históricos, artigos científicos e reportagens.

O segundo capítulo, que constitui a primeira etapa desse percurso, resume quase quatro décadas de trabalho do médico Odilon da Silva Nunes em um laboratório em sua casa em Birigui, interior paulista, para desenvolver a molécula que havia arquitetado enquanto cursava medicina na Universidade Federal do Paraná, em Curitiba.

O terceiro e quarto capítulos, na segunda etapa da narrativa, apresentam o trabalho de um grupo com outros médicos e pesquisadores acadêmicos e não acadêmicos que avaliou as propriedades do composto de acordo com as regras convencionais de desenvolvimento de fármacos, ampliou a escala de produção e o aplicou para tratar um grupo restrito de pessoas com HIV/AIDS.

O quinto e sexto capítulos, na terceira etapa desse percurso, descrevem a reorganização e ampliação do grupo de pesquisa e as novas propostas de uso do medicamento, focadas em doenças infecciosas, especialmente as mais comuns em países em países pobres, como AIDS e tuberculose.

O sétimo capítulo apresenta semelhanças e contrastes entre as trajetórias de pesquisa e de desenvolvimento de dois fármacos, o P-Mapa e a penicilina, ambos produzidos a partir de fungos, com o propósito de retratar os atores que participaram da construção social de cada um deles e as possibilidades de ampliação das redes estabelecidas em torno dos dois medicamentos.

Cada etapa de desenvolvimento do P-Mapa expressa formas distintas de organização, com resultados igualmente distintos, avaliados nas conclusões.

Capítulo 1

A construção de conhecimento

Este capítulo apresenta duas visões do processo de produção de conhecimento científico: a primeira consiste do trabalho exclusivo de especialistas acadêmicos em laboratórios de institutos de pesquisa ou universidades; a segunda expressa o trabalho integrado de grupos heterogêneos de atores e possibilita a cooperação entre cientistas amadores e cientistas profissionais, examinada nos tópicos finais.

As regras da produção científica

A ciência pode ser descrita como uma prática realizada em um espaço próprio, o laboratório de instituições de pesquisa, e definida a partir de um conjunto de princípios e normas compartilhados por uma comunidade científica (Merton, 1974: 37-52; Kropf e Lima, 1998). A partir da década de 40, o sociólogo norte-americano Robert Merton e seus seguidores, analisando a noção de progresso científico a partir dos séculos 16 e 17, concluíram que essas normas não são necessariamente escritas ou codificadas, mas subsistem por meio de prescrições, preferências e permissões, legitimadas em termos de valores institucionais, transmitidos pelo exemplo e contidos pela sanção: o *ethos* da ciência “pode ser inferido do consenso moral dos cientistas expresso nos usos e costumes, em numerosas obras sobre o espírito científico e na indignação moral que suscitam as contravenções do *ethos*” (Merton, 1974: 39).

Merton enumerou quatro normas científicas capazes de conciliar os interesses dos cientistas com as metas institucionais mais abrangentes de progresso científico. A primeira é o *universalismo*, entendido como a busca contínua da verdade, independente dos contextos sociais. A segunda é o *comunismo*, visto como cooperação e compartilhamento dos resultados científicos. “O direito do cientista à sua propriedade intelectual limita-se à gratidão e à estima que, se a instituição funciona com um mínimo de eficácia, são mais ou menos proporcionais aos aumentos trazidos ao fundo de conhecimento”, afirma Merton (1974: 46), condenando a ocultação das descobertas científicas. A terceira norma é o *desinteresse*, entendido como “interesse altruísta pelo benefício da humanidade”. Por fim, o *ceticismo organizado*, que valoriza “a suspensão do julgamento, até que ‘os fatos este-

jam à mão', e o exame imparcial das crenças, de acordo com critérios empíricos e lógicos" (Merton, 1974: 51).

O conjunto de regras rígidas de comportamento compartilhadas por uma comunidade científica em uma época ou área específica de trabalho forma o que Kuhn (1996: 43) chamou de paradigma científico. Para Bourdieu, um paradigma é o equivalente à linguagem em uma cultura, uma vez que "determina as perguntas que podem ser feitas e as que são excluídas, o pensável e o impensável; por ser um achado estabelecido e um ponto de partida, é um guia para a ação futura, um programa para a pesquisa a ser feita, mais que um sistema de regras e normas". O paradigma, ao definir quem pode ou não agir e o que pode ou não ser visto e feito, tende a isolar o grupo científico do mundo externo, de modo que muitos problemas científicos sejam analisados sem levar em conta a sociedade em que o cientista trabalha (Bourdieu, 2004a: 15).

A produção de conhecimento pode também ser vista por meio de abordagens mais amplas e coletivas, como descrito a seguir.

Modos 1, 2 e 3 de produção de conhecimento

Michel Gibbons *et al.* (2000) chamam de Modo 1 o modo tradicional de produção de conhecimento – um complexo de ideias, métodos, valores e normas – e apresentam o conceito de Modo 2 de produção de conhecimento, adotado para explicar projetos coletivos como o da fabricação de um avião supersônico, conduzido por empresas, centros de pesquisa e governos de vários países. O Modo 1 e o 2 tratam não só de produção, mas também de legitimação e difusão de conhecimento.

O Modo 1 representa a ciência clássica, acadêmica, mertoniana, conduzida por cientistas profissionais e suas equipes em laboratórios normalmente de universidades. No Modo 1 o termo paradigma coincide com a abordagem de Kuhn e denota um consenso provisório em um grupo relevante de praticantes e um modo particular de organização, constituído por normas cognitivas e sociais. Essas normas determinam o que será um problema relevante, a quem será permitido praticar ciência e o que constitui uma boa ciência; as práticas que seguirem essas regras são, por definição, científicas, enquanto as que as violarem não o são. Gibbons *et al.* adotam os termos produção de conhecimento e praticantes ao descrever o Modo 2 com o propósito de ressaltar as diferenças com os termos equivalentes do Modo 1 (ciência e cientistas), embora os praticantes do Modo 2 também possam seguir o método científico (Gibbons *et al.*, 2000: 2-3).

Outras diferenças: o conhecimento no Modo 1 é gerado em um contexto disciplinar, essencialmente cognitivo, enquanto o do Modo 2 é criado em contextos econômicos e sociais mais amplos e transdisciplinares, regidos pela possibilidade de aplicação do conhecimento. No Modo 2, as soluções dos problemas contêm componentes empíricos e teóricos; não emergem apenas ou principalmente da aplicação do conhecimento já existente, mas implicam criação de conhecimento, e o consenso teórico, uma vez obtido, não pode ser facilmente reduzido a campos disciplinares. Atuar no modo 2 torna os participantes mais reflexivos, já que os problemas de que tratam não podem ser respondidos apenas em termos científicos e técnicos.

Os problemas do Modo 1 são tratados em um contexto governado por interesses essencialmente acadêmicos de uma comunidade específica; os dos Modo 2 se ligam a uma contexto de aplicação e envolvem a interação de muitos atores; em consequência, a produção de conhecimento torna-se socialmente mais perceptível no Modo 2. Um é hierárquico, homogêneo, institucionalizado primariamente em estruturas universitárias e tende a preservar sua forma; o outro é heterárquico, com um conjunto mais amplo, efêmero e heterogêneo de pessoas, organizações e instituições (universidades, centros de pesquisa não-universitários, órgãos de governo, pequenas e grandes indústrias nacionais ou multinacionais, ONGs, consultorias), normalmente em diferentes espaços, que colaboram em um problema definido em um contexto específico e localizado.

O controle de qualidade no Modo 1 é feito essencialmente por outros especialistas da mesma área dos participantes da pesquisa (a *revisão por pares*), que avaliam a contribuição associada principalmente a indivíduos. Gibbons *et al.* ressaltam que na ciência disciplinar a revisão por pares direciona os indivíduos para trabalhar em problemas julgados como centrais para o avanço de cada disciplina ou especialização; esses problemas são definidos por critérios que refletem os interesses individuais e as preocupações da disciplina e de seus guardiães. O controle de qualidade do Modo 2 é mais amplo e inclui critérios adicionais, já que o contexto de aplicação atende a diversificados interesses intelectuais, sociais, econômicos ou políticos. Os participantes verificam também se as soluções são competitivas, economicamente viáveis e socialmente aceitas; o conceito de sucesso implica eficiência e utilidade das soluções encontradas. Enquanto no Modo 1 os resultados são comunicados através de canais institucionais, no Modo 2 os resultados são comunicados àqueles que participaram e assim a difusão dos resultados já é feita ao longo de sua produção. Embora os contextos dos problemas sejam passagem e os arranjos entre os participantes da busca de soluções se-

jam altamente móveis, as redes de comunicação tendem a persistir e o conhecimento nelas contido permanece disponível para configurações futuras (Gibbons *et al.*, 2000: 2-8).

Helga Nowontny *et al.* (2003) enfatizam que a emergência do Modo 2 representa uma transformação radical nas formas de conduzir a pesquisa científica e tecnológica. O antigo paradigma de produção científica – o Modo 1, caracterizado pela hegemonia da ciência disciplinar e pela autonomia dos cientistas e das universidades – estaria sendo superado por outro, o Modo 2, socialmente distribuído, orientado a aplicações, transdisciplinar e sujeito a múltiplas contabilidades (ou *accountabilities*, uma palavra sem uma tradução exata). O modelo da tripla hélice, com base no trabalho integrado entre universidade, indústria e governo, poderia ser considerado outra maneira de representar esse novo conceito de pesquisa científica (Etzkowitz, 2003).

O desejo de instituições governamentais nacionais ou supranacionais de guiarem as prioridades de pesquisa, o incentivo à comercialização dos resultados de pesquisa e a ênfase crescente no gerenciamento e avaliações da efetividade e significado da pesquisa científica, adotada em países como Inglaterra, Escócia e Estados Unidos, poderiam facilitar o avanço de um novo modo de produção de conhecimento científico e tecnológico.

É um erro imaginar que as avaliações estão sendo impostas às universidades e outras instituições de pesquisa por forças externas hostis, mesmo se a confiança mútua, enraizada na cumplicidade de elites políticas, administrativa ou acadêmicas, tivesse erodido. O processo de avaliação e contabilidades tem sido profundamente internalizado – e, ao mesmo tempo, movido da arena de responsabilidade profissional (ou *collegial*) para o domínio da competência organizacional (e gerencial). As altas autoridades políticas têm conceituado esses processos como ‘rituais de verificação’ (Nowontny *et al.*, 2003; tradução própria).¹

A ampliação das intenções e dos participantes de uma pesquisa realizada no Modo 2 poderia criar arenas comerciais e políticas, as ágoras, como os antigos gregos chamavam as praças públicas em que debatiam problemas comuns. Nesses espaços, os interessados poderiam apresentar,

¹ Um curso para jornalistas de que participei em julho de 2006 começou com uma apresentação do impacto social e econômico da Universidade da Califórnia em San Diego (UCSD), a instituição que promovia o curso. Um representante da universidade descreveu a origem e uso dos financiamentos públicos e privados, os empregos e a receita gerados direta e indiretamente, por meio das empresas nascidas da universidade. As universidades brasileiras também estão sujeitas a avaliações, embora não do mesmo modo que nos Estados Unidos. Desde a década de 90 o Brasil tem desenvolvido diversas estratégias para avaliar e aprimorar o ensino superior como o Provão, implantando em 1996, e o Sistema de Avaliação da Educação Superior Brasileiro (Sinaes), de 2004 (Polidori *et al.*, 2006).

debater ou resolver problemas (Nowontny *et al.*, 2003). Atualmente a internet pode ser vista como uma imensa ágora virtual, aproximando interessados, a exemplo da InnoCentive, empresa dos Estados Unidos apoiada pela Fundação Rockefeller cujo *site* exhibe problemas ou soluções apresentadas respectivamente por buscadores (*seekers*) e resolvidores (*solvers*) em 175 países.²

Jiménez (2008) examina o Modo 2, considera-o voltado essencialmente para ganhos econômicos e propõe o Modo 3 – a pesquisa científica socialmente responsável – de produção de conhecimento. O Modo 3 ajuda a explicar a atuação de um centro de pós-graduação da Universidade Autônoma do México, o Centro para Inovação e Desenvolvimento Educacional (Cide), no qual os professores trabalham com os estudantes de modo mais personalizado, atendendo aos problemas que os próprios estudantes trazem. O Cide pretende formar comunidades científicas regionais, capazes de atender a necessidades sociais e materiais regionais reais, no México. Jiménez observa:

Paradoxalmente, a propriedade de ‘responsabilidade social’ que aparece no Modo 2 como um aspecto discutível está realmente presente nessas novas formas de se fazer ciência. Além disso, as iniciativas no Modo 3 são ascendentes (de baixo para cima) enquanto no Modo 2 são descendentes (de cima para baixo) (...). As Comunidades Científicas Regionais respondem, com efeito, às demandas e necessidades da sociedade como um todo, isto é, são *responsáveis socialmente*. O Modo 2, por outro lado, responde mais prontamente às necessidades do mercado que não necessariamente levam em consideração as necessidades da sociedade.

No Modo 2 e no 3 os problemas são propostos e resolvidos tendo em vista a possibilidade de aplicação do conhecimento, ambas são transdisciplinares e heterárquicas e apresentam um controle de qualidade realizado por grupos distintos de atores. No entanto, a heterogeneidade e a transitoriedade dos grupos é uma característica marcante do Modo 2 e não necessariamente no Modo 3. A análise das comunidades regionais mexicanas indica que o Modo 2 não é de fato socialmente responsável e reflexivo nem abriga iniciativas ascendentes, enquanto o Modo 3 é mais socialmente responsável e reflexivo e comporta iniciativas ascendentes (Jiménez, 2008).

Teoria Ator-Rede

A Teoria Ator-Rede ou TAR é outra abordagem que considera que a produção de conhecimento decorre da interação de grupos distintos de atores, não apenas de cientistas, com interesses

² Os *sites* da empresas e instituições citadas ao longo deste trabalho encontram-se em Referências/ Internet.

igualmente distintos. A ciência torna-se então um fenômeno social e coletivo, que pode emergir, avançar ou morrer como resultado de negociações, conflitos e impasses entre os interessados. Na ciência, afirma Bruno Latour, um dos idealizadores da TAR, a “construção de um fato é um processo tão coletivo que uma pessoa sozinha só constrói sonhos, alegações e sentimentos, mas não fatos” (Latour, 2000: 70).

A TAR emergiu nos anos 80 com os estudos pioneiros do próprio Latour, de Michel Callon e de John Law, que, em busca de uma nova teoria para entender fenômenos sociais, consideraram a participação de seres não-humanos como micróbios, ostras e barcos decisiva no encaminhamento ou na resolução de situações antes analisadas apenas a partir das motivações, interesses e limites humanos (Latour, 1983; Callon, 1986, Law, 1986). Atribuir papéis igualmente relevantes a atores humanos e não-humanos tornou-se, a partir daí, uma das peculiaridades da TAR.

A TAR é “uma aplicação impiedosa da *semiótica*”, porque “conta que as entidades tomam suas formas e adquirem seus atributos como resultado de suas relações com outras entidades”, define Law. “Nesse esquema de coisas as entidades não têm qualidades inerentes” (Law, 1999). Seres humanos e não-humanos são, não são ou deixam de ser em razão das relações ou interações, que faz com que formem seres híbridos e interdependentes. Distinções e separações desaparecem: não há mais distâncias entre humano e não-humano, entre sujeito e objeto, grande e pequeno, micro e macro, local e global, particular e universal, atividade e passividade, conhecimento e poder, antes e depois, contexto e conteúdo, materialidade e socialidade (Law, 1999; Murdoch, 1997). Law sintetiza:

De um modo ou de outro todas essas divisões vão para o lixo em nome da TAR (...). Claro, é um pouco mais complicado, e o escândalo pode às vezes ser mais metafórico que prático. Por esta razão: não é, nesta visão de mundo semiótica, que *não há* divisões. É que essas divisões ou distinções são entendidas como *efeitos ou resultados*. Elas não são dadas na ordem das coisas (Law, 1999, tradução própria).

Conceitos antes sagrados como *social* perdem sentido. Para a TAR, o *social* “não designa um domínio da realidade ou algum item particular, mas é o nome de um movimento, um deslocamento, uma transformação, uma translação, um recrutamento” (Latour, 2005: 65, tradução própria). Esse enfoque propõe o exame do social “como uma trilha de associações entre elementos heterogêneos”, “não como a cola que poderia consertar tudo incluindo o que outras colas não podem consertar,

mas *o que* é colado *junto* com muitos outros tipos de conectores” (Latour, 2005: 5-6). E valoriza a translação, que Latour define como uma “esta coisa que não é nem um ator entre muitos nem uma força por trás de todos os atores transportada por algum deles, mas uma conexão que transporta transformações” ou “uma relação que não transporta causalidade, mas induz dois mediadores a coexistirem”: “Se alguma causalidade parece ser transportada em um modo predizível e rotineiro, então é a prova que outros mediadores foram colocados no lugar para fazer desse deslocamento tranquilo e predizível” (Latour, 2005: 108). Callon (1986) define translação como deslocamentos e transformações de interesses e associa esse conceito à possibilidade de interação e de negociação entre grupos diferentes de elementos humanos e não-humanos.³

Explicações fundamentadas em “forças globais da sociedade”, “papéis dados pelas expectativas sociais” ou “má fé” também perdem sentido; não há mais forças sociais ocultas. “Inventar uma força social oculta, um inconsciente, seria um modo certo de reintroduzir o éter do social que tentamos dispensar”, alerta Latour (2005: 47). A substituição de noção de forças sociais por interações breves ou novas associações permite “distinguir no movimento composto da sociedade o que pertence à sua durabilidade e o que pertence à sua substância” e “trazer para o primeiro plano os sentidos práticos de manter os laços no lugar, a engenhosidade constantemente investida em recrutar outros tipos de laços e o custo a ser pago pela extensão de qualquer interação” (Latour, 2005: 66, tradução própria).

Ao diluir as separações, a TAR permite a livre circulação entre extremos antes intocáveis. “É somente aqui, no meio de campo, que podemos observar como o mundo é feito em modos que permanecem livres daquelas escolhas discriminatórias que tão frequentemente minam mesmo as observações mais sofisticadas”, observa Murdoch (1997). As ações emergem do conjunto de competências da rede de atores à medida que as entidades são unidas (Murdoch, 1997). “*Qualquer coisa* que modifique um estado de coisas fazendo uma diferença é um ator – ou, se ainda não tem uma figuração, um actante”, define Latour (2005: 71), com o alerta: “Se um ator não faz diferença, não é um ator” (2005: 130). Em uma revisão sobre os principais conceitos sobre a obra de Latour, Letícia de Luna Freire acrescenta que só podem ser considerados atores “aqueles elementos que produzem efeito na rede, que a modificam e são modificados por ela (...). Porém, não há como anteciparmos

³ Em português, a palavra inglesa *translation* possui um sentido duplo, de translação e de tradução. Para Latour, *translation* tem tanto um significado linguístico, transposição de uma língua para outra, quanto geométrico, transposição de um lugar para outro; assim, “transladar interesses significa, ao mesmo tempo, oferecer novas interpretações desses interesses e canalizar as pessoas para direções diferentes” (Latour, 2000: 194). Law (1999) ressalta que *translation* “implica tensão, visto que traduzir é trair (traductore, tradittore).”

que atores produzirão efeitos na rede, que atores farão diferença, senão acompanhando seus movimentos” (Freire, 2005). Não é por acaso que a palavra ator, essencial nesta abordagem, vem do teatro:

Usar a palavra ‘ator’ significa que nunca é claro quem e o que está agindo quando agimos, uma vez que um ator no palco nunca está sozinho ao atuar. (...) a reação da audiência conta? (...) o que os parceiros estão fazendo? (...) a palavra ator dirige nossa atenção para um deslocamento completo da ação, alertando-nos que não é um assunto coerente, controlado, arredondado e de limites claros. Por definição, ação é *deslocada*. Ação é emprestada, distribuída, sugerida, influenciada, dominada, traída, traduzida (Latour, 2005: 46).⁴

Para a TAR, atores são feitos da rede, “tomam os atributos das entidades nas quais se incluem” (Law, 1999). Um ator torna-se um ator-rede e, conseqüentemente, “o alvo móvel de um vasto conjunto de entidades que o rodeiam (que voam ao redor dele como abelhas em torno de uma abelha rainha)” (Latour, 2005: 46). Um ator-rede é o resultado da substituição de atores de qualquer tamanho por pontos (*sites*) locais e conectados em vez de serem classificados em micro e macro.

A palavra rede pode explicar através de quais veículos, traços, trilhas, tipos de informação o mundo está sendo trazido *para dentro* daqueles lugares e então, depois de ter sido lá transformados, estão sendo bombeados de volta *para fora* de suas estreitas paredes. Isto é porque a ‘rede’ hifenizada não está lá como presença sub-reptícia do Contexto, mas permanece como o que conecta os atores (Latour, 2005: 179-80).

Rede é um conceito, não um objeto físico qualquer com muitos pontos conectados como um telégrafo ou uma rodovia; “é uma expressão para checar quanta energia, movimento e especificidade nossos próprios relatos são capazes de capturar”, “uma ferramenta para ajudar a descrever algo, não o que está sendo descrito”, e designa a “habilidade de cada ator de *fazer* outros atores *fazer* coisas inesperadas” ou ainda “um fio de ações onde cada participante é tratado como um mediador completamente desenvolvido”, “onde todos os atores fazem alguma coisa e não apenas se sentam lá” e podem ser a origem de novos eventos ou translações, em vez de “simplesmente transportar efeitos sem transformá-los” (Latour, 2005: 128-31). Na TAR a noção de rede “remete a

⁴ Preferi aqui usar *translated* como traduzido.

fluxos, circulações e alianças, nas quais os atores envolvidos interferem e sofrem interferências constantes” (Freire, 2006). O conceito de rede apresenta três características relevantes: uma conexão ponto a ponto é estabelecida continuamente e é fisicamente traçável; essa conexão deixa *vazia* a maior parte do que não está conectado; e essa conexão não é feita por si, mas requer esforço (Latour, 2005: 132).

A TAR valoriza a interação, o movimento e, para quem a adotar, permite ampla liberdade de movimento (Latour, 2005: 52). Quem adotar essa abordagem não contará com um manual de procedimentos rígidos a serem seguidos. O que há são recomendações e sugestões esparsas apresentadas pelos idealizadores da TAR em seus estudos. É o caso dos cinco conselhos que Latour, ao longo do *Reassembling the social*, oferece a quem adotar a TAR como instrumento de análise: *viajar lentamente, seguir as conexões, olhar de perto, manter a topografia plana e não pular*.

Viajar lentamente, “em pequenas estradas, a pé, e pagando o preço de qualquer deslocamento de seu próprio bolso”, implica mapear o território com a mesma atenção de um cartógrafo e “examinar em que espaço, em que panorama, por que meios, com que gerente de cena as conexões se fizeram ou não” (Latour, 2005: 190). “Viajar com a TAR”, ele previne, “se mostrará agonizantemente lento”, porque os movimentos serão continuamente interrompidos e deslocados:

No mundo em que a TAR tenta viajar, nenhum deslocamento parece possível sem translações custosas e dolorosas. Sociólogos do social parecem deslizar como anjos, transportando poder e conexões quase imaterialmente, enquanto estudiosos da TAR têm de arrastar-se como uma formiga, carregando equipamentos pesados de modo a gerar mesmo as mais finas conexões (Latour, 2005: 25).

Seguir as conexões remete ao slogan da TAR, *seguir os próprios atores*, “de modo a aprender com eles o que a existência coletiva se tornou na mão deles, que métodos elaboraram para fazê-la funcionar junto, que contas poderiam melhor definir as novas associações que eles foram forçados a estabelecer” (Latour, 2005: 12). “Objeto e sujeito devem existir, mas tudo que é interessante acontece acima e abaixo da corrente principal. Apenas siga o fluxo. Sim, siga os próprios atores, ou melhor, o que os faz agir, especialmente as entidades circulantes” (Latour, 2005: 237). Seijo (2006) reitera: “A TAR estuda o processo de produção dos fatos rastreando a cadeia de atores que os fizeram possíveis”.

Olhar de perto ou miopemente significa desenvolver um olhar aguçado e detalhado, diferentemente dos generalistas que procuram ver tudo. Segundo Latour, os estudiosos da TAR, além de

poderem capturar mais detalhes das situações que analisam, “não só podem fazer perguntas grosseiras e de pouca inteligência, mas podem fazer isso obstinada e coletivamente” (2005: 175). Quem adotar a TAR deve estar preparado para olhar de modo a considerar a durabilidade e a extensão de qualquer interação (Latour, 2005: 72).

Manter a topografia plana implica eliminar as distinções entre o que antes parecia separado, distante ou oposto. Significa substituir “alguma estrutura misteriosa por pontos empiricamente traçáveis e inteiramente visíveis” (Latour, 2005: 179) e fazer as mesmas perguntas para o que antes se apresentava como local ou como global e ver como cada um é gerado (Latour, 2005: 192). Implica *localizar o global e globalizar o local*. “Se o global não tem existência concreta – exceto quando trazido a seus estreitos tubos e em seus muitos cenários – o local também não tem”, afirma Latour, que exemplifica:

Wall Street está conectada com muitos lugares e neste sentido, e somente neste sentido, é ‘maior’, mais poderosa, mais abrangente. Porém, não é mais espaçosa e maior, menos local, menos interativa, um lugar menos-subjetivo que o *shopping center* em Moulins, France, ou as bancas dos mercados barulhentos e malcheirosos em Bouaké, Costa do Marfim. (...) Em todo lugar, cupins cegos estão produzindo dados em série. Apenas permaneça cheirando através de suas galerias, não importa quão longe isto leve você (Latour, 2005: 179).

Por fim, *não pular*, “examinando as interações pessoais diretas e situações concretas em vez de apoiar as explicações no invisível mundo do contexto social” (Latour, 2005: 190-1). Quem pular, no afã de ir mais rápido, poderá perder as ramificações e falhar em traçar a nova paisagem. “Apenas siga as trilhas miopeamente”, sugere Latour.

Se você fincar-se obstinadamente na decisão de produzir uma trilha contínua em vez de uma descontínua, então outra extensão de montanha começa a emergir. É a paisagem que corre através, cruza e desvia dos antigos lugares de ‘interação local’ e de ‘contexto global’. (...) Não é que não existam hierarquia, *ups* e *downs*, *rifts*, *cannyons* profundos, *high spots*. É simplesmente que você precisa ir de um lugar a outro, então você tem de pagar o preço integral da relação, da conexão, do deslocamento e da informação. Nenhum elevador, acelerações ou atalho é permitido (Latour, 2005: 176-7).

Agindo assim, ele afirma, “uma nova relação topográfica torna-se visível entre o ex-micro e o ex-macro”:

O macro não está nem ‘acima’ nem ‘abaixo’ das interações, mas *acrescentado* a elas como *outra* de suas conexões, alimentando-as e sendo alimentadas por elas. Não há outro modo conhecido *de alcançar mudanças na escala social*. Para cada um dos ‘lugares macro’, o mesmo tipo de questões pode ser levantado. A resposta fornecida pelo trabalho de campo trará a atenção de volta a um ponto local e os re-descreverá como conjuntos desarranjados de conexões através dos quais os veículos (carregando tipos de documentos, inscrições e materiais) estão viajando por meio de algum tipo de tubo (Latour, 2005: 177).

Adele Clarke e Theresa Montini, ao analisar a controvérsia em torno do medicamento abortivo RU486, propõem uma visão ampliada da TAR, que chamam de análise de arena: “A análise de arena demonstra claramente que não há apenas ‘dois lados’, mas *N* lados ou múltiplas perspectivas de qualquer tecnologia. (...) delimitar a contestação para dois lados pode ser uma estratégia hegemônica”. Elas assinalam que tanto a TAR quanto a análise de arena são construtivistas, relativistas e focados nas relações entre atores. Em vez de seguir o ator mais poderoso, de acordo com o que Star chamou de “enfoque executivo”, porém, a análise de arena tenta ver “o mundo construído metaforicamente sobre os ombros de todos os atores” e expande o conceito de atores para além de não-humanos:

Os atores a serem analisados na análise de arena são não apenas aqueles individual e coletivamente ‘presentes’, articulados e comprometidos com a ação na arena, mas também aqueles implicados pelas ações naquela arena. Isto é, as ações tomadas na arena terão consequências sobre eles, mesmo sem a presença, organização ou ação efetiva deles (Clarke e Montini, 1993; tradução própria).

Os conflitos em torno do RU486 envolveram o próprio medicamento, como ator não-humano, cientistas, médicos, empresários e outros que o criaram, grupos médicos, feministas e antiaborto. Clarke e Montini examinam também os atores coletivos silenciosos nas controvérsias, como os cientistas das áreas de genética e reprodução humana cujas vozes poderiam ter ajudado a aplacar a controvérsia sobre o aborto nos Estados Unidos. O grupo mais silencioso e invisível eram as mulheres, como atores implicados, por serem consumidoras do medicamento (Clarke e Montini, 1993). De modo análogo, a multiplicidade de atores e vozes marca a trajetória do fármaco P-Mapa,

de cuja construção ou resistência participaram médicos, cientistas, pacientes, voluntários, empresários e representantes de órgãos governamentais.

Em um estudo pioneiro da TAR, Callon (1986) recomenda ao observador examinar com cuidado *como* os atores atuam sem privilegiar pontos de vista nem censurar qualquer interpretação. Ele chama esse princípio metodológico de agnosticismo do observador: não somente o observador é imparcial ao examinar os argumentos científicos e tecnológicos usados pelos protagonistas de uma controvérsia, mas também deve se abster de censurar os atores quando eles falam deles próprios ou do ambiente social. O observador não deve determinar a identidade dos atores implicados em um enredo se essa identidade ainda está sendo negociada.

Outro princípio é o da livre associação: o observador deve abandonar toda distinção *a priori* entre eventos naturais e sociais, rejeitando a hipótese de um limite definido entre eles, já que essas divisões são conflitantes, por ser o resultado, não o ponto de partida da análise. Trata-se, portanto, não de impor uma grade de análise previamente concebida sobre os atores e as situações que vivem, mas de identificar as maneiras pelas quais definem e associam os objetos por meio dos quais constroem e explicam o mundo deles, seja social, seja natural (Callon, 1986).

Callon sugere também o princípio da simetria generalizada: o observador deve estar situado no ponto médio, de onde pode acompanhar, ao mesmo tempo, a atribuição de propriedades não-humanas e de propriedades humanas (Callon, 1986). “Não lhe é permitido usar a realidade exterior para explicar a sociedade, nem tampouco usar os jogos de poder para dar conta daquilo que molda a realidade externa”, alerta Latour.

Também não lhe é permitido alternar entre o realismo natural e o realismo sociológico, usando ‘não apenas’ a natureza, ‘mas também’ a sociedade, a fim de conservar as duas assimetrias iniciais, ao mesmo tempo em que dissimula as fraquezas de uma sob as fraquezas de outra (Latour, 1994: 95).

Crenças e *papers*

Em outro estudo pioneiro, Latour e Steven Woolgar acompanharam uma investigação de um laboratório de pesquisas médicas no Instituto Salk, em La Jolla, Califórnia, Estados Unidos. Em *Vida em Laboratório*, o livro que resultou dessa imersão nos hábitos e nas crenças das equipes do Instituto Salk, eles descreveram rituais, metodologias de trabalho e crenças dos especialistas, abriram a caixa-preta, como chamaram o misterioso mundo da ciência, e questionaram vários pressu-

postos que envolvem o trabalho científico – e com os quais nem sempre os próprios cientistas se sentem à vontade. Na introdução a esse livro, Jonas Salk, o inventor da vacina contra a pólio, cujo laboratório Latour e Woolgar estudaram, disse que o público não temeria os cientistas nem esperaria deles mais do que eles são realmente capazes de fazer se pudesse entender como o conhecimento científico é gerado e verificar que é compreensível e não tem nada de mais extraordinário do que qualquer outra atividade humana (Salk em Latour e Woolgar, 1986: 13).

Latour e Woolgar queriam ajudar o público e os próprios cientistas a se verem de maneira mais clara. No entanto, como eles demonstraram, nem todos os participantes do enredo da produção de conhecimento parecem interessados em observar com mais atenção as regras geralmente tácitas e pouco flexíveis com que convivem. Os cientistas do Salk estranhavam os questionamentos de Latour, disposto a examinar o trabalho deles com o mesmo olhar analítico que havia adotado antes para examinar os hábitos de uma tribo de aborígenes na África. Não entendiam, por exemplo, por que ele *deveria duvidar* dos resultados de um equipamento que identificava proteínas.

Vida em Laboratório mostra que, ao menos para os cientistas que trabalhavam naquele momento no laboratório que eles acompanharam, o principal objetivo do trabalho era produzir artigos científicos (*papers*), vistos pelos autores como um objeto, tal qual um bem manufaturado. Quem integra a comunidade científica valoriza tanto os *papers* porque os *papers* – ao exporem os resultados de experimentos realizados por meio de equipamentos e métodos de trabalho reconhecidos como válidos por especialistas da mesma área – são o principal meio pelo qual os cientistas constroem a autoridade científica (Latour e Woolgar, 1986: 71-2).

Em ciência, a aceitação de um trabalho por publicações científicas estabelece o *status* de seu autor como cientista – de fato, o *status* de cientista pode ser atingido somente por esse caminho – e assegura a ele prestígio e legitimidade na comunidade científica (Hargstrom, 1982: 21-2). Os *papers*, mais do que representar um experimento, representam o valor dos próprios cientistas: quanto maior o impacto de um artigo, mais prestígio e financiamento seu autor receberá. Os *papers* representam a ciência como um processo de produção sujeito a regras específicas e pouco flexíveis que funcionam em um ambiente profissional e altamente institucionalizado, que define o que é relevante e o que não é. A ciência não é uma instituição que permite a livre expressão de ideias e desejos de um indivíduo: os cientistas estão sujeitos ao controle social de um profissionalismo que assegura a continuidade e o respeito da instituição científica (Jactenberg, 1983: 36).

Modelos de difusão e de translação

Depois, em *Ciência em Ação*, enquanto observava com quem e como cientistas e engenheiros falavam, o que desejavam e o que alcançavam enquanto circulavam dentro e fora do laboratório, Latour explorou dois conceitos-chave que expressam formas distintas de produção e circulação de conhecimento: os modelos de difusão e de translação.

O modelo de difusão, linear e unidirecional, separa ciência e técnica de um lado e sociedade de outro; o sucesso ou fracasso de fatos e artefatos depende da aceitação, indiferença ou resistência de grupos sociais. Há uma cisão entre conteúdo e contexto: os cientistas permanecem no laboratório, do lado de dentro, “esquecidos do mundo de fora, o qual pode apenas influenciar suas condições de trabalho e sua velocidade de desenvolvimento”, enquanto do lado de fora estão políticos, investidores, advogados, jornalistas, colegas acadêmicos e usuários do trabalho científico. O conhecimento sobre um desses mundos não ensina nada sobre o outro, porque os personagens e os enredos em que estão envolvidas são totalmente diferentes (Latour, 2000: 258-62).

O modelo de translação implica uma visão mais ampla e participativa de ciência e tecnologia: a ciência não é mais feita apenas por cientistas, nem a tecnologia apenas por tecnólogos, mas sim por eles e por uma multidão de anônimos que lhes dá suporte, dinheiro e condições de trabalho. Agora não existe mais a distinção entre ciência, tecnologia e sociedade, mas apenas “cadeias heterogêneas de associações que, de tempos em tempos, criam pontos de passagem obrigatórios” (Latour, 2000: 233-4). Sob essa abordagem a ciência sai do laboratório e os pesquisadores se tornam a ponta do *iceberg*, já que muito mais pessoas precisam se integrar à pesquisa e trabalhar fora do laboratório – na definição, na negociação, na regulamentação, no ensino, na venda e na propagação dos fatos científicos – para que o trabalho dentro do laboratório possa andar.

As poucas pessoas oficialmente chamadas de cientistas e engenheiros só parecem triunfar quando a maior parte do trabalho de preparação do terreno *já foi feita por outras pessoas*. Prova disso é que, se os outros não estiverem lá, ou se estivessem muito longe, os poucos cientistas e engenheiros passam a ser ainda menos numerosos, tornam-se menos poderosos, menos interessantes e menos importantes. Por isso, em todos os casos, deve-se estudar a presença ou a ausência de um número muito maior de pessoas do que aquelas que estão fazendo ciência no laboratório para se entender *quem* está ali e (...) *o que está fazendo* (Latour, 2000: 285-6).

Neste caso, há uma constante retroalimentação entre o “lado de dentro” e o “lado de fora” do laboratório, de modo que as competências se complementem. “Quanto maior, mais sólida, mais pura a ciência é lá dentro, *maior a distância que outros cientistas precisam percorrer lá fora.* (...) Os cientistas puros são como filhotes indefesos que ficam no ninho enquanto os adultos se ocupam construindo abrigo e trazendo alimento” (Latour, 2000: 258). Um exemplo de Freire (2006): para avançar com a pesquisa de um potencial novo medicamento, um pesquisador precisa obter o apoio de colegas acadêmicos, médicos, jornalistas, diretores de empresas farmacêuticas, enfim, do maior número possível de pessoas, convencendo-os de que se beneficiariam se o ajudassem. Se conseguir, começará a agir por muitos, não mais por apenas um, e poderá crescer e se fortalecer.

“Transladar interesses significa, ao mesmo tempo, oferecer novas interpretações desses interesses e canalizar as pessoas para direções diferentes”, explica Latour (2000: 194). “Implica desvio de rota, invenção de um elo que antes não existia e que de alguma maneira modifica os elementos imbricados”, acrescenta Freire (2006). As cadeias de tradução, por meio das quais os atores modificam e deslocam seus interesses, podem levar a uma solução aparentemente contraditória, quando o cientista “ao mesmo tempo em que procura engajar outras pessoas para que elas acreditem na caixa-preta, comprem-na e disseminem-na no tempo e no espaço, tenta controlá-las para que aquilo que elas adotam e disseminam permaneça mais ou menos inalterado” (Freire, 2006).

As etapas da translação

Enquanto examina os modos pelos quais pesquisadores e pescadores interagem para evitar a extinção e o consequente fim da exploração comercial de um molusco conhecido como vieiras na baía de St. Briec, na França, Callon apresenta os quatro momentos da translação, que caracterizam um processo durante o qual a identidade dos atores, a possibilidade de interação e a margem de manobras são negociadas e delimitadas.

O primeiro é a *problematização*: é quando emergem o desafio a ser enfrentado e os elementos naturais e sociais indispensáveis para o enredo se abrir. Essa etapa revela os movimentos e obstáculos que devem ser reconhecidos e as alianças (ou associações) que devem ser feitas entre os grupos de atores (pesquisadores e pescadores) ou elementos naturais (vieiras). É o momento de reconhecer que cada grupo tem seus próprios interesses, motivações e obstáculos, ainda que possam também ter, com os outros grupos, interesses, dúvidas e obstáculos em comum – são os chamados pontos de passagem obrigatórios.

O segundo momento é o *interessamento*, definido como um conjunto de ações por meio das quais um dos atores (no caso estudado, três pesquisadores) tenta impor seus interesses a outros atores, cuja identidade tenta controlar por meio das estratégias de enfrentamento do problema comum. A identidade dos grupos interessados em participar da resolução do problema se modifica ao longo do processo de interessamento, exceto nos raros casos em que os interesses de todos os envolvidos coincidem perfeitamente. No exemplo de Callon, para evitar que as vieiras desaparecessem após terem sido intensamente exploradas, os pesquisadores disseminaram entre os pescadores franceses uma nova técnica de cultivo, trazida do Japão, que poderia eliminar os predadores na medida em que as vieiras cresceriam sob a água em cestos unidos por um cordão.

O terceiro momento é o de *recrutamento de aliados e de definição de papéis*: começa então um jogo de resultados incertos: os dispositivos de interessamento não levam necessariamente a alianças, e o sucesso nunca é assegurado (Callon, 1996). Akrich *et al.* (2002a) também afirmam que nenhuma inovação está *a priori* destinada ao sucesso ou ao fracasso. Se bem-sucedido, porém, o interessamento levará ao recrutamento. Ou: quanto maior o interesse que uma inovação desperte, mais participantes ou aliados deve atrair, por meio de negociações multilaterais, testes de força e artifícios que permitem a um ou mais grupos serem mais bem sucedidos que outros. Surgem também dificuldades à medida que os grupos se ampliam e se tornam mais heterogêneos e as propostas e negociações avançam. Na baía de St. Brieuc, negociar com as vieiras implicava controlar as correntes marinhas que deveriam trazer nutrientes e evitar os parasitas que contaminavam os experimentos de domesticação de seres antes criados sem tantos cuidados.

O quarto momento da translação refere-se à *mobilização e às dissidências dos atores* em situações que expõem publicamente os representantes (ou oradores) dos grupos. Representando a comunidade científica, os pescadores e as próprias vieiras, os pesquisadores se vêem sozinhos ao apresentar resultados que não são nada bons: não conseguiram se impor aos elementos naturais, já que poucas larvas de vieiras cresceram nos cestos. Os pescadores haviam assumido o papel de espectadores ansiosos já que os pesquisadores não haviam negociado com eles a implantação da nova técnica de cultivo de vieiras; como não havia alternativa à mão para evitar a extinção da principal atividade econômica da região, o consenso havia sido obtido antecipadamente sem qualquer discussão. Ainda que as responsabilidades não tenham sido compartilhadas, correr riscos era inevitável e necessário; não há resistência, já que os interesses de todos os atores podem, aparentemente, ser resolvidos por meio de uma proposta única. É também quando surgem traições, como a das ostras,

que se recusaram a colaborar, e controvérsias, já que os pescadores, decepcionados, após questionarem e rejeitarem os resultados apresentados pelos pesquisadores, veem-se novamente sozinhos e devastam as reservas de vieiras remanescentes.

Essas etapas não só descrevem um processo que combina elementos sociais e naturais, a serem tratados de modo simétrico para que a análise seja precisa e justa. Também mostram como um grupo de poucos elementos – ou mesmo de um só – obtém o direito de expressar e de representar os muitos atores silenciosos que mobilizaram (Callon, 1986). Pasteur agiu do mesmo modo, valendo-se da autoridade científica, para conquistar os criadores de galinhas interessados em combater o antraz, uma doença que dizimava as criações. Diferentemente dos pesquisadores com as vieiras, Pasteur foi bem-sucedido: a vacina que ele desenvolveu contra o antraz funcionou, foi rapidamente aceita e sua eficácia evitou controvérsias (Latour, 1983).

Mediadores e intermediários

O slogan da TAR, *seguir os atores*, pode ser apresentado também como “seguir conexões entre entidades que são completamente diferentes e formam uma cadeia de mediadores, não um fio de intermediários” (Latour, 2005: 108). Urge, pois, apresentar esses dois conceitos. Mediadores fazem outros fazer coisas inesperadas (Latour, 2005: 107); são “atores dotados da capacidade de traduzir aquilo que eles transportam, de redefini-lo, desdobrá-los, e também de traí-lo” (Latour, 1994:78). O que recebem “nunca prediz o que entregarão” porque mediadores “transformam, traduzem, distorcem e modificam o significado do que carregam” (Latour, 2005: 39). São indispensáveis, diferentemente de um intermediário, “que transporta um significado ou uma força sem transformação” (Latour, 2005: 39).

Intermediários nada fazem além de transportar, veicular, deslocar a potência dos dois únicos seres reais, natureza e sociedade. Claro, podem transportar mal, podem ser infiéis ou obtusos. Mas esta falta de fidelidade não lhes dá nenhuma importância própria, uma vez que é ela quem prova, pelo contrário, seu estado de intermediário. Eles não possuem competência original. Na pior das hipóteses, são bestas ou escravos, e na melhor, servidores leais (Latour, 2005: 39).

A TAR reconhece também os porta-vozes dos interesses de grupos específicos, enquanto esses grupos consentirem. Porta-vozes dão forma a projetos científicos, transmitindo, mais do que alterando, as mensagens, por essa razão situando-se como um tipo de intermediários. É o caso de

Thomas Edison, que representou os moradores dos Estados Unidos que desejavam passar do gás para a eletricidade (Akrich *et al.*, 2002a), mas era mais do que um simples porta-voz. Ambicioso a ponto de querer transformar o país, enfrentando a oposição de empresas, organizadores e consumidores, ele era também organizador, empreendedor, estrategista, pesquisador e relações públicas que soube expor seus planos a jornalistas e reunir físicos, matemáticos, químicos e advogados em um centro de pesquisa. “Se há nisso qualquer genialidade, é a habilidade de passar de um papel a outro com tranquilidade”, acentuam Akrich *et al.* (2002b). Ele começou pelo fim, anunciando o que queria fazer e preparando os consumidores, enquanto os testava. Ao inventar um filamento de alta resistência, que consumia pouca eletricidade, Edison e sua equipe enfraqueceram a posição das empresas que tinham o monopólio do fornecimento de gás. Ao analisar o trabalho de Edison, Akrich *et al.* (2002b) concluem:

O destino de uma inovação, seu conteúdo e suas chances de sucesso residem inteiramente na escolha dos representantes ou porta-vozes que vão interagir e negociar para dar forma a um projeto e transformá-lo até que o mercado seja construído. (...) Dúvida, confiança, gratidão e admiração ou, ao contrário, suspeita, confrontação e mesmo ódio estão no coração da inovação. Esses sentimentos não interferem com o trabalho do engenheiro ou pesquisador; são o interior e os elementos fundamentais de seu trabalho (tradução própria).

O trabalho científico ou tecnológico não avançará, porém, sem um gerenciador. Susan Leigh Star e James Griesemer (1989) examinam o papel do gerenciador do trabalho científico enquanto descrevem a formação do Museu de Zoologia de Vertebrados da Universidade de Berkeley, nos Estados Unidos: como gerenciadores, os primeiros diretores do museu eram essenciais para unir os interesses de cientistas amadores e profissionais, patrocinadores e administradores e para resolver problemas práticos ligados à administração de custos, de pessoal e de material para pesquisa.

Nesse trabalho Star e Griesemer propõem o que chamam de abordagem ecológica: tanto cientistas quanto outros atores contribuem na tradução da ciência, na negociação, no debate e na simplificação dos resultados. A criação de conhecimento dependerá da comunicação e de achados capazes de motivar o grupo de atores, que podem se unir por meio de um número indefinido de modos, criando seus próprios caminhos e provocando rotas distintas e desfechos inusitados, a partir de seus próprios interesses ou preocupações.

Cientistas amadores e profissionais

A formação do museu de zoologia em Berkeley e o percurso do P-Mapa aproximam cientistas amadores e cientistas profissionais. Por essa razão, convém examinar a relação entre esses dois grupos com atenção. Cientistas amadores não vivem do que estudam, diferentemente dos cientistas profissionais, porque têm outra atividade que lhes proporciona o sustento financeiro. Podem agir e interpretar a realidade com mais flexibilidade e autonomia que os cientistas profissionais, podem sair de uma discussão quando desejarem e dificilmente aceitarão as afirmações dos cientistas profissionais como uma caixa-preta indevassável. Cientistas amadores podem ser indispensáveis se trouxerem materiais e fatos novos, mas correm o risco de se tornarem inconvenientes se insistirem em participar dos debates ou em redirecionar as verdades científicas (Latour, 2000: 241).

Cientistas amadores, tanto quanto os profissionais, podem fazer contribuições científicas relevantes e estabelecer novos rumos para a pesquisa científica. Charles Darwin e Alfred Wallace, os autores da Teoria da Evolução dos Seres Vivos, faziam seus estudos desvinculados das ainda raras universidades, embora fossem membros da Royal Society of London (Ferris, 1990: 184-91). Benjamin Franklin e Michael Faraday eram em larga medida autodidatas; James Maxwell fez muito do trabalho dele na própria casa e Albert Einstein elaborou a Teoria da Relatividade quando ainda trabalhava em um escritório de patentes em Berna, na Suíça. Mesmo sem formação teórica adequada, cientistas amadores podem conquistar espaços próprios e reconhecimento público, como um astrônomo amador dos Estados Unidos que escreveu à revista *Nature* descrevendo um erro em um satélite da Nasa, a agência espacial norte-americana; a revista publicou a carta e ele se tornou consultor da Nasa (Dance, 2008).

Cientistas amadores, tanto quanto os profissionais, têm de lutar para conquistar reconhecimento. James Harrison, um relojoeiro de pouco estudo formal do interior da Inglaterra, construiu um relógio que resolveu um dos grandes desafios científicos do século 18, a determinação da longitude, mas teve de insistir durante anos para receber ao menos uma parte do prêmio de £20 mil prometido a quem descobrisse como evitar as sucessivas perdas de embarcações que perdiam o controle por falta de informações e colidiam com rochedos do litoral (Sobel, 2007). O médico ortopedista Herculano Alvarenga estudou paleontologia durante 30 anos até se tornar respeitado por especialistas profissionais em aves fósseis e abrir o Museu de História Natural de Taubaté para expor o material que havia acumulado (Pivetta, 2003a). Alvarenga escreveu sozinho um livro sobre tucanos,

além de assinar artigos científicos com paleontólogos profissionais (Alvarenga, 2004; Maurício *et al.*, 2008).

Cientistas amadores e cientistas profissionais podem momentaneamente ter interesses comuns a ponto de colaborarem. O astrofísico e professor da Universidade de São Paulo (USP) Augusto Damineli contou com a ajuda de dois astrônomos amadores, o engenheiro químico Tasso Napoleão e o físico Rogério Marcon, técnico em óptica na Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), para acompanhar a intensa perda de luminosidade da estrela Eta Carinae em 2003 (Fioravanti, 2003). Em 2009, como representante no Brasil do Ano Internacional de Astronomia, Damineli surpreendeu-se ao encontrar 150 grupos amadores de astronomia no país, muito além dos 30 ou 40 esperados. Saindo do anonimato, os amadores explicavam por que o Brasil era o segundo país em atividades programadas para o Ano Internacional de Astronomia: em primeiro estavam os Estados Unidos com 400, em segundo o Brasil com 180 e em terceiro a Nova Zelândia com 67 (Damineli, 2009).

Trabalhos científicos conjuntos entre cientistas profissionais e amadores, porém, são raros. Em 2003, três antropólogos da Universidade da Flórida, Estados Unidos, dois do Museu Nacional do Rio de Janeiro e dois índios kuikuro assinaram um estudo publicado na revista *Science* sobre assentamentos com milhares de pessoas que ocuparam a região central do Brasil antes da chegada dos europeus (Heckenberger *et al.*, 2003; Pivetta, 2003b). Em 2008, também na *Science*, astrônomos profissionais e amadores de 11 países descreveram um sistema solar semelhante ao nosso, com planetas orbitando uma estrela a 5.000 anos-luz de distância (Gaudi *et al.*, 2008).

Cientistas amadores e profissionais podem se aproximar por meio de dois artifícios, descritos por Star e Griesemer (1989). O primeiro é o fluxo de objetos e de conceitos através da rede de participantes e de mundos sociais distintos. O segundo é o que eles chamam de objetos limítrofes ou objetos de fronteira, que habitam muitos mundos sociais interconectados e satisfazem as exigências de cada um deles; são fracamente estruturados no uso coletivo, mas fortemente estruturados no uso individual; têm diferentes significados para mundos sociais diferentes, mas apresentam uma estrutura comum o bastante para serem reconhecidos e adotados por mais de um mundo, tornando-se assim um meio de translação de interesses; são ao mesmo tempo concretos e abstratos, gerais e específicos, convencionais e peculiares.

Objetos limítrofes são objetos marginais, que bordejam mais de um mundo e agem como pontes entre interesses distintos. Podem ser úteis para elucidar ligações, conflitos e apropriações:

quanto maior o número de significados possíveis de um objeto para diferentes grupos sociais, maior o interesse que esse objeto possa despertar (inversamente, menor significado coletivo amplia o risco de alianças mal-sucedidas); quanto maior seu valor para um ou outro grupo, maior o risco de apropriação por um ou outro grupo, em detrimento de outro. Assim, um animal identificado pela primeira vez não terá o mesmo significado para um cientista amador e um profissional, as vieiras na baía de St. Briec eram um meio de vida para os pescadores e um objeto de interesse científico para os pesquisadores; o antraz era um inimigo mortal para os criadores de galinhas, enquanto para Pasteur era mais um trabalho, além de uma oportunidade de projeção científica.

Resistências

Mesmo sem formação teórica formal, cientistas amadores entendem muito de algo: são especialistas, com maior ou menor interação com os cientistas profissionais, a quem podem apenas entregar o que coletaram, saindo de cena em seguida, sem participar com comentários e teorias próprias que possam atrapalhar o trabalho científico, ou apresentar novos rumos de trabalho, insistindo em participar. Embora a Teoria Ator-Rede recuse tipologias e separações, uma breve análise das categorias gerais de especialistas, com base em Collins e Evan (2002), ajudará a entender as relações entre cientistas amadores e profissionais e, mais adiante, as alianças e conflitos que marcam a trajetória do fármaco P-Mapa.

Cientistas profissionais, por serem reconhecidos socialmente como representantes da ciência, parecem ver os amadores preferencialmente como o que Collins e Evans chamam de *especialistas contribuintes*, portadores de um conhecimento especializado relevante a ponto de contribuir para o avanço de áreas específicas da ciência. A escassez de publicações conjuntas e o espanto com a quantidade de grupos amadores de astronomia no Brasil sugerem que os amadores raramente são vistos como *especialistas interativos*, dotados de conhecimento o bastante para dialogar simetricamente e interagir proveitosamente com outros especialistas na análise de um problema. Collins e Evans apresentam um terceiro tipo, os *especialistas de referência*, que, apenas com o conhecimento interativo, descobrem quem pode contribuir para a resolução de um problema e, se reconhecidos, tornam-se gerentes ou líderes de grandes projetos científicos; são os mais aptos a escolherem os rumos a seguir, para promoverem o diálogo entre grupos antes distantes e para fazerem a translação de conhecimento.

Mesmo como especialistas, os amadores podem custar a ser – ou nunca ser – reconhecidos, principalmente quando o que fizeram questiona tácita ou abertamente ideias preestabelecidas sobre *qual* ciência produzir ou *quem* a deve produzir. No século 19, cientistas amadores de terras distantes como a Austrália descobriam espécies exóticas de animais e plantas, que eram reconhecidas somente depois de avaliadas por cientistas profissionais ingleses, que representavam as instituições acadêmicas da metrópole (Basalla, 1967). Por causa da legitimidade social e da autoridade científica, que lhes confere maior poder de argumentação, os cientistas profissionais tendem a predominar nas situações que envolvem também cientistas amadores. A construção do museu de Berkeley implicou a contratação de profissionais, incluindo cientistas profissionais, que predominaram como produtores de conhecimento, e o afastamento gradativo dos amadores, antes indispensáveis, principalmente na coleta de material; mais tarde o museu tornou-se essencialmente de pesquisa, fechado ao público.

Cientistas amadores podem ser mais facilmente reconhecidos quanto mais se aproximarem, em muitos sentidos, dos cientistas profissionais. O fato de Darwin ser aristocrata e frequentar os círculos intelectuais londrinos, tal qual os cientistas profissionais, em parte explica por que ele normalmente aparece como autor único da Teoria da Seleção Natural, enquanto Wallace pertencia às classes populares e preferia percorrer as selvas tropicais a comparecer aos jantares formais com os intelectuais da então capital do mundo. Mesmo assim, Darwin trabalhou em silêncio durante 15 anos no *Origem das Espécies* porque temia os protestos da conservadora sociedade inglesa que de fato brotaram, como ele havia imaginado, em 1855, quando o livro saiu (Ferris, 1990: 184).

Vencer resistências dos cientistas profissionais e das instituições formais de pesquisa é difícil e demorado. Técnicas de preservação do solo conhecidas como cultivo mínimo, desenvolvidas e disseminadas por fazendeiros da região Sul do Brasil a partir de 1972, já eram adotadas em mais de 10 milhões de hectares em 1997, quando a Embrapa as validou como procedimento agrícola (Ekboir, 2003). Em 2005, um produtor de cacau do interior da Bahia, Edvaldo Sampaio, apresentou os resultados as medidas agronômicas que havia adotado para deter a vassoura-de-bruxa, doença que devastava as plantações de cacau do estado da Bahia, o principal produtor brasileiro. Mesmo com o respaldo de um grupo de pesquisa da Unicamp, os relatos de Edvaldo Sampaio geraram desconfiança entre outros produtores de cacau. Sua abordagem foi severamente criticada por cientistas profissionais e por outros fazendeiros por não ter sido cientificamente controlada e por supostamente apresentar custos elevados. Um grupo do Centro de Pesquisas (Cepec)

da Comissão Executiva do Plano da Lavoura Cacaueira (Ceplac), instituto federal que havia antes tentado sem sucesso conter essa doença, mostrou interesse em testar, de modo controlado e comparado, as medidas adotadas pelo produtor; os estudos, que deveriam durar um ano, não avançaram e dois anos depois ainda não haviam sido concluídos (Fioravanti, 2006; Sampaio, 2008).

Conexões com abordagens pré-estabelecidas explicam também como e por que o cólera emergiu, espalhou-se e matou centenas de pessoas em Londres em 1854. Quase todos acreditavam na teoria do miasma, que atribuía a propagação de doenças como o cólera ao ar fétido da capital inglesa. Johnson indaga:

Por que a teoria do miasma era tão persuasiva? Por que tantas mentes brilhantes a ela se apegaram, a despeito das numerosas evidências de sua provável falsidade? Essa discussão nos remete a uma espécie de imagem espelhada da história intelectual: não a história dos momentos de ruptura ou de iluminação, mas a história dos rumores e pistas falsas, a história dos equívocos. Sempre que pessoas perspicazes se apegam a uma ideia grotescamente equivocada, apesar de substanciais evidências contrárias, algo de interesse está em jogo. No caso do miasma, o interesse envolve uma convergência de múltiplas forças, agrupadas com o intuito de amparar uma teoria que deveria ter se extinguido décadas antes. Algumas dessas forças eram ideológicas por natureza, relacionadas a preconceitos e convenções sociais. Algumas giravam em torno de limitações conceituais, falhas de concepção e análise (Johnson, 2008: 122-3).

O médico John Snow e o padre Henry Whitehead preferiram acreditar que a causa do cólera era a água contaminada, não o ar. Primeiro em separado e depois em conjunto, seguiram os doentes, mapearam a propagação da epidemia, colecionaram evidências e formularam suas próprias hipóteses. Como não participavam das esferas acadêmicas ou políticas, no início ninguém em Londres queria ouvir o que tinham a dizer. O médico e o padre conseguiram ser ouvidos somente quando seus argumentos se tornaram irrefutáveis, embora a canalização de esgotos, essencial para evitar a disseminação de doenças, só começasse muitos anos depois.

Esses episódios indicam que a resistência a propostas de ação protagonizadas por quem não participa dos grupos habituais de produção de conhecimento pode ser maior quanto maiores as possibilidades de mudança trazidas pelas novas abordagens, quanto maior a distância dos amadores dos profissionais e quanto maior o risco de novos personagens emergirem como produtores de conhecimento. Tanto o produtor de cacau na Bahia quanto o médico e o padre em Londres, ao mos-

trarem o que faziam e pensavam, questionavam as instituições formais de pesquisa ou do governo que não haviam agido de modo eficiente para resolver os problemas para os quais eles ofereciam soluções.

Mesmo agindo de modo isolado, o produtor de cacau, o médico e o padre representavam uma faixa da população que não integrava as instâncias habituais de governo ou de pesquisa científica: eram a sociedade civil.⁵ Atualmente a sociedade civil encontra uma representação mais intensa não por meio de indivíduos isolados, mas por meio de grupos sem fins lucrativos – comunidades, organizações não-governamentais (ONGs), sindicatos, fundações, associações profissionais, grupos religiosos ou organizações de povos indígenas – que expressam interesses específicos, voltados às comunidades a que servem (Bhan *et al.*, 2007). As organizações da sociedade civil estão em expansão – o número de ONGs internacionais passou de 6.000 em 1990 para 26.000 em 1999 –, tornaram-se fundamentais para gerenciar problemas mundiais de saúde pública, como AIDS, tuberculose e malária, e se tornaram alvo preferencial dos financiamentos de instituições internacionais para as quais governos locais soam como corruptos ou ineficientes (Doyle e Patel, 2008).

Inversamente, a resistência pode ser menor quando os homens da ciência desvinculados das instituições formais de pesquisa preparam o mundo para receber as inovações em que trabalham e quanto mais o descobridor ou inventor represente as mesmas classes sociais e os interesses dos produtores tradicionais de conhecimento científico. Ao instalar-se em Paris, Alberto Santos-Dumont tratou de aproveitar as oportunidades para se tornar conhecido, inscrevendo-se nos concursos de balões e dirigíveis e convidando autoridades políticas, amigos e jornalistas para visitarem o hangar em que construía seus objetos voadores (Barros, 2003: 64). Consciente de que ele próprio era notícia, tirou proveito até mesmo dos fracassos, como quando colidiu com um de seus aparelhos voadores na parede de um hotel de Paris; o acidente ganhou as páginas dos jornais, que celebraram o fato de o inventor brasileiro não ter se ferido (Barros, 2003: 48).

⁵ O conceito de sociedade civil apresentou vários significados sucessivos no pensamento político ao longo dos últimos séculos (Bobbio *et al.*, 1206). Neste trabalho adotarei a definição do cientista político italiano Antonio Gramsci (1891-1937), para quem sociedade civil era o “conjunto de organismos vulgarmente denominados privados” em oposição à “sociedade política ou Estado, que correspondem à função de hegemonia que o grupo dominante exerce em toda a sociedade” (Bobbio *et al.*, 1209). Na linguagem atual, o conceito pressupõe a contraposição entre sociedade civil e Estado; sociedade civil torna-se então “a esfera das relações entre indivíduos, entre grupos, entre classes sociais, que se desenvolvem à margem das relações de poder que caracterizam as instituições estatais. Em outras palavras, a Sociedade Civil é representada como o terreno dos conflitos econômicos, ideológicos, sociais e religiosos que o Estado tem a seu cargo resolver, intervindo como mediador ou suprimindo-os; como a base da qual partem as solicitações às quais o sistema político está chamado a responder; como o campo das várias formas de mobilização, de associação e de organização das forças sociais que impõem à conquista do poder político” (Bobbio *et al.*, 1210).

Tão importante quanto a inovação é quem a faz e quanto ela pode alterar os modos habituais de pensar e agir: quanto mais as novidades contrariarem interesses, mais tardiamente serão aceitas. A Teoria da Seleção Natural custou a ser aceita porque representava outra forma de ver a origem do homem; as propostas de Edvaldo Sampaio, outra forma, mais trabalhosa, de lidar com os cacaueiros e outros papéis, mais pró-ativos, para os proprietários rurais; a associação entre água contaminada e o cólera, a displicência do poder público e a necessidade de investimentos urgentes em infra-estrutura, como se a competição tácita entre representantes da sociedade civil, os cientistas amadores, e os representantes das instituições formais de pesquisa, os cientistas profissionais, só pudesse ser vencida por quem tenha o poder socialmente legitimado. Já os balões e aviões de Santos-Dumont eram perfeitos para representar a modernidade e os anseios tecnológicos da elite social e econômica do início do século 20.

Este capítulo apresentou os conceitos e as abordagens metodológicas sugeridos pelos idealizadores da TAR e ampliados por outros autores, que serviram como referencial teórico para acompanhar uma inovação – a do medicamento P-Mapa – em processo. Essa base conceitual me ajudou efetivamente a identificar os atores a serem seguidos, suas motivações, perspectivas, e estratégias para conquistar aliados, evitando tomar partido de qualquer lado. Esses conceitos guiaram minha observação e coleta de informações sobre uma multiplicidade de decisões de atores heterogêneos, regidos por seus próprios interesses e visões, ao longo de muitos anos. A observação consistiu da leitura de documentos, conversas informais e entrevistas formais com todos esses atores, como descrito no Anexo Metodológico. O resultado deste processo é o relato da construção do P-Mapa, que se inicia no próximo capítulo.

Capítulo 2

Um cientista em Birigui

A narrativa sobre o desenvolvimento do P-Mapa pode ser dividida em três partes. Na primeira, relatada neste capítulo, o médico Odilon da Silva Nunes trabalhou na formulação de uma hipótese de trabalho, na seleção de microrganismos, no desenvolvimento de métodos de produção e nos primeiros testes em animais de um composto químico com o qual pudesse combater câncer. Esta parte do relato começa com a criação da cidade de Birigui em 1911, percorre o curso de medicina na Universidade Federal do Paraná (UFPR) em Curitiba, onde Dr. Nunes iniciou em 1948 os testes formais do composto em animais, e retorna a Birigui, onde correm outros testes, encerrando-se em 1984.

Na trilha do trem

O composto químico hoje definido como agregado polimérico de fosfolinoleato-palmitoleato de magnésio e amônio proteico foi criado pelo Dr. Odilon da Silva Nunes, que desde criança dizia que seria médico e criaria um remédio para tratar as pessoas. Filho de imigrantes europeus – o pai, Acácio Nunes, saíra de Portugal com 21 anos; a mãe, Leocádia Gonzáles da Silva Nunes, havia deixado a Espanha com um ano de idade –, Dr. Nunes nasceu em 1922 na cidade de Birigui, noroeste do estado de São Paulo.

Como o trabalho de seguir os atores pode ser comparado ao do cartógrafo (Latour, 2005: 23-25), é irresistível, e talvez útil, localizar geograficamente Birigui, cidade que nasceu de uma notícia de jornal e, como outras do noroeste paulista, cresceu em torno da Estrada de Ferro Noroeste do Brasil (Figura 2.1).

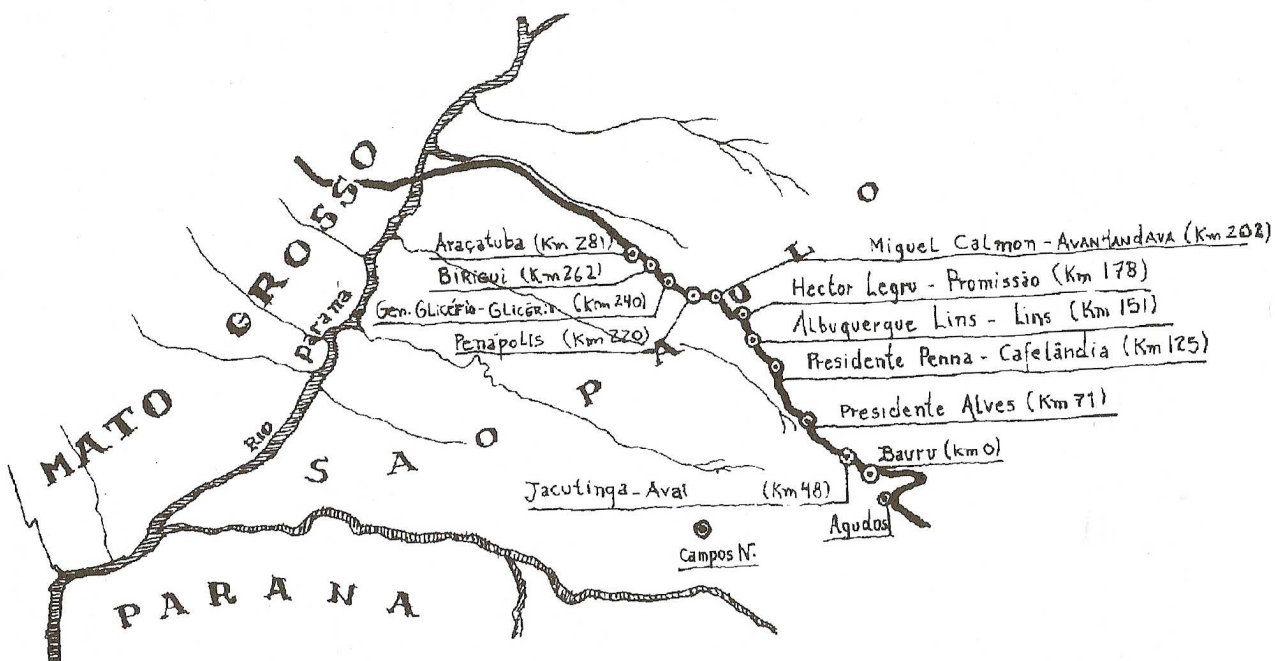


Figura 2.1 – Povoados criados com a Noroeste a partir de Bauru (km 0); Birigui encontra-se à esquerda, abaixo de Araçatuba (desenho de André Stevaux in Ghirardello, 2002: 15)

Dr. Nunes pertencia a uma das famílias fundadoras de Birigui. Um de seus tios era Nicolau da Silva Nunes, nascido em 1880, como os outros irmãos, em Freguesia de Mouramorta, Trás-os-Montes, Portugal. Depois de ter vivido no Rio de Janeiro, Minas Gerais e Bahia, Nicolau Nunes morava com a família na cidade de Salles Oliveira, no interior paulista, mas a cidade lhe parecia estagnada – e a família crescia: já tinha quatro filhos (Cunha, 1997: 29). Em busca de alternativas, encontrou uma notícia publicada em maio de 1911 no jornal *O Estado de São Paulo*⁶, assinada pelo almirante José Carlos de Carvalho, prevendo um futuro promissor para a região de Araçatuba e Penápolis, aonde em breve chegaria a Estrada de Ferro Noroeste do Brasil (Brunca, 2007). Percorreu a região e em Penápolis conheceu Manoel Bento da Cruz, comerciante que já tinha terras por lá e acabaria por acumular 30.000 alqueires na região. Nunes percorreu as terras próximas e resolveu comprar 400 alqueires próximos à futura estação ferroviária de Birigui (em São Paulo 1 alqueire corresponde a 24.200 metros quadrados).

O próprio Nicolau da Silva Nunes relata:

⁶ Notícia não localizada. Visitei o Arquivo Público do Estado de São Paulo, percorri os microfilmes das edições do *Estado de São Paulo* de 1911, mas não encontrei essa nota.

Após verificar o mapa das terras resolvi dar o sinal da compra e o Cruz nos passou o recibo. Eram 8 horas da noite.

Despedimo-nos do Cruz, subi até onde se achava o cinema [de Penápolis], com Francisco Figueira e lhe disse: ‘Você vê, esta terra (Penápolis) já tem umas cinquenta casas, é estação e distrito de paz, pois Birigui será muito maior e terá mais vida no futuro. Birigui será uma bela cidade!’

Figueira respondeu: ‘Será? É muito sertão!’ Ele achava uma temeridade o que eu estava dizendo.

‘Veremos’, respondi (Cunha, 1997: 79).

Nunes voltou a Salles Oliveira e convenceu 17 outros imigrantes portugueses a se mudarem para aqueles confins ainda tomados pela mata fechada e pelos índios coroados (Ghirardello, 2002: 99; Biblioteca IBGE, 2008).⁷

Conta-se que ao mostrar as terras de Birigui aos primeiros candidatos o Sr. Nicolau da Silva Nunes tinha a precaução de mandar um homem à frente para apagar o rastro dos índios, tendo também ele de passar a residir na sua propriedade para que os pioneiros, nas imediações, as adquirissem (Ramos e Martins, 1961: 43).

Nicolau Nunes fundou o povoado de Birigui em 7 de dezembro de 1911, mantendo o nome com que os trabalhadores da ferrovia chamavam o lugar (birigui é o nome popular do mosquito-palha, transmissor do protozoário causador da leishmaniose). Com Nicolau da Silva Nunes vieram mais três homens, Francisco Galindo de Castro, Francisco Martins Archila ou Francisco Romero e José Ignácio, “o único camarada que pudemos convencer a nos acompanhar, desligando os vagões na chave [bifurcação da ferrovia]”, relata o próprio Nicolau da Silva Nunes:

Chegamos na Chave às 5 horas da tarde e já havia uma locomotiva com uma gôndola no desvio.

Veio ao nosso encontro o feitor da turma de conserva que era composta de 20 homens: portugueses – 18, francês – 1, brasileiro – 1.

Não era possível permanecer uma turma fixa em Birigui, pois os índios já tinham eliminado dois serradores, atacado as turmas volantes e enforcado outra pessoa num poste de telégrafo (...). Quando o trem parou e fez a manobra, deixando os vagões na Chave, os trabalhadores exclamaram: “Oh raios! Os homens vieram”. O feitor, após nos cumprimentar, ordenou: “camaradas, abaixo com a espelunca”,

⁷ Uma imagem do monumento de Nicolau da Silva Nunes em frente ao Paço Municipal pode ser vista em <img119. image-shack.us/img119/1222/dsc018049cf.jpg>. Acesso em: 21 de julho de 2008.

termo que designava nossa mudança. Notei a tristeza em seus semblantes pois eles pensavam voltar para Araçatuba nesta mesma tarde (Cunha, 1997: 81).

A Noroeste, interessada na colonização da região e na proteção de suas próprias instalações, cederá dois vagões de carga para os colonizadores viverem e se protegerem dos índios e dos mosquitos até construírem suas casas (Figura 2.2). “Os dois vagões de carga foram para eles fortalezas inexpugnáveis”, descreve Nair Mattos da Cunha, esposa de um dos netos de Nicolau. “Sentiam-se fortes, unidos e protegidos pelo grupo” (Cunha, 1997: 57).

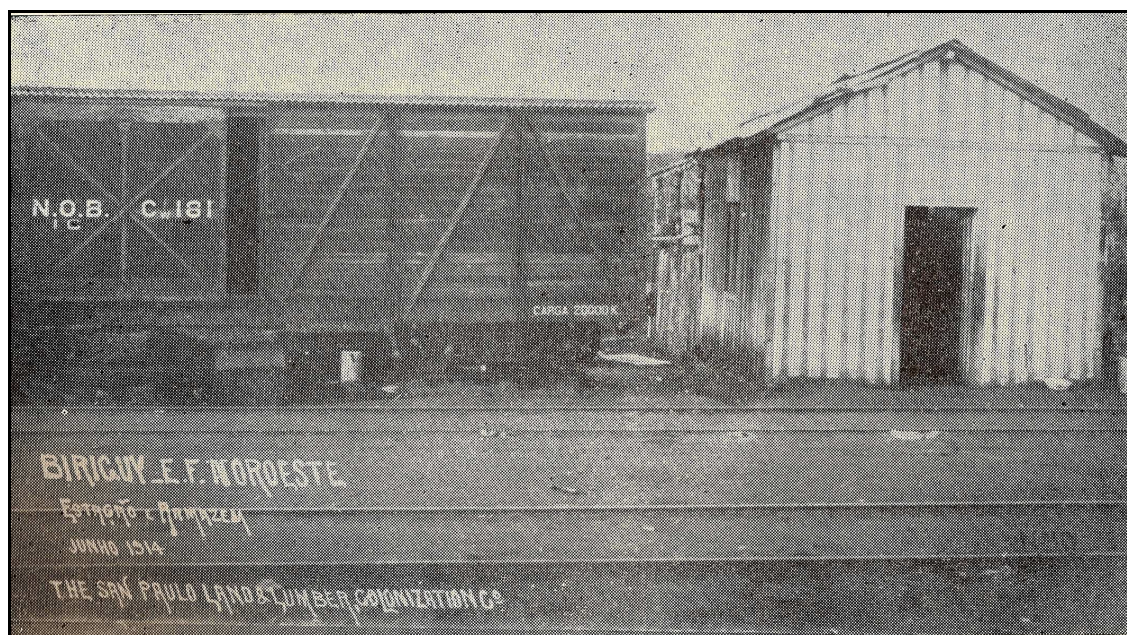


Figura 2.2 – Os dois vagões em que os colonizadores moraram e o armazém da chave de Birigui (Ramos e Martins, 1961: 93)

A primeira mulher chegaria a Birigui só depois do Natal: Antonia Real Dias, esposa de Francisco Galindo de Castro, sorteado para passar o Natal com a família em Salles Oliveira, enquanto os outros permaneciam na chave de Birigui; com ela vieram outros colonizadores que expandiram o núcleo inicial (Cunha, 1997: 32). Um dos irmãos de Nicolau, Acácio, chegaria depois. Em Salles Oliveira, Nicolau e Acácio eram sócios da firma “Nicolau da Silva Nunes – Armazém de Seccos e Molhados”, que abastecia as fazendas de café (Cunha, 1997: 28). No início estavam bastante isolados:

... a imponente locomotiva de vertiginosa velocidade de 30 quilômetros por hora parava na Chave, três vezes por semana. (...) O horário de trens era elástico, tanto para as partidas como para as chegadas. O chefe de trem sempre prudente, quando embarcavam passageiros, repetia a mesma pergunta: “Vocês estão bem armados? Se quiserem, podem ir às suas casas buscar suas armas. Eu espero.” Não havia, porém, necessidade dessa recomendação, todos andavam sempre bem munidos (Cunha, 1997: 30).

Os colonizadores de Birigui se preocupavam com a educação dos filhos. Organizaram-se e trabalharam para “subvencionar as primeiras escolas, feitas de barracão de tábuas, sem instalações sanitárias, de chão batido e carteiras de caixote”. A Câmara Municipal de Penápolis, à qual o então povoado de Birigui era ligado, criou o ensino municipal em Birigui por meio de um decreto municipal assinado em 12 de setembro de 1914. No dia 25 de novembro de 1915, 38 meninos compareceram ao exame de ingresso na Escola Municipal Masculina da Vila de Birigui. No dia seguinte, 31 meninas prestaram o exame para a Escola Feminina. Os examinadores e mais tarde os professores eram homens e mulheres da própria comunidade que às vezes ensinavam as crianças nas próprias casas (Cunha, 1997: 48-51).

Do primeiro ao fim do segundo ano escolar, os alunos escreviam nas pedras (ardósias) com lápis também de pedra, apagando os exercícios com pequeno pedaço de pano úmido. No início do terceiro ano e último, começavam a escrever a lápis em seus cadernos e, no fim do curso, a tinta (Ramos e Martins, 1961: 145-6).

Em 1912 havia 30 ou 40 casas de pau-a-pique, em 1914 eram já 200, com uma população de cerca de 1.000 pessoas (Ramos e Martins, 1961: 51). Em 1915, quatro anos depois da fundação de Birigui, a estação ainda não havia sido construída. Os colonizadores protestavam na Câmara Municipal de Penápolis, sob a liderança de Nicolau da Silva Nunes e dos diretores da Companhia de Terra, Madeiras e Colonização, a empresa que Manoel Bento havia criado em 1912 com Presciliano Pinto de Oliveira, o inglês James Mellor e o escocês Robert Clarck para promover o povoamento da região. Em junho de 1916 o governo autorizou a construção da estação, mas no quilômetro 262 da ferrovia, contrariando os interesses dos moradores, que protestaram, porque a queriam no quilômetro 261. O prefeito de Penápolis inaugurou a estação ferroviária de Birigui em 19 de abril de 1919 – no quilômetro 261 (Ramos e Martins, 1961: 107).

No início de 1920, Bento da Cruz já tinha parcelado quase 40 mil alqueires, vendidos a 2.032 compradores brasileiros, portugueses, italianos, espanhóis e japoneses (Ramos e Martins, 1961: 59). O preço da terra subia rapidamente em Birigui: o alqueire vendido a 100\$000 (cem mil réis) em 1913 custaria 2:000\$000 (dois contos de réis) no final de 1920, após a constituição da empresa colonizadora e da pacificação indígena; uma valorização de 80 vezes (Ghirardello, 2002: 110).

Intensificaram-se a ocupação, a derrubada das matas – inicialmente para agricultura de subsistência e depois para cultivo de café – e a pacificação, eufemismo para extermínio, das populações indígenas que viviam na região e eram vistas como obstáculo à ocupação das terras; os modos como lidavam com a vegetação natural não importava. “Apenas o conhecimento europeu era válido, não só aos olhos dos europeus autoconfiantes, mas também aos dos cientistas brasileiros ainda psiquicamente colonizados, empenhados em obter um apoio sólido no seio das classes privilegiadas do império” (Dean, 1995: 241-2).

Birigui ganhou o *status* de município em 1922, como resultado das articulações políticas de Manoel Bento da Cruz, que havia se tornado prefeito de Bauru, o centro regional mais próximo, e da pressão de lideranças locais, entre elas Nicolau da Silva Nunes (Ramos e Martins, 1961: 116-22). A cafeicultura avançava rapidamente, aproveitando a fertilidade da terra que antes abrigava a floresta, e alguns anos depois Birigui seria um dos principais centros produtores do estado de São Paulo. Fazendas como a Silves, de Nicolau da Silva Nunes, com 700 mil pés de café, gerariam o capital que duas décadas depois ajudariam a transformar a cidade em um pólo de produção de calçados infantis (a primeira das 246 fábricas de calçados começou a funcionar em 1947) (Sinbi, 2008).

O menino e os fungos

“Naquela época Birigui era uma aldeia”, conta Odilon da Silva Nunes (1993), que nasceu em 5 de maio de 1922 e cresceu ouvindo essas histórias de homens que agiam por contra própria e perseguiam objetivos próprios sem se abater diante dos obstáculos. O relato a seguir apóia-se principalmente em uma longa entrevista que Dr. Nunes me concedeu em 9 e 10 de abril de 1993 em Birigui, complementada por depoimentos de pessoas que o conheceram e alguns documentos. As poucas anotações das experiências de Dr. Nunes se perderam.

Odilon da Silva Nunes logo se revelou um menino inquieto, perguntador, ávido por aprender a ponto de ter aprendido a ler e a escrever em casa, com uma irmã mais velha. O que aprendia na

escola não era o bastante para saciar sua curiosidade. Havia se tornado um leitor voraz que, aos 70 anos de idade, ainda se lembrava de quando tinha nove anos e ganhou os quase 20 volumes da coleção *Tesouro da Juventude*, uma enciclopédia de assuntos gerais. “Eu li tudo”, recorda.

Aos dez anos Dr. Nunes se mudou com a família para uma fazenda de 228 alqueires próxima a Birigui, que o pai havia comprado de Nicolau Nunes com as economias acumuladas ao longo de anos de trabalho à frente de um armazém. O menino começou então a ouvir relatos dos trabalhadores da fazenda e dos moradores da zona rural que usavam fungos, chamados de bolor, ou esterco para curar infecções em ferimentos. O que via o intrigava:

O esterco tem muita bactéria, como a do tétano. Mas por que não dá tétano pondo essas porcarias todas aí? Isso me chamava atenção, mas eu já tinha a cultura do *Tesouro da Juventude* e ficava inventando coisas, entusiasmado com aquela leitura, e ficava observando. Eu observava e analisava tudo o que eu via, mas os fungos eram o que mais me atraía. A razão é que [em] tudo que tinha líquido – gordura, sangue – aparecia um fungo e no outro dia tinha uma mancha. O que é isso? Por que cresce tão rápido? (Nunes, 1993).

Eram 11 irmãos; por ordem de nascimento: Jandira, Ulderico, Nelson, Nair, Wilson, Washington, Odilon, Riolando, Hélio, Zilda e Acácio Filho (Cunha, 1997: 97). Mesmo saindo às vezes com alguns deles para caçar nas matas da fazenda, Dr. Nunes vivia uma vida solitária:

Às vezes ficava pensando, debaixo de uma árvore, tentando matar a charada do universo – por que era isso, por que era aquilo? Ficava horas a fio. Por que nasci? O raio da pergunta, até hoje, é o por quê. Isso leva a uma série de investigações – por que isso, por que aquilo. Então, eu ia atrás de tudo (Nunes, 1993).

Por volta dos 10 anos Dr. Nunes começou também a colecionar e cultivar fungos que encontrava crescendo sobre madeira podre, sangue ou pedaços de queijo. Colhia-os e preparava um macerado que usava para cobrir ferimentos de animais da fazenda. “Gato, cachorro, pássaro, todos feridos eu ia tratar – coelho, preá, essas coisas. Porco, não; era grande e eu não ia saber lidar com ele”, contou Dr. Nunes (1993). “Algumas vezes eu colocava fungos na água com açúcar e deixava crescer. Depois injetava o que eu filtrava em animais.” Também implantava fungos ou pedras sob cascas de árvore para observar as reações da planta (Ribeiro, 1991).

Como nessa época as transmissões a longa distância de rádio ainda eram precárias, os jornais chegavam raramente em cidades distantes como Birigui e a comunicação científica ainda era lenta, Dr. Nunes dificilmente ouviu falar de outras pessoas que já haviam pesquisado fungos e seguido trajetórias semelhantes à dele.

Alguns anos antes, em 1897, o médico francês Ernest Duchesne havia apresentado à Faculdade de Medicina de Lyon sua tese de doutoramento, *Contribution à l'étude de la concurrence vitale chez les microorganismes – Antagonisme entre les moisissures et les microbes* (Contribuição ao estudo da competição vital entre microrganismos – Antagonismo entre fungos e micróbios), demonstrando que os fungos *Penicillium glaucum* matavam bactérias *Escherichia coli* e que animais inoculados com uma dose letal de bacilos da febre tifóide se livravam da doença se recebessem também um extrato de *Penicillium glaucum*.

A ideia central da tese havia nascido alguns anos antes, quando Duchesne estava no exército e observara que os soldados que cuidavam dos cavalos mantinham as selas em quartos escuros e úmidos para que os fungos crescessem e depois os usavam para tratar os ferimentos causados pelas selas nos cavalos. Duchesne enviou seu trabalho ao Instituto Pasteur, que nem mesmo comunicou o recebimento do trabalho, possivelmente porque o autor era jovem e desconhecido. Em 1904 Duchesne contraiu tuberculose – uma doença que mais tarde seria em grande parte resolvida com antibióticos, produzidos a partir de fungos – e morreu em 1912, aos 37 anos.

Antes dele, Joseph Lister já havia observado em 1871 que um bolor em uma amostra de urina parecia estar inibindo o crescimento de bactérias. John Tyndall em 1875 havia relatado à Royal Society que uma espécie de *Penicillium* tinha inibido a proliferação de bactérias e Louis Pasteur e Jules Joubert observaram, em 1877, que microrganismos do ar poderiam inibir o crescimento do bacilo de antraz sobre urina previamente esterilizada; mas ninguém havia chegado tão longe quando Duchesne. Seu trabalho, porém, só reapareceria em 1946 no jornal *Le Progrès Medical* (Pouillard, 2002).

Em 1928, o costa-ricense Clodomiro Picado Twilight registrou em seu caderno de anotações o efeito antibiótico do *Penicillium*, atestado por meio de experimentos realizados no Instituto Pasteur de Paris, onde então trabalhava. Ele publicou quatro anos mais tarde os resultados de pesquisa que demonstravam a ação do *Penicillium* sp sobre as bactérias do gênero *Staphylococcus* e *Streptococcus*. Botânico, zoólogo e toxicologista, Clorito Picado, como era chamado, entrou para a história

mais por seus estudos sobre venenos de cobra e pelo desenvolvimento de soros contra picadas de cobras do que por seu trabalho com fungos.

Foi também em 1928 que o médico escocês Alexander Fleming observou que um halo formado por uma variedade rara de *Penicillium notatum* inibia o crescimento de bactérias mantidas em uma placa de Petri a serem esterilizadas em seu laboratório no St. Mary's Hospital, em Londres. No ano seguinte Fleming publicou no *British Journal of Experimental Pathology* um relato sobre suas observações, recebidas com indiferença pela comunidade médica e científica, e alguns meses depois desistiu dessa pesquisa, já que nem ele nem seus assistentes haviam conseguido purificar a penicilina.

Em 1938, quando o bioquímico Ernest Chain encontrava o artigo de Fleming em uma biblioteca de Oxford e reiniciava o desenvolvimento da penicilina, Dr. Nunes ainda não tinha ouvido falar da penicilina, que só conheceria anos depois. Já havia, porém, selecionado as variedades (cepas) de fungos cujo extrato apresentava propriedades antiinfeciosas e cicatrizantes ao ser aplicado sobre os ferimentos de animais e poderia ser útil para o medicamento que desejava criar.

Suas experiências ganhavam um caráter mais racional. Com base nas leituras de livros de biologia que encontrava na escola ou emprestava dos irmãos, elaborava suas próprias ideias sobre a origem do câncer, a doença que pretendia combater: “Na quinta série ginásial comecei a passar para o papel o que eu entendia por célula cancerosa e como deveria bloqueá-la”, contou. Já sabia que os raios-X poderiam tanto causar quanto curar câncer, mas ainda não conseguia explicar por quê (Nunes, 1993).

Dr. Nunes não podia dedicar-se apenas a especulações científicas. Tinha de ajudar nos serviços da fazenda, intensos especialmente na época de colheita de café, e dar atenção à própria saúde. Sempre muito magro, Dr. Nunes havia passado aos 18 anos por uma operação de amígdalas que lesou a garganta e o deixou com dificuldade para engolir e alimentar-se. Pesava pouco mais de 50 kg quando fez o vestibular para o curso de medicina na Universidade de São Paulo; adoentado, não se saiu bem. Voltou para Birigui e recuperou-se por mais um ano antes de fazer outro vestibular. “Eu queria ser médico de qualquer jeito”, contou. “Eu queria ser médico para fazer a minha pesquisa.” Animou-se ao saber que o clima em Curitiba, capital do estado do Paraná, onde havia outro curso de medicina, era mais ameno que o de São Paulo e poderia beneficiar sua frágil saúde. Fez o vestibular em 1946 para a Universidade Federal do Paraná (UFPR) e desta vez passou.

Dr. Nunes, que havia cursado a 1^a. e a 5^a. séries no Ginásio Noroeste, em Birigui, a 2^a., 3^a. e 4^a. séries no Ginásio Diocesano de Lins e o segundo grau no Colégio São Bento, em São Paulo, SP, passou no vestibular, então chamado de concurso de habilitação, com uma nota média de 6,16 (Física, 6,16; Química, 6,16; Biologia, 6,16). Seu conhecimento formal sobre as propriedades dos fungos e sobre a origem e o desenvolvimento do câncer começariam a se consolidar a partir de 1947, quando começou o curso de medicina. Interessado em aprender, ele contou que conquistou o respeito dos professores a quem procurava para conversar sobre a origem e o desenvolvimento do câncer. Os relatos dele sobre essa época indicam que ele havia pesquisado sobre câncer a ponto de ter se tornado um especialista interativo, expondo aos professores o que sabia, o que não sabia e o que pretendia fazer. Ainda guardava os frascos com muitas variedades de fungos, entre os quais aquela que havia obtido com os trabalhadores da fazenda dez anos antes. “Em 1948 eu já estava fazendo as primeiras pesquisas com essa droga, na faculdade”, relatou (1993). Um irmão que morava em São Paulo o havia aproximado da Fundação Rockefeller, por meio da qual conseguiu os primeiros animais para aprender a fazer os tumores que pretendia curar.

Dr. Nunes mantinha os camundongos no laboratório de fisiologia da própria faculdade, com o apoio eventual de técnicos que ajudavam a preparar a ração e os experimentos. Alguns professores o apoiavam, mas outros se sentiam pouco à vontade com sua determinação e suas críticas incisivas à qualidade da pesquisa que faziam. Após protestos e boicotes, Dr. Nunes transferiu os camundongos para o apartamento em que morava, onde, mais tarde, criaria um coelho em que tentava induzir um câncer. “Fiquei esfregando seis meses a orelha do coelho com antraceno até produzir o câncer. Queria fazer a mesma coisa no rato, mas não dava, não sabia como. Pensei: ‘Em vez de ficar esfregando, vou colocar alcatrão na articulação coxofemoral do camundongo. Assim, ele corre para lá e para cá e ele mesmo faz o atrito e o tumor...’” Dr. Nunes apresentou a proposta a um pesquisador do Instituto de Biologia de Curitiba que era também seu professor – e não viu sentido no experimento. Já independente e disposto a correr riscos, Dr. Nunes insistiu: “Dois meses depois o rato já estava no processo de acantose, pré-câncer.”

Desequilíbrio iônico na origem do câncer

Durante a faculdade, conhecendo mais sobre citologia, fisiologia, química e física, Dr. Nunes amadureceu suas próprias ideias sobre o surgimento do câncer, pelo menos uma década antes de aparecerem os primeiros estudos associando a atividade anormal de alguns genes à divisão descon-

trolada das células. Em busca de respostas para uma doença ainda sem modo de ação demonstrado, ele concluiu que o câncer poderia resultar do desequilíbrio iônico (elétrico) das células. Se o tumor tivesse carga elétrica negativa, ele supôs, um composto químico com carga positiva – uma proteína associada a um metal, imaginou – poderia corrigir o desequilíbrio iônico e interromper a proliferação do tumor.

Como ponto de partida de seu raciocínio, Dr. Nunes considerou a célula como um colóide – uma mistura em que partículas de uma substância estão dispersas e suspensas em outra substância, diferentemente de uma solução, em que estão completamente dissolvidas. Ele já havia lido sobre os experimentos do físico irlandês John Tyndall mostrando que uma corrente elétrica poderia precipitar (separar) os componentes de uma suspensão (mistura heterogênea com partículas maiores que as do colóide), mas não os de um colóide. Um colóide desidratado, porém, também poderia precipitar. A partir daí, Dr. Nunes concluiu que o câncer aparece geralmente em pessoas com idade mais avançada talvez porque as células se tornassem eletricamente instáveis ao desidratarem em consequência do envelhecimento.

Dr. Nunes criou em 1948 uma fórmula para explicar o equilíbrio iônico celular. “Como Einstein fez aquela para explicar a coisa [a Teoria da Relatividade], eu tenho uma fórmula para explicar o que é que eu pretendo”, comentou. Essa fórmula associava a uma célula normal (CN) uma equivalência de massa (Eqm) entre o núcleo (N) e o citoplasma (C) com um potencial elétrico (P):

$$CN = Eqm \frac{N^n}{C^n} = P$$

Aproveitando a explicação do próprio Dr. Nunes:

É assim: a equivalência de massa entre o núcleo e o citoplasma dá um potencial P. Agora, o que significa n ? n é uma coisa [somatória das cargas elétricas em um dado momento]. Ou entram novos íons no núcleo ou entram no citoplasma, alterando o equilíbrio energético [elétrico] da célula. Isso vai dar um potencial [diferença de potencial elétrico] de x miliVolts (Nunes, 1993).⁸

⁸ Uma forma mais sintética dessa fórmula seria: $Eqm_{CN} = N^n/C^n$. A equivalência de massa de uma célula normal (já que poderia haver outras situações, como a de uma célula tumoral) corresponderia à razão entre a somatória das cargas elétricas (positivas e negativas) do núcleo e do citoplasma; o resultado seria medido em miliVolts, indicando a diferença de potencial elétrico entre o núcleo celular e o citoplasma. Curiosamente, Dr. Nunes associou nessa fórmula massa e energia (ou diferença de potencial elétrico) da célula, como na famosa equação de Einstein, $E=mc^2$.

Ele supunha que células diferentes, como as do tecido epitelial e as do sistema nervoso, poderiam funcionar normalmente sob potenciais elétricos diferentes, mas estáveis. Se esse valor caísse, as células poderiam perder elétrons (partículas elementares com carga negativa) e começar a desidratar. Apareceriam então regiões vazias (vacúolos), que não deixariam mais as células se comportarem como um colóide e a fariam precipitar como uma suspensão, como Tyndall havia mostrado usando uma corrente elétrica. O resultado seria a morte da célula e o envelhecimento do organismo.

Radiações como a dos raios-X usados para combater tumores poderiam aumentar o potencial elétrico, alterar o equilíbrio iônico entre o núcleo e o citoplasma e acelerar o metabolismo da célula. A divisão celular contínua que caracteriza o câncer seria uma forma de defesa – uma resposta do organismo – à desorganização causada por estímulos externos como os raios-X, que resultariam em perda ou ganho de átomos ou íons e, portanto, na alteração do equilíbrio iônico.

Se o raio-X entra na célula, o raio gama passa e o raio beta explode dentro da célula para matar [o câncer]. Mas, se o raio gama passa, deve provocar câncer adiante. Ele vai criar problema iônico na célula, pode arrancar um átomo de uma molécula lá dentro [ou introduzir íons, como ele comentou em outro trecho da entrevista], seja de mitocôndria, seja do núcleo, de alguma organela. (...) Essa célula, sendo um organismo, vai tentar corrigir o desastre que aconteceu naquela organela. Ela vai se multiplicar para mandar coisa para lá para ver se corrige, mas aí ela aumenta de volume, ela não pode crescer indefinidamente. Como ela vai fazer? Vai se dividir. Porque o potencial aumentou aquilo; ela explode; então, em vez de explodir, ela divide. Se ela tenta metabolizar coisa para corrigir aquela organela ofendida, ela teria que crescer, mas não cresce, se for crescer sem se dividir, vai ficar o mundo. Então ela se divide como meio de defesa. E a célula filha continua com as mesmas alterações, e assim vai (Nunes, 1993).

Segundo ele, essas ideias, embora incompreendidas pelos poucos professores da faculdade a quem ele apresentou, foram, de imediato, úteis para explicar os resultados de seus próprios experimentos: “Se eu esfrego alcatrão, estou fazendo um campo magnético entre a orelha do coelho e o alcatrão. Então, ou estou passando o alcatrão para dentro da célula ou estou tirando íons da célula com o esfregão. É um campo elétrico que eu criei”. Serviram também para conduzir a busca do futuro medicamento porque ele pensou que o que teria de fazer, em termos práticos, era restabelecer o equilíbrio iônico da célula. Um fungo, ele concluiu, com base no conhecimento que havia acumulado, talvez pudesse produzir um composto químico com algum tipo de metal que reduzisse

o potencial elétrico das células “e envenenasse somente os tumores em crescimento – e não as células saudáveis”.

Vamos supor que a célula seja negativa e tenha uma alternância de carga na periferia. Se eu colocar um metal ligado a uma proteína, essa proteína [poderia] ser o vetor capaz de levar esse metal na célula. Mas, agora, como vou metabolizar uma proteína colocando um metal? Aí veio o fungo. Era fungo, porque bactéria não podia trabalhar. Mas o fungo que eu conheço poderia metabolizar isso daí.

Ele tinha dúvidas se o metal poderia realmente penetrar em uma célula e neutralizar o desequilíbrio iônico da célula. Do mesmo modo, não tinha como saber se a proteína poderia contribuir efetivamente para combater o câncer, ajudando a desenvolver os mecanismos de resistência e a produção de anticorpos, algo aparentemente possível, a seu ver, já que a proteína era um corpo estranho ao organismo. De um ou de outro modo ou talvez com os dois juntos, concluiu, estaria atacando a célula cancerosa. Ele imaginou que a célula tumoral, como qualquer outra, precisava de proteínas e de gorduras (lipídeos) enquanto crescia; então, por que não imaginar uma molécula rica em proteína e lipídeos, pelos quais a célula tumoral teria afinidade, mas também com algo a mais, o metal, que as destruísse? O plano lhe parecia perfeito; só não sabia como executar.

Examinar a validade da teoria de Dr. Nunes, recorrendo a um lugar-comum, vai muito além do escopo deste trabalho, porque exigiria conhecimentos mais consistentes e integrados de bioquímica, biofísica, citologia e oncologia. Infelizmente ainda não é possível conferir como, exatamente, Dr. Nunes construiu sua teoria do surgimento do câncer como desequilíbrio iônico, mas uma irresistível investigação preliminar sugere que Dr. Nunes devia ter pelo menos *alguma razão*. “É uma hipótese muito razoável, porque a radiação são partículas ionizantes que destrói e cria [tumores]. Pode ser que o mecanismo [de surgimento de câncer] seja esse de fato”, comenta o físico Ennio Peres da Silva, chefe do laboratório de hidrogênio do Instituto de Física da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) que depois conheceu Dr. Nunes e conviveu com seu filho Iseu (Silva, 2009).

Muito provavelmente Dr. Nunes aproveitava toda informação que lhe chegava às mãos para fortalecer ou corrigir suas conclusões. Já fazia algum tempo que os colóides eram bastante estudados e noticiados. Uma nota na revista médica *Lancet* de 1919 que comentava a abundância de novos estudos sobre colóides assinalava: “O colóide possui energia. Pode ser considerado como a provável fonte primária da força que aparece no fenômeno da vitalidade” (*The Lancet*, 1919). O

austríaco Richard Adolf Zsigmondy recebeu o Prêmio Nobel em Química em 1925 e o sueco Theodor Svedberg o Nobel de Química em 1926 por seu trabalho sobre as propriedades dos colóides. Em 1929 uma nota da *Lancet* sobre colóides na medicina registrava:

A ubiquidade do fenômeno coloidal no corpo é de fato notável. Seria, claro, absurdo atribuir aos colóides a posição de ser o único fator da vida, mas eles estão sem dúvida ligados a toda manifestação da vida (*The Lancet*, 1929, tradução própria).

A emergente ciência dos colóides fundamentava o uso de medicamentos como a prata coloidal, empregada empiricamente como antibiótico. Havia uma intensa expectativa por um remédio contra artrite, pesquisado pelo médico polonês naturalizado norte-americano Albert Sabin. Sabin já havia publicado dois artigos descrevendo os resultados positivos obtidos com compostos coloidais de ouro no tratamento experimental de artrite crônica em camundongos (Sabin e Warren, 1940a e 1940b).

Os colóides prosperaram por algum tempo também no Brasil – e não devem ter passado despercebidos a Dr. Nunes, que devia acompanhar as novidades de seu tempo. Entre 1910 e 1920 o Laboratório Orlando Rangel havia lançado medicamentos coloidais, que restabeleciam o equilíbrio de íons positivos e negativos, como ionase antifuriculosa (manganês coloidal), sulfomercuri-on (complexo coloidal de enxofre e mercúrio) e ionase neurotônica (Figura 2.1-A). A partir de 1916 o proprietário de farmácias Orlando Rangel havia criado o Instituto de Eletrocolloidoterapia de Rangel e Lafayette e anos depois, com outros farmacêuticos, a Casa Orlando Rangel, o Instituto Brasileiro de Eletrocolloidoterapia e o Instituto Terapeutico Orlando Rangel, com base na eletroquímica coloidal.

“O estudo físico-químico dos colóides é de palpitante atualidade para médicos e farmacêuticos”, afirmava uma publicação do Laboratório Colombo, de Santos. “Vamos assistir à substituição da doutrina bacteriológica pela moderna concepção da biocoloidologia, o micróbio irremediavelmente morto pelo colóide, a medicina dominada pela anafilaxia, a quimioterapia cedendo lugar à coloidoterapia” (Stücker e Cytrynowics, 2007: 64).

Peter Schulz, físico da Unicamp, observou que a indústria se beneficiava desse conhecimento sobre as propriedades dos colóides, criando, por exemplo, uma válvula coloidal de rádio, com eletrodos recobertos por um material coloidal (Figura 2.1-B). Os usos práticos dos colóides avançaram pouco, porém, porque se tratava de uma ciência interdisciplinar e porque a indústria química dos

polímeros como o náilon se impôs rapidamente (Schulz, 2008). Sabin se tornaria mundialmente muito mais conhecido por ter criado a vacina contra poliomielite, aprovada e liberada para uso em 1955.



Figura 2.3 – (A, esquerda) propaganda de medicamento coloidal produzido no Brasil na década de 1920 (Stücker e Cytrynowics, 2007: 64) e (B, acima) exemplos de aplicações de colóides na medicina e na indústria (Schulz, 2008)

Dr. Nunes sabia que a verificação conceitual de suas hipóteses sobre a origem do câncer estava além das próprias forças.

Meu sonho era trabalhar para saber se realmente esta teoria estaria certa. Mas, se ela for errada, tem o mesmo valor, pois me permitiu fazer uma droga metálica proteica. Às vezes uma teoria errada, que permite o avanço de uma coisa, é válida. Estou nesse dilema até hoje (Nunes, 1993).

Ele retomou e retrabalhou sua hipótese no final da década de 60 e ao longo da década de 70, já trabalhando como médico em Birigui. Datam dessa época (Nunes, 2009) seu texto datilografado “Ensaio teórico sobre a patogenia das neoplasias – desequilíbrio eletro-químico micelar, na inter-relação nucleoplásmica” (Figs. 2.4 e 2.5) e três folhas manuscritas em seu receituário (Figs. 2.6, 2.7 e 2.8). Um dos manuscritos (Fig. 2.6) menciona dois nomes entre parêntesis. O primeiro é Warburg, sobrenome do fisiologista alemão Otto Heinrich Warburg, que ganhou o Prêmio Nobel de Fisiologia/Medicina em 1931 por ter mostrado em 1924 que as células tumorais, por meio de uma

série de artifícios metabólicos, podem viver e desenvolver-se mesmo sem oxigênio, essencial para as células normais sobreviverem; esse fenômeno ganhou o nome de Efeito Warburg e se tornou uma diretriz para os estudos sobre o surgimento e evolução das células tumorais. O segundo nome era Klebs, em referência ao biólogo, médico e químico alemão Hans Adolf Krebs, que trabalhou com Warburg em Berlim, descreveu os mecanismos de produção de energia no interior das células a partir da quebra da molécula de glicose e ganhou o Nobel de Fisiologia/Medicina de 1953. Warburg e Krebs ajudavam Dr. Nunes a entender como as células tumorais poderiam surgir e evoluir e, a partir daí, o que ele poderia fazer para detê-las.

Not: Há de retirar de carga
 é Será sempre negativo o potencial.

ENSAIOS TEÓRICOS SOBRE A PATOGENIA DAS NEOPLASIAS

-DESEQUILIBRIO ELETRO-QUÍMICO MICELAR, NA INTER-RELAÇÃO NUCLEOPLÁSMICA-

Odilon Silva Nunes

A célula normal deve guardar uma relação equitativa constante de massa e igualdade de cargas entre o núcleo e citoplasma, e, um potencial elétrico criado pelas micelas e o meio que as circunda.

Com a entrada de ions, ou retirada de certa quantidade de eletrons, eleva-se ou abaixa-se o ponto iso-elétrico da relação, resultando o desequilíbrio iônico intra-celular e consequente floculação quando a diferença de potencial entre as micelas e o meio atinja valor abaixo do valor crítico (X milivolts).

A célula em consequência de um desequilíbrio eletro-químico micelar, na inter-relação nucleo-plásmica terá que reagir buscando a normalidade ou seja o equilíbrio em massa e o ponto iso-elétrico (configuração estável em carga). Como reação haverá aumento e predominância da fase anabólica, a célula crescerá rapidamente e antes de atingir a maturidade ou esta é atingida precocemente e não podendo crescer além dos limites normais, divide-se, sem contudo ter alcançado o fim para o qual reagiu; desse modo as células filhas herdam as mesmas perturbações - novo ciclo.

Supondo que na célula normal haja equivalência igual a 2 teremos:

$$1^a \quad n + c = 2$$

Faltando um dos fatores a célula morre.

No estado normal pode-se considerar uma tendência à normalidade. Nesta ordem considerando uma anormalidade no citoplasma:

$$n + c = 2$$

$$2^a \quad n + c = 1$$

$$2n = 3$$

$$n = 1,5$$

$$c = n + c = 2$$

Neste caso além do desequilíbrio qualitativo (elétrico) pré-suposto haverá também o desequilíbrio de massa, pois a parte desorganizada passará a ser nova unidade na inter-relação, visto que $c = 0,5$ (em relação ao normal que era igual a 1; $n = 1,5$ (massa cromática = fator de reprodução). A célula reagirá primeiro para alcançar o ponto iso-elétrico (configuração estável). Contudo, a medida que aumenta a fase anabólica deverá crescer a massa cromática, pois à uma maior quantidade e maior atividade do citoplasma, corresponderá a

Figura 2.4 - "Ensaio teórico sobre a patogenia das neoplasias", folha 1 (Acervo Pessoal Iseu Nunes)

mal que era $n + c = 2$, tira-se o valor de c :

$$1,5 + c = 3$$

$$+c = 3 - 1,5$$

$$c = 1,5$$

donde $n + c = 2$ (substituindo os valores)

$$n + 1,5 = 2$$

$$n = 2 - 1,5 = 0,5$$

Neste caso a célula continuará a se dividir, porém com pouca intensidade, visto que a quantidade e atividade da cromatina é menor que no caso anterior.

Num quarto caso havendo um desequilíbrio igual e simultâneo na inter-relação a célula morre.

$$1,5 - c = 3$$

$$4^o \text{ caso } -c = 3 - 1,5$$

$$(-1)c = -3 + 1,5$$

$$c = -1,5$$

Sendo : a) $n + c = 2$ (normal)

b) valor de n no 2º caso = 1,5

c) valor de c no 4º caso = -1,5 (tira-se por substituição dos valores) :

$$n + c = 2$$

$$1,5 - 1,5 = 0$$

Da repulsão das partículas (micelas) nasce o movimento Browniano que caracteriza a vida do estado coloidal. Cessado este, haverá floculação e consequente morte da célula. Havendo desequilíbrio entre estas cargas que mantem a vitalidade do estado coloidal pode acontecer : a) Se o desequilíbrio for igual haverá floculação. b) Caso isto não aconteça, a micela que tenha perdido uma certa quantidade de elétrons, o íon resultante passa a ter carga oposta em relação às outras que por suposição estão em configuração estável, resultando disso uma redução no potencial. Só haverá floculação quando a diferença de potencial entre as partículas e o meio atingir valor abaixo do valor crítico (X milivolts), logo a célula terá que reagir no sentido da normalidade, porém dada a nova estrutura ou arranjo molecular oriundo do desequilíbrio físico-químico, não obedecerá os princípios que regem a célula normal.

Os Raios X e Radium têm (sob este ponto de vista) justificado o seu emprego,; estes meios em determinada dose fazem baixar o valor crítico, determinando a floculação e em outras doses, agem como causas desencadeantes (desorganizadoras do equilíbrio físico-químico).

Outras substâncias cancerígenas teriam o mesmo fundamento, cedendo ou retirando cargas (íons).

Figura 2.5 – “Ensaio teórico sobre a patogenia das neoplasias”, folha 2 (Acervo Pessoal Iseu Nunes)

Dr. Odilon S. Nunes

CRM 5779 — CPF 012623358

CLÍNICA DE ADULTOS E CRIANÇAS — PARTOS E OPERAÇÕES

Rua Siqueira Campos, 550 - Fone (0186) 42-2239 - BIRIGUI - SP

A célula adquirindo novo
arranjo molecular, este seria
~~próximo ao~~ ^{ao normal} ~~quasi idêntico~~
~~ao anterior~~, pois porque
~~possuía~~ ^{seria} ~~um corpo mole~~
~~estrutural~~ reconhece como corpo
estranho - ~~pois~~ ^{nas} provocada
a formação de anticorpos em
quantidade detectável.
A célula em desequilíbrio
(configuração instável) necessita
para voltar ao normal, um
aumento das enzimas do
ciclo de glicólise (Warburg-Krebs).
Em consequência desta atividade de
haveria desequilíbrio na equivalência
de massas - ^{pré} ~~deficiente~~ ^{contínuo}.
obrigando a divisão celular.
O vírus seria uma proteína de
alto peso molecular em configuração
instável, como causa exógena.
~~As causas físicas, químicas e biológicas~~
~~exógenas~~ A própria proteína - endógena
podria sofrer por causas físicas,
químicas e biológicas, ~~mas~~
transformar-se em proteína em configuração
instável (ionica?).

Figura 2.6 – Anotações de Dr. Nunes, folha 1 (Acervo Pessoal Iseu Nunes)

Quando a célula ~~tem~~ ~~está~~ formada de uma ~~coro-~~
 molecular - deve haver formação de uma ~~coro-~~
 endonase ~~ex~~ (proteína) ~~fo~~ (proteína de alto peso ~~molecular~~)
~~molecular~~ de natureza instável, que pode
 estar em configuração instável, com
 fluxo de elétrons; ~~proteína~~ ~~proteína~~
~~molecular~~ (determinado ~~proteína~~)
~~desorganizado~~ ~~do~~ ~~arranjo~~ ~~tubal~~; ~~as~~ ~~relat~~,
~~forças~~ ~~considerando~~ ~~esta~~ ~~no~~ ~~phases~~
 determinando ~~desarranjo~~ celular,
 ou seja ~~instabilidade~~ celular -
 - ~~Os~~ ~~usos~~, ~~de~~ ~~alto~~ (proteínas
~~proteínas~~ de alto peso molecular,
 sem as proteínas instáveis, proteínas
~~podem~~ ~~com~~ ~~elétrons~~, ~~de~~
 configuração iso-elétrica instáveis,
 que poderiam ~~estar~~ dentro da célula
 poder ou arrancar elétrons, determinando
 o ciclo ~~explosão~~ ~~autocatalítica~~.
 O ~~usos~~ ~~de~~ ~~proteína~~ ~~proteína~~ ~~de~~
 explosão.

Figura 2.7 – Anotações de Dr. Nunes, folha 2 (Acervo Pessoal Iseu Nunes)

7 célula neoplásica poderia ficar
 em estado latente, bloqueada
 por células ou outras ~~que~~ (linfócitos)
 que desenvolveriam carga
 igual - formando um barreira
coerente mantendo o equilíbrio
 (bloqueio). O conglomerado (monela)
 de células neoplásicas ~~por~~ ^{potência} ~~seu~~ pelo
 a tensão (potencial) acabaria
 rompendo a barreira ~~desfocando~~
 determinando o progresso
 do processo (metástase).

$$K = \frac{(N+C)^2}{2} = \frac{4+4}{2} = 4$$



Figura 2.8 – Anotações de Dr. Nunes, folha 3 (Acervo Pessoal Iseu Nunes)

Nos anos seguintes, outros cientistas exploraram vertentes semelhantes. Em 1977 Sean O'Regan e outros pesquisadores da Universidade McGill, Canadá, associaram o desequilíbrio iônico à leucemia. A análise de 148 estudos indicou que os níveis de íon sódio e potássio podem cair, o de fosfato subir e os de cálcio e magnésio cair ou subir ao longo do desenvolvimento ou do tratamento da doença (O'Regan *et al.*, 1977). Em 1997 o médico geriatra Mario Barbagallo e sua equipe da Universidade de Palermo, Itália, apresentaram uma hipótese iônica do envelhecimento em um

artigo de 14 páginas. Essa hipótese associava um aumento nos níveis de cálcio iônico e uma redução no de magnésio iônico – ambos eletricamente carregados, com duas cargas positivas extras – a alterações celulares e orgânicas ligadas à origem do envelhecimento e ao desenvolvimento de doenças normalmente associadas ao envelhecimento:

Uma alteração nos mecanismos celulares que mantêm a homeostase [equilíbrio orgânico] das concentrações de cálcio do citosol [componentes do citoplasma celular solúveis em água] deve ter um papel chave no processo de envelhecimento, e uma acumulação contínua de cálcio celular e ou a redução acentuada de magnésio na célula podem também representar o caminho final comum para muitas doenças associadas ao envelhecimento, incluindo hipertensão e diabetes mellitus não-dependente de insulina (Barbagallo *et al.*, 1997; tradução própria).

Esquemáticamente:

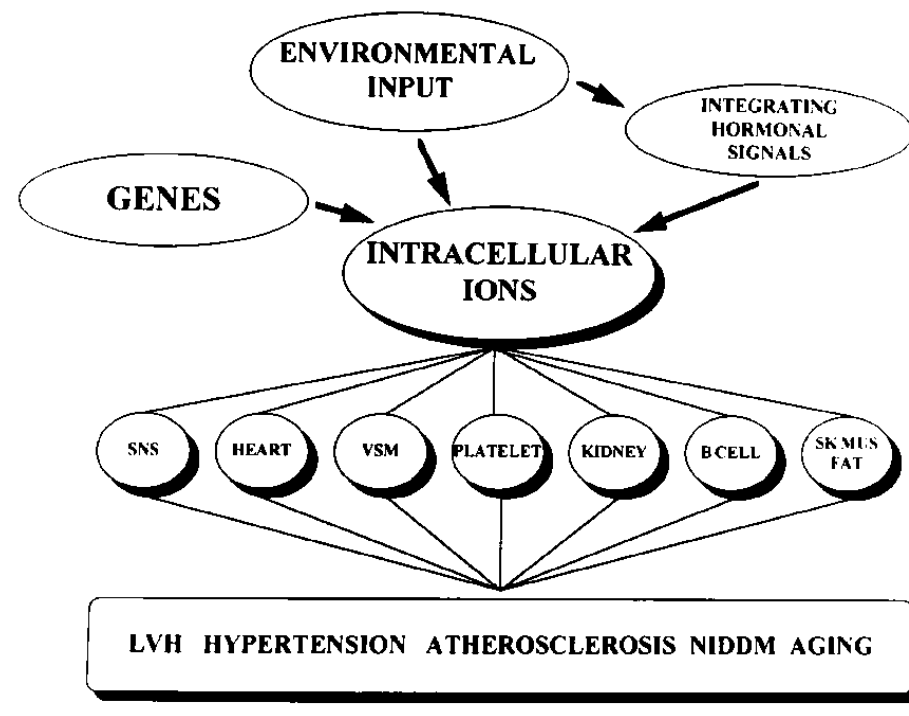


Figura 2.9 – Representação esquemática da hipótese iônica do envelhecimento de Barbagallo *et al.* Genes e estímulos ambientais ou hormonais podem alterar o equilíbrio iônico das células e modificar as respostas do sistema nervoso simpático (SNS, sympathetic nervous system), coração (heart), da musculatura lisa vascular (VSM, vascular smooth muscle), das plaquetas (platelets), componentes do sangue envolvidos na coagulação, do rim (kidney), dos linfócitos B (B cell) e dos tecidos adiposo, muscular e esquelético (sk mus fat = skeletal muscle and fat tissue, nos quais a resistência à insulina se manifesta com mais intensidade). Essas alterações levam a outras, como a um distúrbio do coração chamado hipertrofia do ventrículo esquerdo (LVH, left ventricular hypertro-

phy, marcado pelo afinamento do músculo miocárdio do ventrículo esquerdo), hipertensão arterial, aterosclerose, diabetes mellitus não-dependente de insulina (NIDDM, noninsulin-dependent diabetes mellitus) e envelhecimento (Barbagallo *et al.*, 1997).

Barbagallo descreveu o papel dos íons cálcio e magnésio na regulação do funcionamento de células, tecidos e órgãos. Entre outras funções, o cálcio e o magnésio ajudam a regular a atividade da musculatura dos vasos sanguíneos e a do coração, a liberação de hormônios e a transmissão de impulsos nervosos. Os dois íons mediam a ação da insulina, que por sua vez altera a concentração de íons no interior das células. Mesmo alterações sutis nas concentrações de cálcio ou magnésio podem modificar a ação da insulina no organismo e favorecer o surgimento de hipertensão e de doenças cardíacas.

De acordo com a hipótese iônica, a elevação da concentração de cálcio iônico e a redução da de magnésio iônico podem favorecer a retração dos vasos sanguíneos, a elevação da pressão arterial, a resistência à insulina (quando o organismo produz insulina, mas não a utiliza adequadamente) e a intensificação da produção de insulina pelas células do pâncreas, que também iria gerar um excesso desse hormônio no organismo e facilitar o desenvolvimento de diabetes, obesidade, hipertensão e câncer (Figura 2.5). Ao tomar esses fenômenos como expressões orgânicas diferentes do mesmo desequilíbrio iônico, essa abordagem vai além das explicações habituais, segundo as quais o excesso de glicose no sangue e a resistência à insulina causam a hipertensão e a hipertensão, por sua vez, causa a resistência à insulina (Barbagallo *et al.*, 1997; Paolisso e Barbagallo, 1997; Barbagallo *et al.*, 1999).

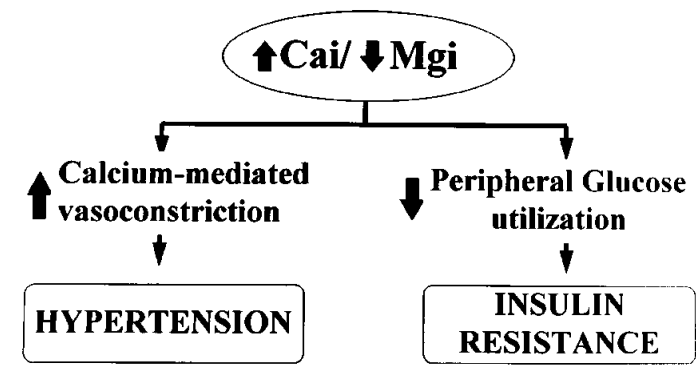


Figura 2.10 – A hipótese iônica em ação: a elevação da concentração de cálcio iônico (Cai) induz à vasoconstrição (retração dos vasos sanguíneos) e à hipertensão; a redução da concentração de magnésio iônico (Mgi) acelera o consumo da glicose periférica e facilita o surgimento da resistência à insulina (Barbagallo *et al.*, 1997).

Dr. Nunes acreditava que as células tumorais, enquanto se multiplicavam, precisariam de aminoácidos (blocos constituintes de proteínas) e de lipídeos (gorduras) mais do que as células normais, cuja multiplicação não é tão acelerada. Então, pensou em se valer dessa afinidade das células tumorais por esses nutrientes para oferecer a elas não só aminoácidos e lipídeos, mas também algo que as destruísse (Nunes IS, 2009). Dr. Nunes teve de esperar quase 40 anos para verificar que a molécula que ele criou a partir dessa teoria era efetivamente rica em magnésio, aminoácidos, principalmente arginina, e lipídeos, como havia imaginado.

De modo independente, nos anos 90 o médico endocrinologista Raul Maranhão construiu esferas artificiais de lipídeos, semelhantes ao colesterol produzido pelo próprio organismo, como parte de uma de suas pesquisas no Instituto do Coração (InCor), ligado à Universidade de São Paulo (USP). Anos depois ele constatou que as esferas lipídicas eram mais absorvidas por células em multiplicação, como as de tumores e de tecidos inflamados, do que por células normais. A partir daí, Maranhão criou esferas com fármacos usados para tratar câncer e as usou para deter aterosclerose, doença de origem inflamatória caracterizada pelo acúmulo de placas de gordura nas paredes de veias e artérias, em coelhos. Os resultados que obteve, 60% de redução das placas de gordura, embasaram sua proposta de testes de eficácia das esferas com um fármaco (paclitaxel) contra aterosclerose em seres humanos (Maranhão *et al.*, 2008; Maranhão, 2009; Fioravanti, 2009).

Nos Estados Unidos, Robert Gatenby apresentou em 1995 sua hipótese de que a intensificação da síntese de glicose em células tumorais poderia gerar acidez – e assim, por causa do excesso de íons hidrogênio (H^+), os tumores se tornariam eletricamente positivos (Gatenby, 1995a e 1995b). Essa acidez, por sua vez, poderia modificar o equilíbrio bioquímico do tumor a ponto de selecionar as células tumorais, deixando apenas as mais resistentes. Seria decisiva também para causar a morte de células sadias próximas e permitir às células tumorais migrarem para outras regiões do organismo. Com base nesse raciocínio, ele empregou bicarbonato de sódio, substância capaz de neutralizar o excesso de cargas elétricas positivas, usada normalmente contra azia e má digestão, para reduzir a acidez e evitar que o tumor originasse metástases em camundongos. Os animais que tomaram uma solução com bicarbonato apresentaram metástases em menor quantidade e tamanho no pulmão, no intestino e no diafragma, em comparação com os que se alimentaram com alimentos ácidos ou que não tomaram nada; 80% dos animais tratados continuavam vivos após 120 dias, enquanto no grupo controle, só 40% (Robey *et al.*, 2009).

Dr. Nunes terminou o curso de medicina em 1952 com uma teoria própria sobre a origem do câncer, alguns experimentos já feitos e as seguintes notas das disciplinas que cursou:

ANO	DISCIPLINAS	NOTA	ANO	DISCIPLINAS	NOTA
1947	Anatomia	8,00	1951	Higiene	9,00
	Histologia e Embriologia Geral	7,00		Medicina Legal	5,00
1948	Física Biológica	6,00		Doenças Tropicais e Infecciosas	6,00
	Química Biológica	7,00		Terapêutica Clínica	5,00
	Fisiologia	8,00		Clínica Médica	5,00
1949	Microbiologia	6,5		Clínica Cirúrgica	4,50
	Parasitologia	5,75		Clínica Urológica	8,00
	Patologia Geral	7,00	1952	Clínica Médica	4,00
	Farmacologia	6,00		Clínica Obstétrica	6,00
1950	Anatomia e Fisiologia Patológicas	5,5		Clínica Pediátrica	7,50
	Técnica Operatória	7,00		Tisiologia	7,00
	Propedêutica Médica	7,00		Clínica Cirúrgica Infantil e Ortopédica	7,00
	Dermatologia	7,00		Clínica Oftalmológica	7,00
	Clínica Cirúrgica	6,00		Clínica Ginecológica	7,00
	Otorrino-Laringologia	6,00		Clínica Neurológica	5,00
				Clínica Psiquiátrica	7,00

Tabela 2.1 – Notas do curso de Dr. Nunes (Arquivos da Coordenação do Curso de Medicina da UFPR)

Dr. Nunes era um dos 110 estudantes de medicina que se formaram médicos em 17 de dezembro de 1952 (Figura 2.6).⁹

⁹ Por ordem de primeiro nome seguido do estado de origem: Acyr Lopes Bertoni RS, Adolpho Simon Filho SP, Aglaé Tabor-da Ribas PR, Alcídio Paulo Steffen RS, Amílcar Goyheneix Gigante RS, André Zenyr Lago PR, Anthero de Paula Lacerda PR, Antonietta de Azevedo PR, Antonio Farina SP, Antônio José Martins SP, Antônio Lacerda Santos PR, Antônio Maria Torres de Miranda SC, Antônio Masocatto SP, Archibaldo Moreira Coimbra SP, Ari Stechman RS, Arthur Ricca da Silveira RS, Ary Wambier PR, Bartholomeu Lisboa SP, Bernardo Garcez de Barros PR, Breno Antônio Nunes RS, Carlos do Nascimento PR, Carlos Frederico Carderelli SP, Carlos Henrique Jorge Jacob PR, Carlos Mendes de Oliveira SP, Celso Aguiar SP, César Baiocchi GO, Cláudio Barberi SP, Clibas Corrêa SP, Cyro Marés de Souza PR, Dante Romanó Júnior PR, Deonéa Palmeira PR, Diógenes Pagnocca SP, Domit Neief Domit SC, Edgard Guanaes Simões SP, Edilberto Parigot de Souza Filho RS, Edayr Cabral Jordão MT, Euvaldo Dacheux de Macedo PR, Fahed Daher PR, Fernando Evaristo Moreira PR, Fernando Luiz Silveira Braga SP, Francisco Jakubonski RS, Gentil Pereira de Campos PR, Gilberto Celestino Soares SP, Gilberto Figueiredo PR, Gorge Sato SP, Guido Emmel RS, Gunther Ehlers SC, Hamilton Pinto Stocco SP, Hélio dos Santos Ferreira RS, Hélio Garbin MG, Hélio Migliari SP, Hélio Silva SP, Hylton Merry PR, Ibsen Amaral de França PR, Iran Yared SC, Ítalo Américo Fortunato de Patta RS, João Batista Ferraz SP, João Batista Lima MG, João Farah SP, Joaquim Augusto Negreiros Passos SP, José Antônio Baltazar Maciel SP, José Guiss Neto PR, José Lobato da Costa SC, José Maria Silva Corrêa Sebastião PR, José Mauad Guérios PR, José Saad SP, José Westphalen Corrêa PR, Juliano Rubens de Carvalho Ferreira SP, Júlio Pau-pitz Filho SC, Legardeth Consolmagno SP, Leony Schinko PR, Luiz Carlos Pedrosa PR, Luiz dos Santos Salto RS, Luiz Scatena SP, Manoel Adriano de Andrade Godoy SP, Marcos Schnirmann PR, Mário Duarte SP, Mário Soares de Mello Ramos SP, Moacir Jorge PR, Nabía Jorge Curi PR, Nair de Oliveira SP, Neder de Oliveira Astolfi SP, Nemésio Veleda Bermudês (Espanha), Ney Menna Barreto Monclaro PR, Nicolau Moreira do Marco SP, Nilo Bello SC, Normando de Camargo PR, Odilon da Silva Nunes SP, Olga Thomé PR, Olívio Paulus Júnior PR, Orlando Gomes Cezar PR, Orlando Sabage SP, Osmar Nelson Schroeder SC, Paulo Barbosa da Costa MG, Paulo Orlando Mäder de Bittencourt PR, Pedro Peres Filho SP, Renato Seiler de Camargo PR, Reynaldo Paulo Issberner PR, Robert Fimar Friedrich Kechele (Alemanha), Robinson Menon SP, Rúbens Sizenando Lisboa PR, Seraphim Amur Ferreira do Amaral Filho PR, Themis Baptista PR, Theophilo Roque de Abreu Alvarenga SP, Therezinha Izabel de Souza Camargo PR, Uadi Abdalla SC, Viggo Jorge Meyer PR, Walter Elias SP, Wilson Cury SP, Yahiko Matsumura SP (Fonte: Arquivos da Coordenação do Curso de Medicina da UFPR).



Figura 2.11 – Dr. Nunes no dia da formatura do curso de Medicina, 17 de dezembro de 1952 (Acervo Pessoal Iseu Nunes)

O reencontro com o fungo

Concluído o curso, Dr. Nunes mudou-se para o Rio de Janeiro, mas, por ser hipotenso, não se adaptou ao clima. Voltou para a cidade de São Paulo, fez residência médica e trabalhou intensamente em pediatria no Hospital das Clínicas e depois na Santa Casa durante quase quatro anos. Em busca de melhores condições de vida, em 1954 voltou a Birigui. Abriu um consultório e “na primeira semana já ganhava o que não ganhava em São Paulo”, contou. Incomodava-se, porém, que os colegas o chamassem de “médico de mamadeira” por atuar apenas em pediatria. Mudou-se então para São Paulo com a esposa, Cecília Ibanhêz, e os dois filhos, os gêmeos Iseu e Silmara. Fez um curso de cirurgia de 14 meses, voltou a Birigui como cirurgião e conseguiu espaços de outros médicos usando técnicas de cirurgia desconhecidas por lá.

“Dr. Odilon era um médico muito respeitado, que ganhava bem e era diferenciado: não tinha gado nem era fazendeiro”, contou Ennio Peres da Silva, nessa época ainda um menino, de quem, por sinal, Dr. Nunes extraiu as amígdalas, cirurgia bastante comum nessa época como forma de reduzir a frequência de inflamações. Nessa época a maioria dos médicos de Birigui comprava terras em Mato Grosso a preços baixos para criar gado, criando uma fonte de renda que poderia superar a obtida com a medicina (Silva, 2009).

Alguns anos antes de 1960 Dr. Nunes estava com cinco filhos (Iseu e Silmara, Tânia, Mercês e Cecília), o prestígio profissional estabelecido e o consultório sempre cheio. Motivado mais pela perspectiva de fazer algo aparentemente impossível, a partir de sua própria hipótese sobre a origem do câncer, do que pela perspectiva de enriquecer como descobridor de um novo medicamento, ele pensou em retomar os experimentos que havia interrompido 12 anos antes quando estudava medicina. Não pôde recomençar de imediato, porque não tinha mais os fungos nem os animais experimentais com que havia trabalhado em Curitiba.

Como gostava de pescar no Rio Paraná, preparou, como de hábito, uma massa de sangue de boi misturado com farelo e raspa de mandioca que era jogada aos poucos no rio para atrair peixes e a pôs em um latão. Dias depois, ao abrir o latão, encontrou fungos de todas as cores e formas crescendo na massa que havia sobrado de uma das pescarias – e entre eles a espécie que mais havia lhe oferecido resultados positivos. “É o meu aí, tem que ser ele”, pensou. Conferiu as hifas, usando o microscópio da Santa Casa, o hospital em que também trabalhava, e certificou-se: era mesmo. “Ele caiu do ar, na minha caçapa, no meu latão que estava com meio de cultura para chamar peixe, mas que servia para crescer fungo também.”

A Teoria Ator-Rede é preciosa especialmente em momentos como este, por considerar atores não-humanos, além dos humanos (Latour, 2005: 70). O fungo no latão com a massa para cevar peixe era mais do que um simples fungo em um latão. Era um antigo aliado de Dr. Nunes que reaparecia e mudava o estado das coisas: o fungo transformava o médico em cientista, do mesmo modo que fuzis, capacetes e uniformes transformavam um grupo de homens nus em soldados prontos para a guerra (Latour, 2005: 75). Longe do fungo, Dr. Nunes era apenas um médico; o fungo que reaparecia dava vida à sua hipótese sobre a origem do câncer.

Neste momento Dr. Nunes não tinha à frente apenas o fungo, mas também uma longa história de relacionamento com os fungos e um propósito claro, amadurecido na faculdade de medicina. Desde os tempos de menino na fazenda de café ele sabia que esses seres eram capazes de crescer sobre materiais tão diversos quanto uma árvore podre e uma mistura de sangue com raspas de mandioca. Então, por que não aproveitar essa versatilidade e ubiquidade para construir a molécula que ele havia imaginado e ver na prática se suas ideias sobre a origem do câncer tinham algum sentido? Dr. Nunes pensou em cultivar o fungo, mas teve antes de descobrir como fazer. O fato de ter crescido sobre sangue coagulado sugeria que esse fungo tinha afinidade com proteína, componente essencial da molécula que ele tinha imaginado. O fungo era um aliado indispensável, que impunha respeito e precisava ser conquistado. Não foi fácil. Diferentemente dos seres humanos, que podem fazer concessões, objetos não-humanos, incluindo fungos, são naturalmente recalcitrantes; a última coisa que um cientista dirá sobre eles é que são inteiramente domináveis; ao contrário, sempre resistem e escapam de qualquer pretensão ao controle (Latour, 2000).

Dr. Nunes – e, mais tarde, o grupo de pesquisa que se formaria em torno de seu composto – também era recalcitrante, embora humilde, ao menos com o fungo. Logo ele descobriu que teria de usar seu poder de observação para descobrir as necessidades e caprichos do fungo que reencontrara – e atender a cada um deles, sem questionar. O meio de cultura que ele desenvolveu continha não somente proteínas, mas também outros ingredientes, como vitaminas e magnésio, de que o fungo precisava para crescer de modo a produzir a molécula com as propriedades que melhor cumpriam os requisitos de sua teoria sobre o câncer.

A negociação entre o cientista e o fungo foi longa: “Levei três anos para adaptar esse fungo (ao meio de cultura). Três anos, errando todo dia. Todo dia apodrecia a cultura. Todo dia apodrecia tudo. E eu insisti, até dominar.” Diferentemente da penicilina, produzida naturalmente por fungos,

o composto do Dr. Nunes era induzido – produzido por fungos que construíam essa molécula, por processos enzimáticos, a partir dos ingredientes que ele fornecia, enquanto cresciam.

Dr. Nunes havia finalmente obtido os ingredientes, nas proporções exatas, do meio de cultura em que o fungo crescia e respondia produzindo uma molécula com um metal, o magnésio, acoplado a uma proteína – exatamente como Dr. Nunes havia imaginado quando estudava medicina em Curitiba. A negociação com o fungo havia terminado com ganhos recíprocos: o fungo crescia cercado de ingredientes que apreciava e o cientista começava a extrair um extrato vermelho que continha a molécula que ele queria.

Dr. Nunes atendia seus pacientes em um consultório construído ao lado de sua casa, com uma entrada independente, como era comum nas pequenas cidades do Brasil naquela época. A casa tinha um quintal enorme, de 50 metros de comprimento por 20 metros de largura. Lá nos fundos ele construiu seu laboratório de química e biologia. Era nesse espaço, que mais tarde cresceria e se tornaria uma edícula, que ele mantinha os frascos com os fungos, jarras, tubos de ensaio, balança, instrumentos de uso doméstico adaptados para seu uso e, logo depois, as gaiolas com camundongos com tumores e sem (grupo controle) em que testava os compostos que desenvolvia. Dr. Nunes aprendeu química empiricamente, “quebrando a cabeça”, como ele próprio comentou, e estudando com os livros emprestados de um químico de uma indústria de óleos da cidade, Birigui Óleo (Biol), Apio Fogolin. Era com Fogolin que o médico cientista conversava à noite, depois do trabalho, sobre técnicas de purificação e reações químicas.

Havia muitas incertezas, agravadas pelos métodos artesanais de produção de que se valia. Contaminações por bactérias eram frequentes, estragando toda a cultura em que o fungo crescia. O próprio fungo nem sempre fazia o que ele, Dr. Nunes, queria; nada pessoal: ainda hoje a imprevisibilidade do comportamento metabólico de fungos e bactérias usados em processos de fermentação é comum e constitui uma preocupação permanente de fabricantes de antibióticos, cerveja ou etanol em escala industrial. Dr. Nunes aprendeu também que os resultados poderiam ser imprevisíveis e por em risco sua segurança pessoal. Ele tinha o perigoso hábito de passar o dedo molhado no composto final e o levava à língua para avaliar a consistência e o gosto. Uma vez, ele contou, por sorte deixou de pôr na língua o composto que o fungo havia feito, diluiu-o e o aplicou em um camundongo. O animal morreu rapidamente. “Parecia o efeito de envenenamento por cianureto”, imaginou. Se tivesse levado o composto à boca, como de hábito, poderia ter se envenenado. Depois desse episódio, nunca mais pôs a mão na boca enquanto trabalhava em laboratório (Nunes, 1993).

Dr. Nunes tratava de resolver os problemas que lhe apareciam mesmo sem ter à mão todos os equipamentos de que precisava. Em tom de brincadeira, dizia:

O meu laboratório era o maior de todos, porque eu ia à Biol, que fica a um quilômetro daqui [da casa dele], ia na Anderson Clayton, que era a indústria de óleo, e ia na Santa Casa. Agora, [somando] tudo isso de todo mundo, não é um grande laboratório?

Foi por essa época, meados dos anos 60, que Dr. Nunes bateu à porta da filial paulistana de uma indústria farmacêutica, a Bristol. Ele contou que havia identificado como *Streptomyces* o gênero do fungo com que estava trabalhando e achava que todo seu trabalho se perderia se a espécie fosse *rimosus*, a mesma que a Bristol empregava naquela época para produzir penicilina. Resolveu checar, para ver se não estava trabalhando com a mesma espécie e eventualmente produzindo o mesmo antibiótico, uma possibilidade que, ele relatou, o forçaria a encontrar outro fungo com o respectivo meio de cultura, para evitar que fizesse o mesmo medicamento que já estava sendo produzido por uma empresa farmacêutica. Foi à Bristol e pediu para ver o fungo, mas, segundo ele, os gerentes e técnicos da empresa não estavam dispostos a mostrar. Por fim cederam, ele conferiu no microscópio e concluiu que seu fungo era de outra espécie. O conhecimento sobre fungos que ele deve ter mostrado deve ter tido algum impacto sobre os técnicos da Bristol a ponto de lhe oferecerem o meio de cultura que usavam para fazer o fungo crescer (Nunes, 1993).

Como precisava de animais com tumores para realizar seus experimentos, Dr. Nunes entrou em contato com Carmem Prudente, fundadora do Hospital do Câncer, em São Paulo, por meio de uma amiga e madrinha de sua filha Silmara, Quinha Lot, que coordenava a Liga Feminina de Combate ao Câncer na região de Birigui e arrecadava donativos para o Hospital do Câncer. “Dona Carmem me recebeu no gabinete dela, com educação, elegância. Elogiou minha pesquisa, ficou admirada, e se propôs a ajudar”, contou Dr. Nunes. Foi sua primeira tentativa de aproximação, como pesquisador autônomo, de uma instituição formal de pesquisa, que não avançou como ele e Dona Carmem imaginaram: o diretor do hospital, a quem ela o encaminhou, não foi tão receptivo, nem lhe deu os animais de que precisava. Enquanto conversavam e discutiam, um amigo de Dr. Nunes que o acompanhou a São Paulo, Bento Lopes, conseguia os animais com linfossarcoma-180, a primeira linhagem com que ele trabalharia, diretamente com os técnicos do hospital.

Outras linhagens tumorais ele conseguiu mais tarde por meio de pesquisadores do Instituto Cecília Vidigal, também em São Paulo. Dr. Nunes contou que conversava de igual para igual com

os pesquisadores de instituições como essa, compartilhando técnicas que havia desenvolvido para aumentar a taxa de sucesso de transplante de tumores de um animal a outro. De acordo com a técnica convencional, o tumor dos animais era extraído e filtrado; o líquido resultante desse filtrado era então aplicado em outros animais. “Em vez de injetar o tumor filtrado, eu injetava uma massa de células cancerosas não filtradas, diluída em soro fisiológico. A taxa de sucesso de transplante era muito maior”, relatou (Nunes, 1993). Dr. Nunes teve de aprender também a gerenciar um biotério. Tinha de alimentar os camundongos saudáveis e com diferentes tipos de tumores e cuidar da reprodução, para ter sempre animais à mão, mantendo separados machos e fêmeas reprodutores, só colocados juntos quando queria que procriassem. Seu biotério chegou a ter cerca de 300 camundongos (controles, matrizes e tratados), em gaiolas com cerca de 10 animais cada (Nunes IS, 2008).

Dr. Nunes testava as substâncias que obtinha dos fungos diretamente em animais com tumores, observava os efeitos nos animais e relacionava linhagens de fungos e extratos mais eficazes contra os tumores. Assim ele conseguiu selecionar os extratos e os fungos mais promissores sem precisar de análises químicas, ainda totalmente fora de seu alcance. Seu filho mais velho, Iseu da Silva Nunes, que teria um papel de destaque no desenvolvimento do P-Mapa, cresceu limpando gaiolas e alimentando os camundongos usados nos experimentos de Dr. Nunes, ao lado da irmã gêmea, Silmara.¹⁰ É Iseu Nunes quem comenta:

Odilon não era um maluco no fundo do quintal, nem um pajé. O que ele fez não tinha nada de acaso. Odilon tinha uma formação científica sólida e nessa época já tinha feito residência nas Clínicas e na Santa Casa de São Paulo, que eram o estado da arte na medicina na época. E tinha método científico, tão rigoroso quanto qualquer outro. Ele injetava os extratos diretamente em animais, até selecionar a linhagem de fungos e os extratos que funcionavam melhor nos animais inoculados com tumores específicos. Se ele tivesse trabalhado *in vitro*, talvez tivesse chegado a um composto citotóxico, mas como trabalhou *in vivo*, chegou a um imunomodulador, que age diretamente em animais. Claro que, por ser médico, ele pendia para sistemas vivos. O pulo do gato dele foi colocar um fungo trabalhando para ele como químico e produzindo extratos com os componentes que ele achava que deveria ter para tratar tumores (Nunes IS, 2008).

¹⁰ Algumas vezes, neste trabalho, o filho de Dr. Nunes será chamado pelo primeiro nome, já que ambos têm o mesmo sobrenome.

Iseu Nunes conta que Dr. Nunes testou centenas de linhagens de fungos até identificar e selecionar uma que agia contra tumores nos animais e parecia mostrar a validade de sua visão sobre como tratar câncer. Essa linhagem específica de fungos conseguia crescer sobre meios de cultura ricos em magnésio, um elemento químico metálico – a rigor, semimetálico – que Dr. Nunes queria incorporar na molécula e mais tarde seria efetivamente caracterizado como um componente estrutural básico do P-Mapa.

Um extrato vermelho

Em algum momento da década de 1960 Dr. Nunes havia finalmente isolado um extrato líquido de cor vermelha que causava uma visível regressão tumoral e aumento de sobrevida em camundongos portadores de linfossarcoma-180, em comparação com animais não tratados portadores do mesmo tipo de tumor. Visto como autocrítico, exigente e desconfiado pelas pessoas que o conheciam, Dr. Nunes não se contentava em apenas constatar visualmente a regressão de tumores nos animais que tratava. Em busca de evidências mais consistentes, foi à Faculdade de Odontologia de Araçatuba, hoje integrada à Unesp, procurou Celso Martinelli, pesquisador e professor titular do departamento de patologia, e pediu-lhe para examinar os camundongos tratados com o extrato vermelho. Martinelli tornou-se um colaborador voluntário da pesquisa e, em várias ocasiões, extraiu os órgãos dos animais tratados e controles dos experimentos realizados nos meses seguintes. Os exames histológicos dos órgãos e tecidos extraídos dos animais confirmaram a regressão tumoral, desta vez microscopicamente. Era a primeira vez que outro especialista, que não o próprio Dr. Nunes, verificava os efeitos do extrato de fungo em tumores.

Dr. Nunes tinha evidências de que o extrato vermelho de fungo que estava usando também não era tóxico, característica primordial de qualquer candidato a medicamento, já que os camundongos tratados se mantinham vivos e saudáveis. Ele verificava que o composto obtido a partir do fungo funcionava, mas ainda não sabia precisamente como. Só quatro décadas mais tarde é um grupo de pesquisadores da Unicamp propôs a explicação de que a habilidade desse composto químico em reconstruir parte das funções do sistema imune é que permite ao organismo combater tumores e microrganismos como bactérias e vírus (ver cap. 5 deste trabalho; essas propriedades encontram-se detalhadas em Melo, 1999; Justo *et al.*, 2000; De Melo *et al.*, 2001).

Nos anos 60 Dr. Nunes testou o extrato (ainda impuro) do fungo em galinhas acometidas pela doença de Newcastle, caracterizada pela dificuldade de respirar e pela paralisia dos músculos da

deglutição que impede o animal de comer. Seu agente causador, um vírus do sorotipo *Paramyxovirus* aviário tipo 1 (APMV-1), pode infectar 241 espécies de aves, além de répteis, principalmente serpentes, e mamíferos, incluindo o homem. Nessa época ainda não havia tratamentos eficazes contra essa doença, um problema grave da avicultura, já que a mortalidade chegava a 50% em aves adultas e 90% em aves jovens; hoje os animais com um dia de vida já recebem uma vacina (Paulillo e Doretto Jr, 2000: 267-81).

Ainda *intramuros* – em um galpão nos fundos de seu quintal com muitas árvores –, auxiliado por veterinários, Dr. Nunes tratou, segundo ele, cerca de 40 galinhas:

Selecionei um lote de galinhas, inclusive um galo, tratado com SB, ainda na fase de pó [extrato seco] vermelho, e os outros eu tratei com sulfa, penicilina e terramicina.¹¹ Os que tomaram penicilina e terramicina morreram todos. Os que tomaram o SB no segundo dia já estavam tudo de pé, correndo; acabou a paralisia, tudo (Nunes, 1993).

Foi um experimento empírico, sem controle sobre a variedade de vírus. As galinhas tratadas poderiam estar infectadas com variedades diferentes de vírus; muitas delas haviam sido trazidas pelas pessoas que Dr. Nunes atendia, a seu pedido. Mesmo assim, Dr. Nunes interpretou os resultados como uma indicação clínica da eficácia terapêutica do composto sobre uma doença de origem natural, não mais induzida como antes em seus experimentos. De acordo com Dr. Nunes, as galinhas apresentaram 100% de recuperação depois de serem tratadas por quatro dias com o extrato de fungo, enquanto as tratadas com antibióticos e outros medicamentos morreram três dias depois do aparecimento dos primeiros sintomas clínicos.¹²

Dr. Nunes fez os primeiros testes em seres humanos em uma enfermaria da Santa Casa de Birigui em 1964 ou 1965. Nessa época vigorava a Declaração de Helsinque, que permitia aos médicos aplicarem tratamentos experimentais quando terapias consagradas houvessem falhado e com o consentimento formal das pessoas a serem tratadas ou seus familiares. Segundo ele, a primeira pessoa em quem aplicou o extrato vermelho do fungo foi uma mulher de 93 anos com câncer no lábio. Ele fotografou o caso e constatou uma redução expressiva do tumor após 60 dias. Depois, tratou um homem de 82 anos, com alimentação parenteral, já que não podia mais se alimentar nor-

¹¹ SB é abreviação de SB-73, o nome da primeira versão do composto, detalhada mais adiante, que daria origem ao P-Mapa.

¹² Os resultados dos experimentos com galinhas e dos primeiros testes em pessoas apresentados a seguir baseiam-se apenas em registros de memória.

malmente por causa de um câncer no esôfago, obstruído a ponto de impedir a passagem do líquido de contraste radiológico, usado para fazer exames de raios-X: “Vinte dias depois o estado geral do paciente melhorou muito... Ele voltou a se alimentar; passava tudo [pelo esôfago antes obstruído]”, contou Nunes (1993).

Ele teria atendido também um homem de cerca de 50 anos com câncer terminal no peito. “Ele estava com linfonodos¹³ enormes e tomando morfina [em doses elevadas] de tanta dor. Ali no quarto, quinto dia não tinha mais dor que precisasse de morfina”, contou. Ele alertava que, apesar da aparente melhora clínica, era um tratamento paliativo, hoje chamado de *compassionate protocol*. Essas primeiras aplicações mostraram que o líquido vermelho extraído da cultura do fungo poderia funcionar em seres humanos. Ele sabia, porém, que ele teria de obter a substância pura e estável para obter resultados mais precisos e reprodutíveis (Nunes, 1993).

Finalmente, os cristais

Já adolescente, Iseu ajudava Dr. Nunes um pouco mais – e não só tratando dos camundongos. Nessa época Dr. Nunes dizia com frequência “vou isolar o sal”, referindo-se à substância pura e ativa do extrato, mas não estava conseguindo. Ele submetia o extrato a diversas misturas de alcoóis, entre eles o álcool butilamínico, usados como solventes para isolar o componente ativo do extrato, mas não estava funcionando. Iseu contou que leu em um dos fascículos da coleção *Conhecer* publicado em 1972 ou 1973 que a penicilina era extraída após tratamento do extrato final da fermentação do fungo *Penicillium notatum* com acetona. Em seguida, sugeriu esse procedimento a Dr. Nunes. Dr. Nunes usou acetona e conseguiu finalmente extrair os cristais puros, que mais tarde se mostrariam como sendo os componentes ativos do composto produzido pela fermentação do fungo que ele próprio havia chamado de *Streptomyces brasiliensis* (Nunes IS, 2009).

Dr. Nunes contou que, para testar a eficácia do cristal, diluiu e injetou os minúsculos grãos em camundongos com linfossarcoma-180, comparados com animais tratados com extrato e outros sem tratamento. Os tumores dos animais tratados com os cristais e com extrato vermelho apresentaram resultados semelhantes e começaram a regredir alguns dias depois. Ao obter a substância ativa pura, Dr. Nunes deu um considerável salto qualitativo. Passou a ter um composto estável e durável

¹³ Linfonodos são estruturas ovais distribuídas ao longo de todo o organismo. Filtram materiais estranhos como vírus e bactérias e contribuem para a circulação de um tipo de células de defesa, os linfócitos. “Quando aumentam de tamanho, os linfonodos se tornam fisicamente palpáveis, fornecendo um útil sinal diagnóstico de infecção ou de doença maligna” (Bellanti, 1981: 49-50).

(o extrato vermelho estragava, mesmo seco) e a possibilidade de quantificar os resultados com maior precisão, na medida em que, a partir desse momento, poderia associar doses maiores ou menores à maior ou menor regressão tumoral.

O primeiro nome desse composto, SB-73, emergiu desse episódio. SB correspondia às iniciais do gênero e da espécie do fungo, mais tarde reclassificado como *Penicillium brasiliensis*, e 73 ao ano em que foi purificado. Não era a primeira vez que Dr. Nunes tentava batizar sua criação, que em tom de brincadeira havia chamado em 1939 de *Penicilon*, fusão de penicilina com o final de Odilon. A escolha do nome mostra como ele acreditava que havia feito algo tão original quanto a penicilina e como se espelhava no médico escocês Alexander Fleming, que havia iniciado a pesquisa com a penicilina em 1928 em Londres, como exemplo de persistência. “Comecei ao mesmo tempo em que Fleming”, dizia Dr. Nunes (1993).

Não foi exatamente ao mesmo tempo. Quando a penicilina começou a ser usada, em 1942, Dr. Nunes ainda não estava sequer no curso de medicina. Entre os dois médicos havia, porém, algumas semelhanças. No Hospital Saint Mary, em Londres, onde trabalhava, Fleming era humilde, tímido e opaco, em parte para sobreviver ao diretor, Sir Almroth Wright, ditatorial, arrogante e orador vibrante. Ao sair do hospital, porém, Fleming tornava-se sociável e encontra-se quase todo dia com artistas famosos de Londres de quem tratava sífilis, na qual era um dos maiores especialistas na época, e de quem muitas vezes recebia pinturas como pagamento (Friedman e Friedland, 2006: 208-9). Dr. Nunes também era humilde e tímido, avesso a autoridades, embora cordial e amigável. Interessava-se muito por herpes, uma doença que pode se manifestar nos órgãos genitais como a sífilis, e muitas vezes também recebia em espécie – não quadros de pintores ingleses, mas sacos de laranjas e bananas, ovos, galinhas e leitões, como era comum entre médicos das cidades pequenas dependentes de uma economia rural.

Iseu Nunes oferece outra possibilidade:

Sempre achei Odilon mais parecido com Pasteur do que com Fleming. Os dois, Odilon e Pasteur, eram experimentalistas profundos, com egos monumentais e temperamentos difíceis. Odilon tinha um gênio de tiranossauro com unha encravada. Não era agregador. Não queria formar partidos, mas ter adeptos. Era assim: “Eu digo, portanto, renda-se.” (Nunes IS, 2006).

Friedman e Friedland descrevem Pasteur como

um autêntico francês: temperamental, egoísta, obsessivamente profundo, e patriota a ponto de, depois da Guerra Franco-Prussiana de 1870, jurar que escreveria “Ódio aos prussianos” no começo de todos os seus trabalhos científicos. Embora dado a decisões precipitadas e ataques caprichosos, sabia ser tão metódico e paciente quanto se dizia serem seus odiados prussianos. E era excepcionalmente propenso a se valer de descobertas feitas por acaso (Friedman e Friedland, 2006: 74).

Mais adiante:

Assustadoramente egoísta, relutante em reconhecer os feitos de seus predecessores e contemporâneos, às vezes um tanto desonesto, um exibicionista declarado e (paradoxalmente) inimigo ferrenho dos médicos – apesar disso tudo, é pouco provável que a França venha a ter outro cientista tão ilustre como ele (Friedman e Friedland, 2006: 74).

Como Pasteur, Dr. Nunes era empírico, orientado por problemas, temperamental, profundo, metódico, nem sempre paciente, nem sempre ortodoxo. Também não morria de amores por outros médicos; também fez pesquisas com galinhas, para as quais Pasteur criou a vacina contra antraz. Os dois trataram pessoas à beira da morte com os medicamentos que criaram. Pasteur, porém, apesar de independente e ousado, não era médico como Fleming e como ele próprio, Dr. Nunes. Espelhar-se em grandes homens talvez ajudasse Dr. Nunes a suportar a solidão, a manter a motivação e a seguir adiante mesmo sem ninguém com quem pudesse conversar sobre a pesquisa que fazia em silêncio.¹⁴

Ennio Peres da Silva, amigo de Iseu de quem Dr. Nunes gostava muito, percebeu a dimensão da angústia do formulador do SB-73 quando o visitou no final de 1974. Neto de um comerciante espanhol, Francisco Peres Marques, que havia chegado a Birigui por volta de 1920, Ennio tinha três primos em comum com Iseu. Iseu, nascido em 1956, era alguns meses mais velho que Ennio. Ambos estudaram juntos no primário (chamado atualmente de ensino fundamental) em uma escola pública, a Robert Clark, e o antigo ginásio (ensino básico) e o colégio (ensino médio) em outra escola pública, a Stélio Machado Loureiro.

Os dois gostavam de ciências a ponto de fazerem juntos foguetes de pólvora e empalharem animais. Ennio vendia jornais velhos para comprar a revista *Ciência Ilustrada* e, mais tarde, uma ou

¹⁴ As semelhanças e diferenças entre eles apóiam-se em depoimentos de pessoas que conheceram Dr. Nunes e nos relatos sobre Pasteur de Friedman e Friedland (2006) e sobre Fleming de Friedman e Friedland (2006) e Brown (2004).

outra caixa com os experimentos de *Os Cientistas*. Iseu havia ganhado a coleção das revistas *Life* e com frequência as emprestava para Ennio. Ambos eram também muito requisitados pelas meninas do colegial para fazer os trabalhos em grupo. Foi quando Ennio conheceu casas com livros e coleções como a Barsa, que ele folheava apenas na escola, tão pouco usados que ele percebia que era um dos primeiros ou talvez o primeiro a folhear. “Quem tinha dinheiro tinha acesso aos livros, nem sempre por necessidade”, observou (Silva, 2009). “Os livros é que nos tiraram de lá”, contou Iseu Nunes (2009). No terceiro colegial, o professor Reynaldo Gianecchini – pai do ator Reynaldo Cisotto Gianecchini Júnior, cuja mãe, Elisa, também era professora no Stélio Machado – abria para eles e talvez para poucos outros estudantes o laboratório da escola, onde podiam ver os vidros com animais e com elementos químicos.

Ennio Silva observava que Dr. Nunes o tratava como filho e lhe mostrava o que poucos conheciam: “Vi as bandejas em que os fungos cresciam”. Ele se lembra também que pelo vasto quintal, entre as galinhas, circulava um galo de uma perna só, cuja gangrena Dr. Nunes havia solucionado aplicando seu composto. Ainda assim, Dr. Nunes tratava a ele e a Iseu como moleques que mandava logo sair de perto para não atrapalhar seu trabalho (Silva, 2009). Em 1974 a família de Ennio Silva havia se mudado para Tupã e ele próprio para São Paulo porque havia começado a cursar física na USP. Nas férias de final de ano, ao voltar a Birigui e visitar os amigos como Iseu, encontrou Dr. Nunes bastante animado: ele tinha descoberto que as cobaias estavam morrendo todas, há tempos, porque estava aplicando uma dose excessiva do composto; a partir de então poderia retomar a pesquisa usando doses bem mais baixas. Ele percebeu que o fato de ter entrado na USP parecia ter mudado a forma como Dr. Nunes o tratava, agora com mais atenção:¹⁵

Notei a satisfação dele de poder conversar com alguém. Dr. Odilon não tinha interlocutores. Nós, que trabalhamos em ciência, sabemos o quanto é importante falar o que está pensando; não é porque o outro vai ajudar, mas porque você vai se ajudar. Imagino a angústia de Odilon por não ter ninguém com quem falar [sobre a pesquisa].

Dr. Nunes não tinha crédito como cientista entre outros médicos; era tido como exótico e estranho por dedicar-se apaixonadamente à pesquisa em vez de comprar gado:

¹⁵ Iseu lembra-se de Dr. Nunes ter comentado com ele da visita de Ennio (Nunes, 2009).

Todo mundo na cidade sabia da pesquisa de câncer de Dr. Odilon. (...) Havia dois tipos de pessoas: os leigos, que achavam o trabalho dele fantástico; e aqueles um pouco mais informados, que achavam que era maluquice. Cansei de ouvir que o que ele fazia era bobagem e que jamais a cura do câncer seria descoberta em Birigui. Não sei dos detalhes da pesquisa dele, mas conheço minha prima, que teve câncer de seio, tratou com ele há 15 ou 20 anos e está viva até hoje.

“Odilon fez milagre considerando que estava em Birigui, porque as condições para fazer pesquisa eram nenhuma”, contou Silva. Os laboratórios da Biol e da Anderson Clayton eram rudimentares e voltados a aplicações industriais, não a pesquisas. O que era chamado de laboratório de um laticínio próximo à casa de Ennio Silva consistia de uma centrífuga e alguns medidores.

Odilon sabia o que estava fazendo. Entendia de imunologia, de fisiologia, do corpo humano; ele era o cara. Se fosse mais arrojado, podia ter saído. Por que não saiu? Se estivesse em Campinas e aproveitado as horas de folgas para ir a Unicamp, teria avançado mais rápido. Sempre notei que ele queria manter o controle sobre o que fazia. Não veio (para Campinas) porque se viesse teria de dividir.

Em 1978, Ennio Silva voltou a Birigui, em visitas cada vez mais esparsas, e encontrou Dr. Nunes novamente satisfeito, desta vez com o sal que havia extraído. Ennio Silva havia começado o curso de mestrado no Instituto de Física na Unicamp e indicou pesquisadores que poderiam ajudar a analisar o sal. Iseu os procurou, mas nessa época esse tipo de serviço ainda não era rotina na universidade e, por fim, nada conseguiu.

Uma epidemia de parvovirose

Ao ver que o sal puro funcionava para deter tumores em camundongos, Dr. Nunes concluiu: “Não preciso mais de camundongo; vamos tratar de cachorro”. O primeiro cão tratado com os cristais puros foi uma cachorra de rua que ganhou o apelido de Esperança. Cega e desdentada, tinha 16 anos e muitos tumores nas mamas. Aos poucos a cachorra recuperou peso, voltou a se alimentar e os tumores de mama regrediram. Mesmo assim, logo depois a cachorra morreu. A necropsia indicou que o pulmão estava tomado por tumores, cuja evolução o composto aparentemente retardou (Nunes, 1993).

Dr. Nunes e Iseu Nunes conseguiram outros animais com veterinários ou ajudantes de veterinários próximos, que também ajudavam a aplicar o SB-73 para tratar principalmente cinomose e

parvovirose, doenças causadas por vírus, e também câncer. Um dos principais colaboradores era o médico veterinário Murilo Nunes Mazetto, sobrinho de Dr. Nunes, que acompanhava a evolução da doença ou do tratamento de cada animal. Um de seus relatórios, datado de 16 de março de 1981, continha cópias das fichas com os nomes e a evolução do estado clínico de 13 animais com cinomose tratados com SB-73; nove se recuperaram e quatro morreram. As seis observações do final do relatório, um dos raros registros escritos deste início da pesquisa, eram:

1. Os diagnósticos foram feitos com base na anamnese e exame clínico.
2. Os animais toleraram bem as dosagens de SB-73 empregadas em cada caso.
3. Não se observou efeitos colaterais do SB-73.
4. Os animais que apresentaram a doença na sua fase nervosa foram medicados com complexo B injetável.
5. Os animais debilitados receberam tratamento vitamínico, estimulantes de apetite e alguns foram submetidos a Hidroterapia.
6. A temperatura caiu sensivelmente nos animais tratados com SB-73. A temperatura caiu a 0,4° C em média por dia, diferindo sensivelmente nos casos tratados com outros antibióticos, onde a temperatura caía lentamente fazendo com que os animais tivessem uma recuperação mais lenta (Mazetto, 1981a).

Em conjunto Dr. Nunes, Iseu Nunes e Murilo Mazetto concluíram que os animais apresentavam uma recuperação superior a 90% somente quando medicados no início da doença, quando os vírus ainda não haviam se instalado no sistema nervoso central. Seguiam com relativa calma até terem de usar o SB-73 intensivamente para deter a epidemia de parvovirose que se espalhou pelo estado de São Paulo nos anos 80. Os antibióticos não funcionavam com a rapidez e eficácia esperadas. Durante meses, Dr. Nunes, Murilo Mazetto e um grupo de poucos veterinários mais próximos trataram cerca de 250 cães, medicados durante três dias seguidos. Quando começavam a tratar os animais logo depois do aparecimento dos primeiros sintomas, a recuperação era superior a 95%. Dos 18 animais que Murilo Mazetto acompanhou, 16 se recuperaram e dois morreram; seu relatório registra também a ausência de efeitos colaterais e a queda de temperatura dos animais de em média 0,5° C por dia (Mazetto, 1981b). Era a primeira vez que o composto do Dr. Nunes ganhava as ruas.

A notícia de que havia um remédio contra parvovirose se espalhou rapidamente entre veterinários da região e logo depois do Estado de São Paulo. Em consequência, Dr. Nunes e Mazetto se viram assoberbados de pedidos de medicamentos para tratar animais em pleno surto epidêmico. Era

também a primeira vez que Dr. Nunes tinha de colaborar com especialistas de outras áreas em torno de um problema, a epidemia, cuja resolução interessava a todos. Foi também a primeira vez que um grupo de trabalho formado momentaneamente a partir do composto derivado de um fungo adotava um estilo de trabalho orientado por problemas reais e urgentes.

Dr. Nunes havia se tornado o ponto de passagem obrigatório de uma rede que mobilizava veterinários, os cães e seus donos. Diante de um problema e de uma possível solução, ele e os veterinários formaram um grupo da sociedade civil que agiu com autonomia e rapidez. Dr. Nunes vencera as paredes de seu próprio laboratório e chegava com uma solução prática para um problema de saúde pública, como um século antes o químico francês Louis Pasteur havia feito com a vacina contra o antraz que matava as galinhas do interior da França. Dr. Nunes, que até então havia trabalhado em silêncio apenas com o fungo e animais experimentais, agora participava de uma articulação espontânea que, pela primeira vez, dava visibilidade à sua pesquisa.

Ele parecia acreditar que o remédio que havia criado seria aceito apenas por suas qualidades intrínsecas, como qualquer outro medicamento que receitava no consultório ou no hospital. Considerava o SB-73 como pronto ou quase pronto para uso porque não via mais o esforço e os investimentos feitos pelos fabricantes para que médicos como ele adotassem os medicamentos que agora repousavam em suas prateleiras: as trilhas já haviam desaparecido e as vozes silenciado. “Uma vez concluída”, observa Latour,

a parede de tijolos não pronuncia uma palavra sequer – muito embora o grupo de trabalhadores que a construiu siga conversando e os grafitis possam proliferar em sua superfície. (...) Objetos, pela natureza de suas conexões com humanos, passam rapidamente de mediadores a intermediários, contando por um ou nenhum, não importa quão internamente complicados possam ser. Eis porque artifícios específicos têm de ser inventados para fazê-los falar, isto é, para oferecer descrições deles mesmos, para produzir escritas do que eles estão fazendo outros – humanos ou não-humanos – fazer (Latour, 2005: 79).

Seu temperamento e o desejo de manter o controle sobre o que fazia, detectado por Ennio Silva nas visitas que fez a ele, a par das dificuldades de colaborações, ajudam a explicar seu isolamento. O cientista que era humilde para atender aos menores caprichos dos fungos deixava-se vencer pelo orgulho de um dos médicos mais famosos da cidade. Vivia solitário e angustiado: “Eu mantinha um segredo danado [do que fazia] porque [pensava] ‘E se eu fracassar?’”. Preferia correr

risco apenas com os fungos, não com as pessoas. Até mesmo Iseu Nunes, agora seu assistente mais próximo, via pouco e sabia pouco do que ele fazia, “para não estar falando bobagens com os moleques aí pela rua” (Nunes, 1993). O que fazia era uma ciência particular, que avançava em silêncio nos fundos de uma casa a duas quadras da praça principal de Birigui. Dr. Nunes buscava apenas as alianças indispensáveis – o químico da indústria de óleos, o professor da Unesp em Araçatuba e, agora, os veterinários – não as que poderiam mais tarde facilitar a aceitação de seu remédio. Não lhe ocorria sobrepor à imagem de médico a de cientista, nem cultivar sua imagem pública como fez Santos-Dumont (Barros, 2003: 64), nem deixar-se levar pelo gosto do espetáculo como fez Pasteur ao chamar os jornalistas para acompanhar os primeiros testes da vacina contra o antraz (Latour, 1983).

A exposição pública decorrente dos tratamentos bem-sucedidos em cães contra parvovirose conferiu visibilidade a Dr. Nunes, mas também expôs sua ausência de articulações. Um dia Murilo Mazetto saiu para atender Gelly, o cão do proprietário do jornal da cidade, *O Biriguiense*, que já havia perdido dois outros cães por causa da parvovirose. Mazetto assegurou que aquele não morreria. Vendo o cão novamente sadio em dois dias, o dono do jornal confirmou que o remédio era mesmo o SB-73, ainda aplicado sem alarde. Uma notícia de que os cachorros de Birigui conseguiram escapar da parvovirose publicada no *Biriguiense*¹⁶ correu e trouxe uma equipe da TV Cultura ao consultório do Dr. Nunes. “Tive que dar uma entrevista”, contou, lamentando que não a assistiu, porque naquela época as transmissões dos programas da TV Cultura ainda não chegavam a Birigui.

O programa atraiu mais donos de cães e de canis interessados no medicamento que Dr. Nunes não poderia fornecer porque não tinha mais: havia distribuído entre os veterinários todas as seis gramas de SB-73 que havia produzido nos últimos tempos. O programa na TV atraiu também o correspondente do jornal *O Estado de São Paulo* em Birigui, Eurico Mattos. Informado da situação, Antonio Carvalho Mendes, o jornalista que assinava a coluna Cinofilia, publicou uma reportagem de Mattos intitulada “Em Birigui, ‘doença está controlada’” (Mendes, 1980). Entrevistado, Murilo Mazetto contava que o SB-73 havia sido produzido por Dr. Nunes, “médico pesquisador biriguiense que tem lutado há anos pela produção desse remédio”, e que estava usando o já chamado antibiótico em cães com cinomose e parvovirose, com resultados de 80% de cura. Em seguida, relatava:

¹⁶ Reportagem não localizada. *O Biriguiense* fechou e seu acervo não foi localizado.

Estamos também pensando na aplicação dessa droga em animais com Peste Suína e Aftosa, grandes problemas para o rebanho brasileiro. Se tivermos oportunidade de atendermos animais com suspeita de Raiva, nós iremos também testar esse novo antibiótico SB-73 (Mendes, 1980; fig. 2.7).¹⁷

Outra reportagem no *Estado*, cerca de um ano depois, informava que Dr. Nunes estava tratando pessoas com um novo medicamento contra câncer. O Conselho Regional de Medicina (CRM) soube, não gostou e o chamou para uma audiência. Uma comissão do CRM alegava que ele não estava seguindo os trâmites legais de pesquisa, mas fazendo propaganda profissional, não permitida pelo código de ética médica. Dr. Nunes contou que argumentou que estava fazendo pesquisa em animais e não em seres humanos. Mesmo assim, a acusação contra ele tomou a forma de um processo que terminou, três anos depois, com uma advertência sigilosa por escrito (Nunes, 1993).

Depois de décadas de silêncio, centrado em seu próprio mundo, o médico que nunca se contentou em ser apenas médico começava a conhecer os limites de sua própria autoridade e os novos obstáculos que teria de enfrentar. Não havia se preocupado em ampliar as alianças com quem poderia lhe ajudar, mas soube identificar e aproveitar as circunstâncias de uma epidemia canina para mostrar que o que fazia anonimamente poderia ajudar a resolver problemas. Os resultados obtidos com as aves e com os cães expuseram o até então marginal laboratório particular do médico cientista e integraram pesquisa básica e aplicada. Eram os primeiros testes feitos por outros, os veterinários, e não por ele mesmo. Mostravam que o composto poderia ter eficácia, além de indicarem que os resultados *in vivo* que havia obtido antes não eram casuais.

A aparente eficácia de uma mesma substância em doenças diferentes trouxe um problema que persiste ainda hoje: qual é o alcance do composto produzido pelo fungo? O que ele realmente pode fazer? Como poderia uma mesma substância servir para tratar camundongos com câncer, galinhas com vírus ou cães com câncer ou com vírus? Qual, afinal, seu limite de ação? Ao estudar o esforço de repovoamento de moluscos no litoral da França, Callon (1986) observou que a definição e a estabilidade da identidade dos atores integram as etapas iniciais da translação de conhecimentos. A incerteza sobre os limites da versatilidade do então ainda chamado SB-73 dificultou a aceitação do que, aos olhos mais céticos, soava como estranha panaceia.

¹⁷ Iseu Nunes (2009) contou que eles trataram apenas um caso de raiva, com melhoras clínicas, mas o caso não foi documentado e o animal, sacrificado pelo dono. As outras possibilidades de uso veterinário não foram exploradas.

Isolado o vírus da Parvovirose

A dra. Mitika Hagiwara, do Departamento de Patologia e Clínica Médica da Faculdade de Veterinária da USP acaba de informar que já foi conseguido o isolamento do vírus que produz a parvovirose, epidemia que está matando muitos cães, principalmente em São Paulo e no Paraná. Esse isolamento está sendo relatado no Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária que ora se realiza em

Fortaleza, em trabalho enviado pela dra. Mitika Hagiwara e colaboradores.

Uma das maneiras de atenuar os efeitos da parvovirose — epidemia de enterite hemorrágica que teve o primeiro caso registrado em março, em Campinas — é a aplicação de duas doses de vacina contra a panleucopenia felina, que protege os cães durante 6 meses pelo menos.

Em Birigui, "doença está controlada"

O correspondente de O Estado, em Birigui, Eurico Mattos, acaba de informar, em matéria especial, que o assunto Parvovirose Canina, doença causada por Virus-Parvovirus, que vem atingindo indiscriminadamente a raça animal, com uma taxa elevada de mortalidade (por volta de 80%), está totalmente controlada naquela cidade, por meio de aplicação do antibiótico SB-73. A droga, aplicada pelo veterinário biriguense, dr. Murillo Mazzeto, é fabricada pelo dr. Odilon da Silva Nunes, médico-clínico geral ginecologista e pesquisador.

O dr. Murillo Mazzeto — prossegue o nosso correspondente — vem tratando de inúmeros cães acometidos de Parvovirose e Cinomose, cujos primeiros sintomas são notados pela depressão do animal, perda de peso e apetite, além de vômitos e diarreias sanguinolentas.

Segundo o dr. Murillo, ao tomar conhecimento dos efeitos do antibiótico SB-73 produzido pelo dr. Odilon da Silva Nunes, na doença New Castle, com resultado (em estatísticas) 100% positivos e também em outros tipos de males provocados por vírus e com a autorização do médico-pesquisador — passou a fazer aplicações nos cães sob seus cuidados, acometidos de Parvovirose e Cinomose.

Sobre estas aplicações, assim falou o médico-veterinário Murilo Mazzeto: "Realmente esta doença denominada Parvovirose tem se alastrado muito pela região e, em Birigui, tivemos muitos casos. A princípio ela matou praticamente 100% dos animais e, então, nós começamos a tratá-la com o novo antibiótico SB-73, que estamos testando no momento. Esta Parvovirose é uma doença causada pelo vírus denominado Parvovirus que causa uma alta taxa de mortalidade de animais em torno de 80 a 100%. Os animais apresentam uma depressão muito grande com perda de apetite e, posteriormente, vômitos e diarreias que podem tornar-se sanguinolentas, com a temperatura oscilando entre 40 e 41 graus e, em consequência disso, os animais desidratam-se rapidamente, morrendo em 24 ou 48 horas."

E ele continua: "A droga que estamos aplicando (em fase de estatísticas), é produzida pelo dr. Odilon da Silva Nunes, médico pesquisador biriguense que tem lutado há anos pela produção deste remédio, tendo sido testado em várias doenças causadas por vírus, tendo alcançado 100% de cura como no caso de New Castle, em galinhas e outros animais".

O médico veterinário afirma que "esta doença a princípio era considerada incurável, e veio a possibilidade de podermos testar essa droga. Ela já havia sido testada em vírus e tínhamos obtido ótimos resultados".

"A droga, denominada SB-73, tem um poder antiviral. Em todos os animais tratados (acometidos de virose), nós obtivemos bons resultados. Em se tratando de Parvovirose, nós estamos no momento com 100% de resultados positivos. Os animais tratados estavam nas faixas de 3 a 4 meses, sendo que alguns apresentavam idade superior a 7 meses, não atingindo a 1 ano de idade. As aplicações são feitas de acordo com o tamanho dos animais. Em alguns aplicamos 10ml e, em outros, 20ml. As aplicações são feitas em intervalos de 12 a 24 horas, sendo que, no máximo, houve três aplicações."

"E, numa visão geral, todos os animais tiveram uma rápida recuperação, pois a droga utilizada por nós não produziu, até o momento, nenhum efeito colateral e a temperatura destes animais baixou em torno de meio grau centígrado. Esta droga é produzida pelo dr. Odilon, depois de muitos anos de pesquisa de um fungo. É uma pesquisa de mais de 20 anos, com resultados excelentes no combate à virose."

"Eu estou também usando o antibiótico SB-73, nas Cinomoses, com resultados de 80% de cura. Nós suprimimos o soro. Somente estamos aplicando o antibiótico e prescrevendo uma boa alimentação aos animais. No momento, os tratados com este antibiótico foram cães acometidos de Parvovirose e Cinomose. Estamos também pensando na aplicação desta droga em animais com Peste Suína e Afrosa, grandes problemas para o rebanho brasileiro. Se tivermos oportunidade de atendermos animais com suspeita de Raiva, nós iremos também testar este novo antibiótico SB-73."

O médico veterinário então conclui: "Se os resultados continuarem a ser obtidos da mesma maneira que estamos conseguindo neste momento — já que não existe até agora uma droga ou antibiótico que aja sobre o vírus — nós estaremos trabalhando com segurança em outros tratamentos que porventura vierem a ser feitos. Agora, estamos na fase inicial, com uma pequena estatística, mas cujos resultados, após as aplicações deste antibiótico, foram 100% positivos e são animadores. Continuaremos aplicando-o, para aumentarmos ainda mais a nossa estatística, para então termos a total certeza de que estamos com uma droga salvadora no combate da Virose."



Gelly, recuperada da doença



Dr. Murillo Mazzeto

Figura 2.12 – Reportagem publicada no *Estado de São Paulo* sobre a epidemia de parvovirose em Birigui (Mendes, 1980)

Dr. Nunes guiava-se livremente pelas próprias ideias, ao largo das instituições tradicionais de pesquisa, porque pretendia trabalhar com independência e sem burocracia, ainda que ele próprio assumisse os custos de seus experimentos. Recalcitrante, personalista e avesso a aceitar ordens, transigir e conviver com pressões – essas características de sua personalidade mais tarde ajudariam a cindir um grupo de pesquisa acadêmica e médica formado em torno de seu composto –, Dr. Nunes parecia ceder apenas aos fungos.

Isolava-se, aparentemente, de propósito; não era só a academia que não o aceitava, ele também não aceitava a academia, como deixaria claro muitos anos depois, em 1993, com uma mescla de ressentimento, rejeição e orgulho por ter superado as dificuldades: “Se eu estivesse em uma universidade e tivesse de gastar a maior parte do meu tempo preenchendo formulários e escrevendo relatórios de pesquisa”, cogitou, “nunca teria chegado aonde cheguei” (Nunes, 1993). Seu comentário expressa também a aversão à burocracia que os pesquisadores têm de enfrentar em vez de se dedicarem mais intensamente às próprias pesquisas. Ele não estava sozinho nessa opinião. Um levantamento com 6.081 pesquisadores acadêmicos nos Estados Unidos detectou que as tarefas administrativas, incluindo solicitação ou gerenciamento de verbas, contratação de pessoal e compras de equipamentos ou materiais, absorvem 42% do tempo de trabalho (Decker *et al.*, 2007).

Mesmo se quisesse, provavelmente teria sido difícil trabalhar com centros de pesquisa acadêmicos, não só por causa de seu temperamento forte e personalista, semelhante ao de Pasteur, como também por uma razão mais prática: a cidade em que morava estava então longe de qualquer universidade em que estudos semelhantes ou complementares pudessem ser realizados. Celso Martinelli muito pouco podia fazer na época em seu laboratório de Araçatuba para orientar nos passos seguintes no desenvolvimento de fármacos, que exigia competências específicas, ainda por serem encontradas.

O médico cientista que havia sido hábil em construir um composto químico com as propriedades que havia idealizado e ajudado a enfrentar duas epidemias em animais não conseguia mais avançar. Falhara em conseguir aliados que pudessem ajudar a desenvolver o composto que lhe custara quase três décadas de atenção e trabalho; as associações, como as estabelecidas com os veterinários, tinham se desfeito. Sua restrita habilidade diplomática e o senso crítico apurado contribuíram para interromper as possibilidades de trabalho conjunto.

Onde quer que fosse, Dr. Nunes podia ser acusado facilmente de amador, no sentido mais comum do termo, não no de cientista amador (Latour, 2000: 241), porque sua autoridade científica

era frágil. Não havia sido treinado como pesquisador e trabalhava em edículas no fundo da própria casa, não em laboratórios de instituições formais de pesquisa, como se poderia esperar de um cientista acadêmico. Além disso, trazia problemas inesperados. Seus argumentos consistiam de expressões como *evidências de regressão tumoral*, *teoria original sobre o câncer* e *resultados experimentais*, que destoavam do vocabulário científico habitual, cujo repertório incluía *teoria*, *propostas*, *papers* e *congressos*. O microcosmo que ele havia criado, com os camundongos criados em seu próprio biotério, as teorias e os utensílios adaptados para purificar os cristais do fungo, agora se voltava contra ele.

Autofinanciado e isolado em seu laboratório particular, havia se tornado um inventor independente e prático, sem se preocupar em publicar artigos científicos com os resultados que obtinha. Para quem quer fazer ciência de acordo com as regras clássicas de produção científica, apresentadas no capítulo 1, não publicar é um erro estratégico e frequentemente fatal. Em ciência, lembra Hargstrom (1982), a aceitação de um trabalho na forma de publicações científicas estabelece o *status* de seu autor como cientista – de fato, o *status* de cientista pode ser atingido somente por esse caminho – e assegura a ele prestígio na comunidade científica.

Não era apenas por trabalhar em seu próprio laboratório particular, desvinculado de centros de pesquisa acadêmica, que Dr. Nunes deixou de publicar artigos científicos expondo seus avanços. Como médico, Dr. Nunes não precisava de artigos científicos; como cientista, não imaginava que precisava deles para estabelecer e reforçar sua autoridade como cientista. Ele não tinha o hábito de escrever artigos científicos, algo por si extremamente difícil, especialmente na distante Birigui dos anos 60, 70 ou 80. A elaboração de um artigo exigiria o acompanhamento de muitas publicações científicas nacionais e internacionais de difícil acesso já que não havia bibliotecas próximas com coleções de *Science*, *Nature* ou revistas médicas especializadas. E por que publicar, se ele havia preferido trabalhar em segredo, embalado pelo medo de falhar? Sua prioridade era isolar o cristal do medicamento que havia idealizado.

Por necessidade e limitação de recursos financeiros e materiais, Dr. Nunes havia criado métodos de trabalho essencialmente empíricos, de modo similar ao de Pasteur, que atropelara procedimentos científicos algumas vezes, como ao testar versões ainda imaturas, que felizmente funcionaram, da vacina contra o vírus da raiva em seres humanos e contra o antraz em galinhas (Latour, 1983); as regras de produção científica, porém, haviam mudado. Até aquele momento Dr. Nunes

havia produzido mais resultados práticos do que teóricos, diferentemente da visão de ciência como um processo de produção teórica, sujeito a regras próprias:

O indivíduo cientista conduz sua pesquisa no contexto de estruturas de relevância definidas profissionalmente. Essas estruturas, que proveem o cientista com uma base de motivação, interpretação e tema, formam um contexto altamente institucionalizado para a ação científica (Jactenbert, 1983: 36; tradução própria).

Quando Dr. Nunes saiu para visitar universidades e indústrias químicas próximas a Birigui, para apresentar os resultados que havia obtido e buscar ajuda para estudar melhor seu composto, não conseguiu quem lhe desse atenção: não tinha visibilidade científica e sua abordagem essencialmente empírica destoava dos modelos clássicos de produção científica. Tudo o que ele tinha, aparentemente, era um pó branco e imagens de camundongos curados. Suas provas não bastavam, porque o argumento pela autoridade não substitui o rigor na apresentação dos argumentos (Ladle *et al.*, 2005). O mundo ao qual não havia dado muita atenção agora lhe dava as costas.

Como as evidências não se amoldavam às práticas científicas convencionais, a molécula que ele havia arquitetado e formatado não interessava. Naquela época, início dos anos 80, não havia nenhum grande problema de saúde que justificasse sua entrada em cena como nas epidemias anteriores em animais no interior paulista. As empresas farmacêuticas multinacionais estavam bem estabelecidas no Brasil, embora sem nenhuma pesquisa local, haviam construído a imagem de que eram os únicos atores capazes de oferecer novos medicamentos. Como eram praticamente inexistentes as chances de seu remédio ser usado efetivamente para tratar pessoas, por estar ainda em um estágio inicial de desenvolvimento, seu laboratório e seu trabalho tornaram-se dispensáveis. A contragosto, Dr. Nunes teve de reconhecer os próprios limites: havia feito muito, mas não era capaz de fazer tudo. Desanimado por não encontrar apoio acadêmico, científico e comercial e sem saber como avançar, Dr. Nunes deixou sua pesquisa temporariamente de lado.

Capítulo 3

A construção das identidades

Na segunda etapa da trajetória do P-Mapa, relatada neste e no próximo capítulo, a pesquisa iniciada em Birigui ingressa no mundo formal da ciência. Ganha corpo um grupo de especialistas em universidades, empresas e organizações não-governamentais que caracteriza e testa o composto ainda chamado de SB-73 em modelos animais e em seres humanos. O SB-73 conquista aliados na comunidade científica formal e visibilidade. Também gera conflitos, à medida que os coordenadores do trabalho apresentam o composto como uma alternativa terapêutica nacional contra AIDS. Cronologicamente, esta fase começa em 1984 e termina em 1996. O centro da ação desloca-se para Campinas, onde se move o grupo de pesquisadores coordenados por Nelson Duran e Iseu Nunes. Dr. Nunes acompanha os avanços a distância, mas desempenha um papel decisivo nos impasses que levam à fragmentação do grupo de pesquisa formado em torno do SB-73.

Uma linguagem convincente

Em 1984, sem ver alternativa, Dr. Nunes resolveu pedir ajuda a Iseu, que havia estudado Administração de Empresas na cidade de São Paulo e trabalhava na região Norte havia quatro anos. Chamado por seu pai e decidido a ajudar a retomar o trabalho interrompido, Iseu Nunes voltou a Birigui e começou a reunir informações que mais adiante lhe permitiriam delimitar os problemas e planejar as possibilidades de ação. Começou então a se formar um grupo de trabalho que nos momentos de atividade mais intensa dos anos seguintes reuniu cerca de 80 pesquisadores voluntários.

Em 1985, examinando a trajetória de pesquisa percorrida até aquele momento, Iseu Nunes concluiu que eles teriam de seguir os caminhos convencionais de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos de modo a demonstrar a eficácia do composto. Naquele momento, essa conclusão implicava fazer os testes básicos em algum laboratório universitário e depois tentar convencer alguma empresa farmacêutica a produzir e distribuir o medicamento, de acordo com o modelo clássico de desenvolvimento de medicamentos.

Quando ele contou a seu pai que tentaria capturar o interesse de laboratórios de universidades pelo SB-73, Dr. Nunes estava tão decepcionado que apenas riu sarcasticamente (Nunes IS, 2006).

Iseu Nunes, porém, adotou outra estratégia para atrair o interesse dos pesquisadores universitários. Insistiu que Dr. Nunes escrevesse, ou ao menos assinasse, um artigo científico com os resultados que havia obtido, e Dr. Nunes concordou. Trabalhando juntos, com base nas poucas anotações, observações esparsas e em registros de memória, eles converteram os resultados experimentais obtidos até então em um resumo que foi aceito para apresentação no encontro da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência (SBPC) daquele ano, 1985. Iseu contou com a ajuda de uma amiga de infância, Alda Maria Macedo, então sócia do laboratório BioAnálises Birigui: “Ela nos emprestou livros de virologia que permitiram escrever o resumo e ajudou a bater à máquina os formulários da SBPC” (Nunes IS, 2007).

Essa foi a primeira apresentação pública do SB-73, na forma de pôster em um dos poucos congressos científicos brasileiros abertos a quem não tinha filiação acadêmica:

DESENVOLVIMENTO DE UM NOVO ANTIBIÓTICO. Odilon da Silva Nunes. Pesquisador autônomo. Metabólito extraído pela cultura de um fungo em meio protéico na forma de um composto cristalino atóxico, apresentando atividade em neoplasia e vírus. Evidenciou inibição da adsorção viral “in vitro” nos tipos possuidores de envelope lipídico (Herpesvirus e vírus da estomatite vesicular) e ação terapêutica “in vitro” em herpesvirus, adenovirus e, vírus da estomatite vesicular. Clinicamente apresentou atividade na ordem de 90% (cura) em Parvovirose, Cinomose e New-Castle. Em neoplasia apresentou atividade variando de 10% a 90% nos seguintes tumores: Linfossarcoma 180, Carcinoma Sólido de Ehrlich, Carcinoma de Mama, Tumor de Stiker, Tumor Espinocelular, Tumor Induzido por Adenovirus V. Concluímos pelos testes realizados, ação efetiva em neoplasia e vírus, nos tipos estudados. Demanda o composto, testes continuados para obtenção do tempo de excreção pelo organismo e experimentação em outras patologias (Nunes OS, 1985).¹⁸

Chamar o SB-73 de antibiótico não era um equívoco. Antibióticos eliminam micróbios ou, de modo geral, organismos causadores de doenças. Podem ser antibacterianos como a penicilina ou apresentar efeitos mais amplos, contra vírus e tumores, como o composto de Dr. Nunes, que até aquele momento era antiviral e antitumoral – portanto, um antibiótico, embora ainda não tivesse se apresentado como antibacteriano como a penicilina. Provavelmente Dr. Nunes chamava o SB-73 de antibiótico porque na época os antibióticos, como hoje, eram sinônimos de remédios poderosos,

¹⁸ A escassez de registros escritos sobre os experimentos realizados ajuda a explicar tamanha variação nas percentagens. Cópia do resumo com o autor.

porque era obtido de fungos, como a penicilina, e porque assim ele se aproximava um pouco mais de Fleming, seu modelo de persistência.

Iseu Nunes valeu-se desse resumo para buscar no meio acadêmico aliados que ajudassem a pesquisa a avançar. Antes do encontro da SBPC, viajou a Campinas, cidade a 444 km de Birigui onde morava uma de suas irmãs. Tendo em mãos o resumo, algumas anotações de experimentos, amostras do composto e imagens de camundongos curados, seguiu para a Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) e encontrou o professor chileno naturalizado brasileiro Nelson Eduardo Duran Caballero descendo as escadas do antigo prédio do Instituto de Química. Nascido em 1946 em Viña del Mar, havia se formado em química pela Universidade Católica de Valparaíso, feito o doutorado na Universidade de Porto Rico e lecionado durante três anos no Instituto de Química da Universidade de São Paulo (USP) antes de ingressar no Instituto de Química da Unicamp como professor contratado, em 1978. Como professor livre-docente desde 1982, tinha uma carreira acadêmica consolidada, que lhe permitia pensar e agir com autonomia.

- O senhor é o professor Nelson Duran? – perguntou Iseu Nunes.
- Sim. Por quê?
- O senhor faz análise química de medicamentos?
- Não. Por quê?
- Pode ver o que a gente fez?

Iseu mostrou o resumo da SBPC. Duran leu, viu as fotos de camundongos curados e impressionou-se. “Eram dados consistentes”, reconheceu Duran em 2006.

- De que universidade você é? – perguntou ele em seguida, ainda no alto da escada.
- De nenhuma.
- De que empresa?
- De nenhuma.
- Isso é seu?!
- Não, é de meu pai.
- Então traga seu pai (Nunes IS, 2008; Duran, 2008).

Duran contou que entendia pouco de desenvolvimento de medicamentos, embora já trabalhasse com a violaceína, pigmento de uma bactéria que mais tarde mostraria efeitos contra malária, mas mostrou interesse em estudar o SB-73, que lhe pareceu instigante (Duran, 1991, 2006, 2008; Duran e Menck, 2001; Nunes IS, 2006, 2008). Motivado pela curiosidade científica, pelo senso prático que o havia feito estudar química e pela visão social cultivada em uma universidade católica do Chile, Nelson Duran tornava-se neste momento um personagem-chave do desenvolvimento do SB-73. “Jamais vou esquecer a visão ampla que Nelson teve quando conversamos pela primeira vez”, comentou Iseu Nunes, 22 anos depois.

Ocorreria uma *concatenação de mediadores* (Latour, 2005: 59-62) movidos por objetivos comuns: Iseu Nunes havia traduzido os experimentos de Dr. Nunes em relatos compreensíveis a outros cientistas e dado um passo decisivo para quebrar o isolamento de Dr. Nunes e ampliar a aceitação de seu trabalho. A partir daquele momento, Nelson Duran e Iseu Nunes começaram a transformar o indefinido pó branco de Dr. Nunes em uma substância com propriedades químicas e biológicas definidas – em uma palavra, em um medicamento. O próprio texto – os documentos e relatos apresentados por Iseu Nunes a Duran – havia funcionado como mediadores, porque unia, transformava, criava interesses e motivava outros a agir (Latour, 2005: 124). Como resultado desse encontro de mediadores, o trabalho de um único homem trabalhando isolado em Birigui começava a se transformar em uma rede de pesquisa aberta, interativa e multidisciplinar.

Duran não fez concessões: caso os Nunes quisessem contar com sua ajuda, a partir daquele momento as regras a serem seguidas seriam as da ciência formal, que ele próprio seguia. A colaboração avançaria na medida em que os testes mostrassem que aqueles resultados tinham realmente sentido. Era um acordo de ganhos recíprocos: os Nunes poderiam ganhar o respaldo acadêmico que lhes faltara e Duran poderia entrar em uma pesquisa já avançada, com possibilidade de aplicação prática, ainda que até aquele momento a pesquisa tivesse percorrido caminhos não acadêmicos.

Iseu Nunes tinha encontrado um colaborador que reconhecia e aceitava o trabalho de Dr. Nunes, mas não foi fácil seguir adiante. De volta a Birigui, comunicou: “Pai, um professor da Unicamp quer falar com você.” A resposta de Dr. Nunes foi intempestiva: “Eu não vou!” Ressentido pela contínua indiferença das universidades que havia visitado, Dr. Nunes recusava-se a encontrar Duran (Nunes IS, 2008). Iseu insistiu e argumentou até finalmente o convencer.

Dr. Nunes, Iseu e Duran formaram o núcleo de uma rede de pesquisa e concordaram que era necessário seguir desde o começo as regras internacionais de desenvolvimento de fármacos – da

análise química aos testes biológicos que permitissem a aprovação do composto pelas autoridades regulatórias – definidas pela FDA e detalhadas no *Guide to Clinical Trials*, de Bert Spilker (1991). Usando esse livro como guia, Iseu e Duran prepararam um plano de trabalho para transformar o pó branco em medicamento.

O Cedecab

Ao examinarem o que deveria ser feito para avançar na pesquisa sobre o SB-73, Iseu e Duran reconheceram que não tinham dinheiro nem experiência em desenvolvimento de fármacos. Teriam de pedir ajuda a outros pesquisadores que pudessem testar se o composto desenvolvido em Birigui tinha realmente propriedades terapêuticas e, principalmente, se era de uso seguro: se fosse muito tóxico, teria de ser deixado de lado, como acontece com muitas moléculas que podem agir de modo eficaz sobre tumores ou microrganismos, mas são por demais danosas ao organismo que deveriam tratar. Aparentemente, porém, não havia, nem nas universidades nem nas empresas farmacêuticas, profissionais com experiência em estudos pré-clínicos em modelos animais, já que era raríssimo aparecer um candidato a medicamento cujos desenvolvedores quisessem seguir as regras internacionais de desenvolvimento de fármacos. Como o Brasil ainda não reconhecia patentes de medicamentos, as empresas não tinham interesse em desenvolver medicamentos originais no Brasil.¹⁹

Nessa época, meados da década de 80, Iseu Nunes, já formado em administração de empresas, havia começado a cursar Direito em Araçatuba. Familiarizado com o gerenciamento de organizações, ele propôs a criação de uma organização não-governamental para coordenar a pesquisa sobre o SB-73 e facilitar a aproximação com empresas, governo e outros potenciais colaboradores. Dr. Nunes e Nelson Duran concordaram com a instituição dessa organização, que ganhou o nome de Centro de Desenvolvimento de Novos Compostos com Atividade Biológica (Cedecab), formalizada em 1987. Fundamentada em metodologias de trabalho próprias do meio acadêmico, a nova

¹⁹ Em 1971, o governo brasileiro aprovou uma lei que permitia a produção de medicamentos ainda sob a proteção de patentes com o propósito de reduzir as importações, encorajar a pesquisa e o desenvolvimento de fármacos e deter a desnacionalização da indústria farmacêutica. A pressão do governo dos Estados Unidos levou o Brasil a adotar uma lei de patentes, aprovada em 1996 e implantada em 1997. Outro marco deste setor foi a criação, em 1999, da lei de medicamentos genéricos, que podem ser feitos livremente depois de expirada a patente, a baixos custos, sem ter de investir em pesquisa e desenvolvimento. As políticas governamentais de saúde incentivam o consumo de genéricos para ter autonomia de escolha, já que várias empresas podem fabricar o mesmo fármaco, e evitar impasses de preços com fabricantes que produzem medicamentos ainda protegidos por patentes (Cohen, 2006). Para empresas sem estruturas de pesquisa e desenvolvimento, medicamentos genéricos representam os caminhos mais fáceis e mais curtos para obter novos produtos, já que os estudos pré-clínicos e clínicos já foram feitos pelas empresas que desenvolveram a molécula original. As empresas interessadas em produzir medicamentos genéricos, expirada a patente, têm de provar apenas que as novas versões produzidas localmente têm o mesmo efeito que as originais (i.e., são bioequivalentes) para obter a aprovação para venda (França, 2008; Valente, 2006).

organização iria submeter o composto criado por Dr. Nunes ao escrutínio da ciência. Se avançassem, os testes poderiam tornar possível a conversão entre dados, dinheiro, prestígio, credenciais, argumentos, estudos científicos e assim por diante (Latour e Woolgar, 1982: 35), assim fazendo a pesquisa ganhar novos aliados e seguir adiante.

Os coordenadores do Cedecab achavam necessário integrar quatro vertentes do trabalho com o SB-73, marcando a passagem de um composto em escala laboratorial para os primeiros testes em seres humanos que, duas décadas depois, seria chamada de pesquisa translacional – a passagem dos estudos laboratoriais até os primeiros estudos em seres humanos, que constitui um desafio mesmo para países com tradição em pesquisa farmacêutica como os Estados Unidos (Kaiser, 2006a e 2006b; Erickson, 2006).

A primeira foi a pesquisa básica, voltada à caracterização química, toxicidade e atividade biológica do composto, por meio de testes controlados em animais; essa vertente, realizada por grupos acadêmicos, ajudaria a coletar informação para melhor caracterizar a estrutura química e as propriedades do composto e para cumprir as futuras exigências das autoridades regulatórias. A segunda, a pesquisa tecnológica, consistia na construção de equipamentos que viabilizassem a produção do composto em quantidade suficiente para abastecer os testes em animais e facilitasse a futura produção em escala industrial. A terceira era a pesquisa clínica, que começaria alguns anos depois, motivada pelos resultados positivos que saíam das pesquisas básicas.

Por fim, a quarta vertente de trabalho: a proteção dos direitos de propriedade intelectual, por meio do registro de patentes, que Iseu Nunes escreveu enquanto cursava Direito. Os coordenadores da pesquisa patentearam o composto imaginando que os futuros *royalties* da patente poderiam mais tarde fornecer os recursos financeiros para o Cedecab financiar outras pesquisas. Entretanto, como eles logo descobriram, nenhuma empresa farmacêutica brasileira estava interessada em investir nos testes finais do composto. Os caminhos convencionais não funcionariam. As patentes, porém, seriam mais tarde importantes para criar um modelo mais amplo de produção e distribuição de medicamentos.

À frente do planejamento, em vista da limitação de recursos materiais, humanos e financeiros, Iseu Nunes adotou a estratégia de força-tarefa, conceito criado nos anos 40, hoje bastante utilizado em estratégias empresariais e governamentais para designar uma forma de organização temporária que reúne meios e pessoas focadas em objetivos específicos. “Força-tarefa é um arranjo ou rearranjo de forças produtivas focado em um objetivo bem definido, sem a preocupação de criar

estruturas permanentes”, conceitua Nunes (2009). Como resultado desse esforço concentrado, em sete anos o grupo reunido em torno do P-Mapa definiu as primeiras possibilidades de uso do composto, expandiu sua produção de 1 litro para 100 litros, mantendo o tempo de fermentação (120 horas), e o empregou para tratar pessoas com HIV/AIDS. Esse percurso dos estudos laboratoriais aos testes clínicos preliminares caracteriza um caso raro de pesquisa translacional no Brasil.

De porta em porta

Iseu Nunes e Nelson Duran começaram em 1986 a ver o que eles próprios poderiam fazer – Dr. Nunes preferiu manter-se longe das universidades. Duran convidou outros cientistas para estudar as propriedades biológicas do composto enquanto Iseu procurava outros especialistas em outras universidades, empresas e laboratórios privados de análises químicas. Eles recrutavam aliados e estabeleciam alianças e colaborações científicas descrevendo o que tinham e o que precisavam “com honestidade”, disse Duran (2006). “Explicávamos aos pesquisadores de outros departamentos que não sabíamos como fazer [as etapas seguintes da pesquisa], que aquela molécula parecia importante e que precisávamos de ajuda para seguir adiante. Eles acreditaram em nós”.

Para começar, Duran bateu à porta do laboratório de Ovídio Rettori, que ele já conhecia, e de outros pesquisadores da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp. Expôs seu problema e, como não tinha nenhuma verba à mão para cobrir os custos da pesquisa, ofereceu a única moeda que tinha: a possibilidade de assinarem juntos um *paper* com os resultados que obtivessem. Concordaram e, em alguns meses, fizeram os testes que, em um artigo publicado alguns anos depois, indicaram que o SB-73 não era tóxico nem para células nem para cromossomos (Duran *et al*, 1993).

Duran pretendia repor os reagentes químicos usados nos experimentos na Faculdade de Medicina da Unicamp e, de modo mais amplo, integrar e acelerar as pesquisas de caracterização química e biológica do SB-73. Com esse propósito ele escreveu um projeto de pesquisa, a que deu o título “Estudos biológicos de um novo composto (SB-73) com potencialidade antiviral, antineoplásico e imunizante”, e o enviou à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp), uma das principais agências regionais de apoio à ciência no Brasil, esperando obter recursos financeiros que lhe permitiriam levar adiante os estudos com o composto.²⁰

²⁰ A Fapesp contou com um orçamento de R\$ 769,3 milhões em 2008 e de R\$ 666,7 milhões em 2009 (até novembro) (www.fapesp.br/estatisticas/receitas/, acesso em 29 de março de 2010). Em 2008, o Conselho Nacional de Pesquisas Científicas e Tecnológicas (CNPq) administrou um orçamento próprio de R\$ 1,4 bilhão e R\$ 484,7 milhões dos Fundos Setoriais (www.cnpq.br/cnpq/docs/relatorio_gestao_2008.pdf, acesso em 29 de março de 2010).

Na carta que anexou ao projeto, datada de 11 de maio de 1987, ele contava que o SB-73 havia sido isolado e caracterizado por seu grupo de pesquisa, em colaboração com Dr. Odilon da Silva, do Cedecab, que ele apresentava como “entidade de pesquisa sem fins lucrativos, registrado devidamente nos organismos competentes”. Contava também que o composto era objeto de uma solicitação de patente nos Estados Unidos, “devido à incapacidade de registrar compostos de interesse biológico no Brasil”, e explicava:

A solicitação de auxílio para a Fapesp se está limitando somente ao apoio de pagamento a terceiros (análises biológicas, farmacológicas e clínicas com o SB-73) de maneira a custear os gastos dos professores que farão as análises e de assegurar que serão feitas num período mínimo possível. Também estão sendo solicitados alguns materiais de consumo.

A parte mais relacionada com biotecnologia neste projeto está sendo solicitada tanto ao CNPq quanto ao PADCT para os estudos de viabilização da produção do SB-73 em escala semipiloto e posterior escala piloto. Neste momento também contamos com o apoio da Fapesp através de um projeto pessoal de Biotecnologia (Proc. 85/2589-0) do qual poderemos utilizar um mini-biorreator que está sendo importado pela Fapesp.

Duran argumentava:

A falta de novos antivirais e antineoplásicos de baixa toxicidade não só no Brasil como também no mundo (...) torna extremamente importante o desenvolvimento deste tipo de projeto. O SB-73 a meu entender seria o primeiro fármaco desenvolvido e produzido no Brasil.²¹

Assinada por Nelson Duran e Odilon da Silva Nunes, a proposta de pesquisa consistia da produção do SB73 em escala semipiloto, em testes de caracterização química e das atividades biológicas e atividade celular a serem feitos por equipes do Instituto de Química e da Faculdade de Medicina da Unicamp, em testes de eficácia contra parvovirose em cães e doença de Newcastle em aves, que Duran achou melhor refazer, na Escola de Veterinária da USP, em tratamento experimental de animais com tumores experimentais no Cedecab, em Birigui, e em exames de patologia na Unesp de Araçatuba. De acordo com as regras da Fapesp, dois pareceristas *ad hoc* (externos e anônimos) examinaram o projeto, julgaram as informações sobre a estrutura química e as propriedades

²¹ Os trechos citados constam da carta escrita por Nelson Duran, com data de 11 de maio de 1987. Documentos gentilmente fornecidos por Nelson Duran. Cópias com o autor.

do composto muito preliminares e não recomendaram o financiamento. Em resposta à negativa, Nelson Duran comentou, em uma carta de 16 de outubro de 1987:

Parece-me que os Srs. Assessores não entenderam os objetivos deste projeto. Evidentemente é um tema multidisciplinar de difícil análise. (...) Nunca minha intenção foi considerar estes resultados além do caráter preliminar, já que precisamos de um reconhecimento por autoridades científicas competentes nas diferentes áreas como biologia molecular, citologia, toxicologia, farmacologia, veterinária, etc., para passar a outras etapas clínicas.

É impossível imaginar que só um grupo pode fazer sozinho todos estes testes. A única maneira de poder receber os dados rapidamente é apoiar os grupos interessados nos testes de atividade biológica financeiramente. (...) Tenho plena certeza que o SB-73 tem grande potencialidade e vale a pena tentar demonstrá-la claramente.

Nelson Duran anexou as respostas às dúvidas dos pareceristas e detalhou o plano de trabalho e o orçamento, como solicitado. Uma carta enviada a ele em 27 de janeiro de 1988 informava que o pedido de financiamento havia sido recusado “com base no parecer da assessoria”, anexado à carta. O parecer questionava a aparente atoxicidade do composto, considerava “pouco explicativos” os experimentos realizados com tumores e concluía:

Somos de opinião de que o Dr. Duran, pesquisador portador de excelente Curriculum científico na área de bioquímica, deveria melhor se assessorar para a realização de testes de atividade do SB-73.

Nas condições em que o projeto foi apresentado temos convicção que o Dr. Duran não atingirá os propósitos almejados e por esta razão, sugerimos que o pedido seja denegado.

Este um é marco relevante desta narrativa, por constituir a primeira tentativa de financiamento externo e a primeira recusa formal de uma instituição nacional de apoio a pesquisa científica. Para examinar este episódio, adotarei as recomendações básicas da TAR, *ir devagar, seguir as conexões, olhar de perto*, miopemente, *manter a topografia plana e não pular*, examinando as interações pessoais diretas e situações concretas em vez de apoiar as explicações no invisível mundo do contexto social (Latour, 2005: 190-1). Ou, de outro modo, substituindo “estruturas misteriosas por pontos empiricamente traçáveis e inteiramente visíveis”. Uma organização, lembra Latour, certamente não é maior que aqueles que a organizam:

Desde que Bill Gates não é fisicamente maior que todos os seus empregados da Microsoft, a Microsoft em si, como um corpo corporativo, não pode ser um prédio vasto em que agentes individuais residam. Em vez disso, há um certo tipo de *movimento* indo através de todos eles, poucos dos quais começam e terminam no *escritório* de Mr. Gates (Latour, 2005: 179, tradução própria).

Até esse momento Nelson Duran estava mergulhado em uma estrutura misteriosa: endereçou as cartas ao diretor científico da fundação paulista, mas havia argumentado por escrito apenas com os pareceristas anônimos que haviam avaliado e recusado seu projeto de pesquisa. “Deram-nos a justificativa de que não tínhamos a experiência necessária para desenvolver novos medicamentos no Brasil, mas o que estávamos propondo era exatamente isso: criar competência para desenvolver medicamentos no Brasil”, relatou Duran (2006). Imaginando que poderia conseguir em um contato pessoal o que a instituição lhe negara, ele solicitou uma reunião com o então diretor científico da fundação, Flávio Fava de Moraes.

Em 12 de fevereiro de 1988, acompanhado de Iseu Nunes, Nelson Duran sentou-se à frente de Flávio Fava de Moraes, contou do trabalho que corria na Unicamp, apresentou os resultados já obtidos e perguntou sobre a possibilidade de rever a recusa do pedido de financiamento à pesquisa com o SB-73. “Projetos desse tipo ainda não eram factíveis”, argumentou Flávio Fava de Moraes (2009), em seu gabinete de diretor geral da Faculdade de Medicina da USP, reconstruindo a conversa de 22 anos antes. Segundo ele, a recusa se devia mais à linha da proposta de trabalho do que por desconfiança da equipe: Duran tinha credibilidade científica ou, nas palavras de Moraes, “já era cliente veterano da Fapesp”.²² Mesmo se quisesse seguir adiante, Moraes enfrentava limitações institucionais que barravam a possibilidade de apoiar a pesquisa coordenada por Duran; diferentemente do que Latour imaginou com a Microsoft, naquele momento a instituição paulista parecia maior que as pessoas que a organizavam.

Em 1987 a Fapesp ainda era essencialmente acadêmica. A Constituição paulista conferia-lhe 0,5% da receita obtida mensalmente com o recolhimento de impostos públicos para que cuidasse apenas do desenvolvimento científico no estado. Predominava o apoio financeiro a projetos individuais: cada pesquisador pedia dinheiro para seu próprio trabalho ou para o de seus estudantes de mestrado ou doutorado, na forma de bolsa de pesquisas. Havia também propostas coletivas de tra-

²² Desde 1978 até o final de 1987 Nelson Duran havia enviado 16 solicitações de apoio financeiro a pesquisa, reuniões no exterior, organização de eventos, publicações, visitas de professores estrangeiros ou bolsas para os estudantes de iniciação científica, mestrado ou doutorado sob sua orientação. Em 30 anos (1978-2008) Nelson Duran fez 126 solicitações como beneficiário direto ou responsável. Informações fornecidas por Nelson Duran.

balho, os *projetos especiais propostos pela comunidade*, chamados informalmente de *catados* por quem os analisava: “O pesquisador tinha de fazer um catado de gente, de materiais e de ideias para dar coerência ao projeto”, rememorou Moraes, que deixou a diretoria científica da fundação em 1993 para assumir o cargo de reitor da USP.

Nos anos anteriores, agrônomos, engenheiros e biólogos haviam conseguido se conectar com a fundação paulista e obtido apoio financeiro para projetos individuais ou especiais que não eram puramente acadêmicos, mas também não recebiam a denominação de aplicados ou tecnológicos. Equipes do Instituto Biológico haviam trabalhado de 1963 a 1985 com suporte da agência paulista na erradicação do cancro cítrico, uma doença severa que devastava as plantações de laranja e de outros citros no estado. As perspectivas de controle da doença, somadas aos ganhos gerados com o melhoramento genético, outra linha de pesquisa apoiada pela agência paulista nessa época, ajudaria a tornar a citricultura uma das principais culturas agrícolas do Estado, que chegou ao século 21 como um dos maiores exportadores mundiais de suco de laranja do mundo (Shozo, 1999: 161).

Em 1968, representantes do CNPq, do Fundo de Desenvolvimento Técnico-Científico do então ainda chamado Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico (BNDE, atualmente BNDES, com um S a mais para expressar a vertente social) e da Fapesp participaram da reunião de criação do Laboratório de Microeletrônica da Escola Politécnica da USP, com o propósito de produzir no país semicondutores e circuitos integrados que começavam a surgir em outros países, anunciando mudanças profundas e rápidas na eletrônica. Inaugurado em abril de 1970, o laboratório abrigou uma equipe que em julho de 1971 completou o primeiro circuito integrado e deu suporte técnico a outros laboratórios em São Paulo, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul e Paraíba (Shozo, 1999: 161).

Na década de 80 a fundação paulista, em colaboração com outras instituições, apoiara a instalação de dois radares meteorológicos, um em Bauru e outro na barragem do Departamento de Águas e Energia Elétrica (DAEE) em Ponte Nova. Outro projeto de caráter aplicado, apresentado em 1983, foi a avaliação das reservas de águas subterrâneas no estado de São Paulo, coordenado por uma equipe do Instituto de Geociências da USP com a participação de grupos da Escola Politécnica e das unidades da USP em São Carlos e Ribeirão Preto, da Unesp de Rio Claro, do Instituto Geológico e DAEE. O suporte financeiro provinha da Fapesp e de outras instituições públicas (Shozo, 1999: 177-8).

Em 1984 começou a tomar forma, também com apoio da agência paulista de financiamento à pesquisa, o Centro de Bioterismo, com o propósito de “melhorar a qualidade dos animais usados

em experimentos científicos, proceder a investigações relacionadas a patologia, genética e alimentação, além de possibilitar o treinamento de pessoal para manutenção dos biotérios e realização de experimentos”. O Centro de Bioterismo reunia instituições como o Instituto de Biociências da USP, o Biotério Central da Unicamp e o Biotério Central da então chamada Escola Paulista de Medicina, hoje Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), em colaboração com pesquisadores do Rio de Janeiro, Minas Gerais, França, Alemanha e Inglaterra (Shozo, 1999: 185). Havia certa flexibilidade para lidar com projetos especiais heterogêneos como a instalação do radar meteorológico, a medição das reservas de águas subterrâneas e a construção do centro de bioterismo:

Tais ações [os projetos especiais] foram devidamente viabilizadas quer pelos recursos adicionais obtidos a partir de gestões com o secretariado do governo ou ainda pela possibilidade de se recorrer às verbas do patrimônio da entidade, sem prejuízo de suas atividades normais (Shozo, 1999: 201).

De todo modo, propostas de pesquisadores acadêmicos que aproximassem mais de uma especialidade, como a protocolada por Nelson Duran, eram raras. A fundação começou a dar mais atenção a projetos especiais e a propostas de pesquisa aplicada depois de uma emenda na Constituição paulista de 1989 que dobrou para 1% a percentagem da receita obtida com os impostos a ser repassada à fundação – esses recursos teriam de ser empregados no desenvolvimento científico e tecnológico do estado.

A Constituição paulista reafirmaria as responsabilidades do Estado para com o desenvolvimento científico e a pesquisa e a capacitação tecnológica, assegurando o tratamento prioritário à pesquisa científica com vistas ao bem público e ao progresso das ciências. Quanto à área tecnológica, enfatizava-se a perspectiva de esta se voltar para a solução dos problemas sociais e ambientais e para o desenvolvimento do sistema produtivo (Shozo, 1999: 201).

“Pode ser que eu tenha dito que era um projeto tecnológico e que precisava de patente e de interação com empresas”, comentou Moraes. “A dificuldade [em financiar projetos desse tipo] foi diminuindo a partir de 1990”. Diminuiu por três razões. A primeira é que o orçamento havia começado a subir e quase dobrava a cada ano: US\$ 27 milhões em 1986, US\$ 57 milhões em 1987, US\$ 103 milhões em 1988, US\$ 160 milhões em 1989 (Gráfico 3.1). A segunda é que já era possível falar mais abertamente em tecnologia numa instituição até então focada em ciência básica, embora o governo federal reconhecesse o direito de registrar patentes para medicamentos somente em

1999. A terceira é que a partir de 1991 a instituição começou a receber, analisar e financiar projetos multidisciplinares, chamados de *projetos temáticos de equipe* no jargão institucional. Fava de Moraes criou essa modalidade de financiamento a partir de iniciativas isoladas – os projetos especiais – com o propósito de integrar equipes complementares de uma ou mais instituições em projetos mais abrangentes e ousados, focados em um tema e relevantes do ponto de vista científico (Moraes, 2009; Shozo, 1999: 204).

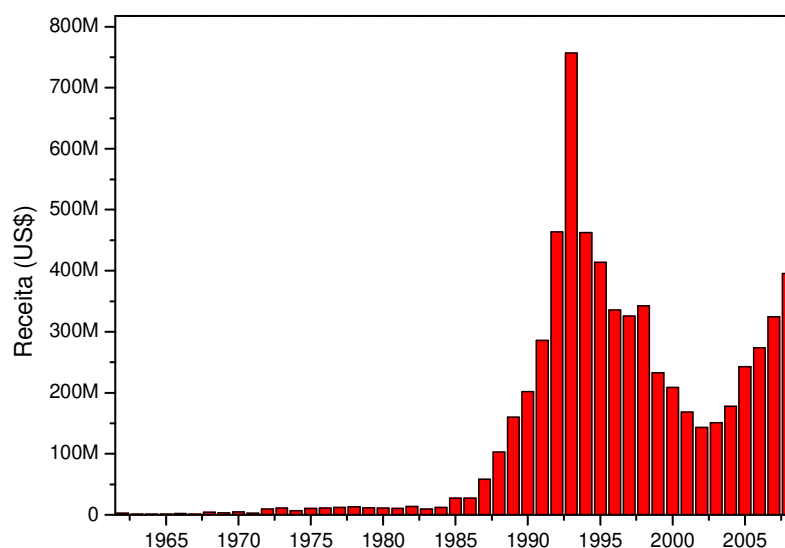


Gráfico 3.1 – Evolução do orçamento da Fapesp de 1962 a novembro de 2008; conversão pela taxa média anual de câmbio (www.fapesp.br/estatisticas/receitas_moeda_dolar.pdf)

Nelson Duran e Iseu Nunes já haviam se articulado com outros especialistas e apresentavam algo abrangente e ousado – um *projeto temático de equipe*, embora sem esse nome –, mas haviam chegado quatro anos antes de a instituição de que esperavam apoio estar apta a acolher propostas como a que colocavam em prática. Em 1987 a agência paulista ainda não havia encontrado motivação para mudar as regras que seguia com base apenas em uns poucos pedidos de financiamento que escapavam da engrenagem habitual.

A dissonância era clara. Duran e os Nunes propunham uma pesquisa transdisciplinar e aplicada, duas características do Modo 2 de produção de conhecimento, a uma instituição enraizada na ciência disciplinar e acadêmica, típica do Modo 1. Os problemas científicos que eles ofereciam eram inadequados e inoportunos, considerando as regras cognitivas e sociais adotadas no Modo 1.

Mesmo se os pareceristas tivessem apoiado a proposta de pesquisa, não haveria como avaliar o que Duran e os Nunes fizessem, porque

O controle de qualidade no Modo 1 é feito essencialmente por outros especialistas da mesma área dos participantes da pesquisa (a *revisão por pares*), que avaliam a contribuição associada principalmente a indivíduos. Na ciência disciplinar a revisão por pares direciona os indivíduos para trabalhar em problemas julgados como centrais para o avanço de cada disciplina ou especialização; esses problemas são definidos por critérios que refletem os interesses individuais e as preocupações da disciplina e de seus guardiães (Gibbons *et al.*, 2000: 8, tradução própria).

Duran e os Nunes seguiam as regras de produção de conhecimento científico, mas iam além: haviam adotado um estilo próprio do trabalho. Duran havia subvertido a ordem natural das coisas ao começar a pesquisa com sobras de tempo e de materiais de outras pesquisas; o que pedia era um financiamento para repor despesas já feitas (o caminho normal seria pedir, esperar e só então fazer). O que ele descrevia a Flávio Fava de Moraes era um problema iniciado por um grupo não acadêmico e que, em vez de esperar os problemas e as definições traçadas institucionalmente, como no caso dos projetos especiais, já mobilizava muitos grupos de pesquisas. Quanta ousadia!

E quanta esperança de ser aceito! Se aceitasse a proposta de trabalho de Duran, ainda que a convertendo da rubrica projeto individual de pesquisa para projeto especial, a instituição paulista estaria validando a possibilidade de outros grupos sociais também produzirem conhecimento científico, desfazendo o aparente protagonismo das instituições públicas de pesquisa e dos cientistas acadêmicos. Estaria também reconhecendo colaborações já em andamento com entidades sem fins lucrativos como o Cedecab ou futuramente com empresas, como nenhum outro projeto especial havia proposto até então. Por já estar correndo, a despeito das limitações financeiras, materiais e humanas, o trabalho com o SB-73 amenizava a necessidade de rituais e formalidades que reiteravam o papel da instituição, essencial na estruturação do laboratório de microeletrônica, que começou a funcionar dois anos depois das primeiras reuniões.

Do ponto de vista da agência, a Fapesp, o apoio àquele projeto não era possível, necessário ou conveniente, por apresentar modos não mais puramente acadêmicos de produção de conhecimento científico e tecnológico. Trabalhar *com* o Cedecab pode ter soado trabalhar *para* o Cedecab – e assim o pressuposto da autonomia da pesquisa científica poderia se desfazer e deixar a institui-

ção vulnerável a outras demandas: se um grupo externo às instituições acadêmicas pede e é atendido, outros poderiam pedir, mesmo que não pudessem ser atendidos.

O distanciamento histórico e a TAR sugerem que o diálogo entre Nelson Duran e Iseu Nunes, de um lado, e Flavio Fava de Moraes, de outro, era impossível. Os mundos que eles pretendiam construir, mesmo com interesses e uma linguagem comum, eram muito diferentes: um heterárquico, informal, baseado em relações pessoais e essencialmente aplicado; outro, hierárquico, formal, fundamentado em relações institucionais e essencialmente acadêmico. Segundo Duran (2006), para encerrar a conversa Flávio Fava de Moraes teria lhe dito algo como: “Peça qualquer outra coisa, menos isso, que tentarei lhe atender”.

Duran não pediu. Não esqueceu – três anos depois, procurou novamente Fava de Moraes, desta vez para apresentar os resultados positivos dos testes preliminares do SB-73 em pessoas com HIV/AIDS – nem desistiu. Mesmo sem dinheiro para custear a pesquisa, comentou dos resultados de Dr. Nunes com Marcela Haun, pesquisadora do Instituto de Biologia da Unicamp e sua ex-esposa, com quem fazia trabalhos científicos desde os tempos em que estudaram química juntos no Chile (Riveros *et al.*, 1989; Duran *et al.*, 1989). Ela entrou no grupo e ajudou muito a expandir a rede de pesquisa e os contatos. Foi por meio dela que os Nunes e outros cientistas do Cedecab conseguiram se reunir com Alexandre Vranjac, médico sanitário da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. Dr. Nunes, com base em resultados preliminares *in vitro* obtidos na Fiocruz anos antes, mostrou-lhe a possibilidade de testar o SB-73 contra herpes.

Vranjac argumentou e ofereceu outra possibilidade: em vista dos resultados animadores contra vírus e da pouca toxicidade do composto, o melhor seria testar rapidamente o composto contra uma epidemia que emergia sem qualquer controle ou medidas de contenção: a AIDS. Os primeiros casos haviam surgido nos Estados Unidos, no Haiti e na África Central em 1977 ou 1978, mas descobertos e identificados somente em 1982, dois anos depois de o primeiro caso ter sido registrado no Brasil. Em 1988, quando correu essa conversa, fazia apenas dois anos que o governo dos Estados Unidos havia aprovado o uso do antiviral AZT, então chamado de azidotimidina e hoje de zidovudina, mas o acesso ainda era restrito; seus efeitos colaterais indesejados também inquietavam, embora ainda não houvesse alternativas. “Vranjac disse ‘estou gerenciando uma secretaria de cadáveres, está morrendo gente que nem formiga’”, lembrou Iseu Nunes (2006).

Apesar da reviravolta nos planos, os cientistas do Cedecab gostaram da receptividade. Meses depois, porém, desanimaram novamente, ao saberem que Vranjac havia morrido repentinamente de

enfarto, em 21 de novembro de 1988, ao inaugurar uma UTI cardíaca cujos equipamentos ainda estavam desligados. “Ficamos novamente órfãos”, contou Iseu Nunes (2006). Se Vranjac não tivesse morrido, talvez a aliança do Cedecab com a Secretaria Estadual de Saúde tivesse avançado e o composto chegado logo, e com apoio oficial, aos testes clínicos, em razão da epidemia de AIDS, ainda sem controle. Segundo Nunes (2006), os assessores da Secretaria, a quem Vranjac havia repassado a tarefa de cuidar do SB-73, não se mostraram tão interessados na colaboração, que também morreu. Esse episódio mostra como um percurso que no final, visto de modo panorâmico, parece linear está sujeito a desvios, decepções e resultados imprevisíveis quando examinado em detalhes.

Produção ampliada

Ao mesmo tempo os Nunes e Duran trabalhavam intensamente para produzir o composto de modo viável, econômico, simples e estável e em quantidade suficiente para suprir os testes pré-clínicos. Dr. Nunes, pensando como usuário de suas próprias técnicas, havia estabelecido as bases dos métodos de produção em pequena escala, mas sabia que poderia ir além:

No começo, a fermentação durava 20 dias, mas nenhuma empresa farmacêutica aceitaria um processo tão longo, porque os custos seriam muito altos. Trabalhamos para reduzir esse tempo, e hoje toda a fermentação dura apenas 120 horas. É um processo industrial. Podemos estimular o fungo para produzir ainda mais rápido, com alguns ajustes (Nunes OS, 1993).²³

Dr. Nunes, Iseu Nunes e Nelson Duran, que ofereceu equipamentos e métodos de produção mais refinados, conversaram muito e erraram muito até verem que era de fato possível multiplicar a produção, antes feitas em reatores (fermentadores de vidro) de 1 litro, para bateladas de 100 litros, já em escala piloto (pré-industrial).²⁴ Durante essa fase de ampliação da produção e de produção em condições GLP para futuros estudos clínicos, os coordenadores da pesquisa projetaram equipamen-

²³ Em linhas gerais, o P-Mapa é obtido por meio da fermentação do fungo *Aspergillus oryzae* em biorreatores esterilizados em meio de cultura com palha de aveia e extrato de carne numa razão de 100/1 com nutrientes e sais minerais. Após 120 horas de fermentação sob temperatura de 30 a 35° C, pH 3 a 4, aeração e agitação de 40 rotações por minuto nas primeiras 48 horas, formam-se microcristais na forma de um agregado polimérico, separados da solução por filtração simples e lavados com etanol (Duran e cols., 1990, 93 e 95).

²⁴ Isso significa ir de uma escala laboratorial de produção, também conhecida como Good Laboratory Practice (GLP), para uma escala industrial de produção, ou Good Manufacturing Practice (GMP). Tanto a GLP quanto a GMP têm de seguir normas internacionais sobre qualificação das equipes, instalações, equipamentos, matérias-primas e procedimentos. A aprovação por atividades regulatórias exige que um candidato a medicamento seja produzido em condições GMP.

tos mais adequados a suas próprias necessidades e ganharam equipamentos de empresas mecânicas locais cujos proprietários acreditavam nesse trabalho. As limitações financeiras levaram a soluções originais, como usar um reator de fibra de vidro, projetado por Iseu e Duran; era muito mais barato que o tradicional, feito de aço, e levava aos mesmos resultados (Nunes IS, 2006).

Nessa época a pesquisa fermentava: as evidências de que o SB-73 havia passado nos primeiros testes em laboratório e a possibilidade de fazer o primeiro medicamento original no Brasil atraíam colaboradores.²⁵ Motivados pelos relatos de Duran, outros pesquisadores e técnicos do Instituto de Biologia da Unicamp, a despeito da falta de experiência em desenvolvimento de fármacos, concordaram em colaborar, usando suas próprias instalações, e verificar se o composto não era tóxico e se poderia realmente agir contra tumores e microrganismos causadores de doenças.

Nesse momento, a bióloga Alba Regina Monteiro Souza Brito era uma recém-chegada a Campinas. Depois de lecionar dez anos na universidade estadual e na federal da Paraíba, havia começado em julho de 1988 a trabalhar no Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas e Agrícolas (CPQBA) da Unicamp sob a perspectiva de fazer pesquisas em um amplo laboratório de ensaios pré-clínicos completos de medicamentos. Como o novo laboratório custava a sair do papel, Alba Brito começou a fazer análises químicas para empresas com o propósito de levantar recursos financeiros e equipar o próprio laboratório que ocupava provisoriamente. Foi quando Marcela Haun e Nelson Duran a convidaram para coordenar os testes de toxicologia do SB-73.

“Era uma chance de fazer pesquisa enquanto fazia ensaios toxicológicos para empresas”, contou Alba Brito (2008). Nelson Duran e Iseu Nunes, ao lhe deixarem um frasco com o pó branco necessário para os primeiros experimentos, ofereceram-lhe também um sinal concreto de gratidão, que em parte substituíra o pagamento que não tinham como fazer: uma pintura em aquarela que Alba Brito mantinha com gosto na parede da sala da casa em que morava, 20 anos depois. Em novembro de 1989 ela pediu demissão do CPQBA e se mudou para o Centro de Pesquisas da Rhodia em Paulínia sob a condição, que ela mesma negociou, de fazer os testes em animais e, em contrapartida, de treinar a equipe de biólogos da Rhodia em toxicologia. “O laboratório [da Rhodia] estava ali, montado, não me custava nada”. Os camundongos usados nos experimentos provinham de linhagens de biotérios da matriz da Rhodia (Rhône-Poulenc), França.

²⁵ Um creme antiinflamatório fitoterápico desenvolvido pela empresa nacional Aché e pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) foi apresentado como “o primeiro remédio totalmente desenvolvido no Brasil” quando começou a ser distribuído, em 2005 (Capela, 2005). Em 2007, o laboratório paulista Cristália apresentou publicamente o primeiro *me-too* brasileiro, um medicamento contra disfunção erétil com o mesmo princípio ativo e o mesmo mecanismo de ação que o Viagra, lançado em 1999 pela Pfizer (Fogaça, 2007; Fioravanti, 2008a).

Como as equipes de Campinas não conseguiriam fazer todos os testes que poderiam avaliar a eventual toxicidade do composto arquitetado por Dr. Nunes, Iseu Nunes procurou Celso Martinelli na Unesp de Araçatuba. Martinelli já havia se aposentado, mas por lá estava um de seus discípulos e já professor-assistente da Unesp, Ronaldo Maia Melhado, que orientou os estudos de anatomia e patologia que avaliaram eventuais efeitos tóxicos em diferentes tecidos dos animais experimentais (Nunes IS, 2008). Iseu Nunes, à frente do Cedecab, realizava os planos de Dr. Nunes, à medida que a pesquisa com o SB-73 progredia nas universidades, e havia se revelado hábil articulador e gerenciador de equipes, em conjunto com Duran.

Os estudos pré-clínicos de toxicologia, em camundongos, ratos e macacos, mobilizaram equipes em duas universidades públicas, Unicamp e Unesp, e duas empresas – a própria Rhodia, em Paulínia, onde correram os testes mais simples, de curta duração, e um laboratório de análises clínicas, Prevlab Laboratório Clínico, de Campinas, cujo proprietário, Sidnei Arcifa, que conhecia Alba Brito e havia estudado na Unicamp, havia concordado em fazer, sem cobrar, os exames bioquímicos de sangue nos animais em busca de sinais de toxicidade do SB-73. Os testes de toxicidade de longa duração culminaram a retirada de órgãos de cerca de 130 camundongos que haviam tomado SB-73 durante 90 dias.

Dessa operação, que revela a motivação e o poder de mobilização da rede de pesquisa formada até então, participaram nove pesquisadores da Rhodia, incluindo Alba Brito, três da Unicamp e dois da Unesp e duas técnicas da Prevlab – lá estavam também Sidnei Arcifa, Marcela Haun, Nelson Duran e Iseu Nunes. Sob a coordenação científica de Alba Brito, trabalharam em um laboratório emprestado do Instituto de Biologia da Unicamp durante três dias seguidos, em um final de semana prolongado de dezembro de 1990, de coleta de sangue de camundongos, que seria analisado no Prevlab, e de órgãos, que seriam depois estudados na Unesp de Araçatuba. Em maio de 1991, dois meses depois de ter sido dispensada da Rhodia, que havia fechado o centro de pesquisas em Paulínia por causa da recessão econômica gerada pelo Plano Collor, Alba Brito voltaria à Unicamp. Nesse mesmo ano, ela ajudaria a planejar a fase seguinte dos testes de toxicologia, desta vez em macacos-prego (*Cebus apela*), uma espécie biologicamente mais próxima do ser humano, que seria realizado pouco tempo depois no Centro de Primatologia da Unesp de Araçatuba, coordenado por José Américo de Oliveira.

Iseu Nunes e Nelson Duran haviam construído uma estrutura organizacional de pesquisa que funcionava de modo descentralizado, valendo-se de instalações que não eram próprias – como Dr.

Nunes havia feito duas décadas antes, contando com instalações e especialistas de indústrias de óleo em Birigui, também por causa da limitação de recursos humanos e materiais. Agora, porém, a pesquisa se aliava aos interesses acadêmicos, na medida em que servia para formar ou aproveitar recursos humanos e para gerar *papers* que conferem credibilidade aos objetos que descrevem e aos cientistas que os assinam.

Os primeiros artigos

Em 1989, quatro anos depois de ter conhecido Nelson Duran, Iseu Nunes concluía o curso de Direito e o Cedecab estava em funcionamento. O pedido de patente no Brasil, extensiva aos Estados Unidos e à Europa, havia sido encaminhado, por meio do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), como forma de proteger os direitos de uso do composto, mesmo que o Brasil ainda não reconhecesse os direitos de propriedade intelectual sobre fármacos. Os dois primeiros artigos científicos sobre o SB-73 haviam sido concluídos e saíram na *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* em 1990, 42 anos depois dos primeiros experimentos realizados na Faculdade de Medicina de Curitiba (Figuras 3.1 e 3.2).²⁶

O primeiro artigo, assinado por Duran e Dr. Nunes, mostrava que a molécula produzida pelo fungo *Penicillium* sp. era complexa e encorpada, com peso molecular de 316 kiloDaltons (a hemoglobina, a molécula que transporta oxigênio às células do corpo, apresenta um peso molecular de 68 kiloDaltons). O trabalho atribuiu à molécula um nome e uma estrutura química – enfim, uma identidade química, que ajudaria a estabelecer a legitimidade científica que lhe faltava e poderia facilitar a entrada em universos antes apenas tangenciados. O próprio nome que a molécula ganhou expressa sua complexidade: anidrido polimérico de fosfolinoleato de magnésio e amônio proteico.

As análises coordenadas por Duran demonstravam que os principais componentes da molécula eram magnésio e fosfato, amônio, ácidos graxos (gorduras) e proteína. Notavelmente, Dr. Nunes havia vislumbrado essa composição química: anos antes, comentara com Iseu que ele presumia que o cristal, quando visto em microscópio óptico, era morfologicamente muito semelhante a cristais de outro composto, o sulfato magnesiano amoniacal, que ele havia visto em livros de química, possivelmente em consequência dos ingredientes do meio de cultura do fungo (Nunes OS, 1993; Nunes IS, 2008).

²⁶ Os pesquisadores do Cedecab mencionaram “apoio à Fapesp” nos Agradecimentos das primeiras páginas dos artigos por terem usado equipamentos e sobras de reagentes químicos de pesquisas que haviam recebido apoio financeiro da fundação (Nunes, 2009).

CHARACTERIZATION OF AN AGGREGATED POLYMER FROM *PENICILLIUM* SP. (PB-73 STRAIN)

N. DURÁN and O. Da-SILVA-NUNES*

Laboratório de Química Biológica, Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas,
13081 Campinas, SP, Brasil

*Centro de Desenvolvimento de Compostos com Atividade Biológica (CEDECAB),
16200 Birigui, SP, Brasil

1. We describe a polymeric form of magnesium ammonium phosphate associated with linoleic acid and a basic protein produced by *Penicillium* sp (strain PB-73).
2. Chemical and physical data suggest a structure characterized as an aggregated polymeric form of protein magnesium ammonium phospholinate anhydride.
3. The aggregated polymer has an approximate molecular weight of 316 kDa and a phosphate/magnesium ratio of 2.34.

Key words: polymeric phosphate, *Penicillium* sp, magnesium ammonium phosphate.

Introduction

There is indirect evidence for the existence of labile inorganic phosphorus compounds in certain fungi and algae (Kulaev and Okorokov, 1967). Norman et al. (1965) and Bieber and Boyer (1966) have isolated a so-called unidentified phosphate from the mitochondria of rat liver. This phosphate, which was extracted with ammonia-urea, did not adsorb on the anion exchange resin Dowex 2 X-10 and a large fraction of the material did not pass through a dialysis membrane after 8 h at pH 11. Vasington and Murphy (1962) and Rossi and Lehninger (1963) demonstrated the ability of mitochondria of rat liver, lung and brain to accumulate a large amount of calcium phosphate (Harold, 1966). Brierley et al. (1962) observed a similar accumulation of Mg^{2+} and orthophosphate ions. It had been demonstrated cytochemically that in yeast cell magnesium accumulates mainly in vacuoles (Okorokov et al., 1980; Cramer and Davis, 1984). Chappell and Greville (1963) observed a fixed relationship between Ba^{2+} , Sr^{2+} , and Mn^{2+} and phosphate and in each case the phosphate/ Me^{2+} ratio was 1/1.7.

In this report we describe the characterization of an extracellular aggregated polymer of magnesium ammonium phosphate associated with linoleic acid and a basic protein from a *Penicillium* sp. (strain PB-73) which exerts antiviral, antineoplastic and

Research supported by CEDECAB (CGC 55751085/0001-31) (No. 001/80). Publication supported by FAPESP.

Correspondence: Dr. N. Durán, Instituto de Química, UNICAMP, Caixa Postal 6154, 13081 Campinas, SP, Brasil.

Figura 3.1 – Primeira página do artigo sobre a caracterização química da molécula de SB-73 publicado em 1990 na *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*

COMPARISON OF THE ANTIVIRAL ACTIVITY AND TOXICITY OF A PROTEIN MAGNESIUM AMMONIUM PHOSPHOLINOLEATE ANHYDRIDE POLYMER WITH OTHER ANTIVIRAL DRUGS

N. DURÁN, M. HAUN*, L. PEREIRA-DA-SILVA*, R. PISANI**,
F.J.C. PISANI**, A.R.M. SOUZA-BRITO*, M.N. MAZETTO***
and O. Da-SILVA-NUNES***

Laboratório de Química Biológica, Instituto de Química, *Departamento de Bioquímica,
Instituto de Biologia, and **Laboratório de Genética Médica, Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual de Campinas, 13081 Campinas, SP, Brasil

***Centro de Desenvolvimento de Compostos com Atividade Biológica (CEDECAB),
16200 Birigui, SP, Brasil

1. SB-73, a magnesium ammonium phospholinoleate anhydride aggregate, exhibited antiviral action *in vitro* in the concentration range of 50 to 100 µg/ml against herpes simplex type 1, stomatitis vesicular virus, adenovirus type 5, and *in vivo* in the dose range of 0.7 to 1.3 mg/kg against canine parvovirus and distemper virus.

2. The lethal dose (LD₅₀) was 2.71 ± 1.55 g/kg body weight in mice inoculated intraperitoneally. Oral ingestion of the aggregate up to 30 g/kg body weight by mice had no lethal effects during the 14 days of observation.

3. In *in vitro* cytotoxicity experiments with fibroblasts (V-79 Chinese hamster cell line), no toxic effects were observed with SB-73 concentrations (120 µg/ml) having antiviral activity.

4. In a cellular proliferation experiment using hamster V-79 cells, we observed 72% proliferation after treatment of the cells with a high concentration (500 µg/ml) of SB-73.

5. Compound SB-73 showed no genotoxicity for human lymphocytes at concentrations of 100 µg/ml.

6. When the cytotoxicity and genotoxicity of SB-73 were compared with those of acyclovir, idoxuridine and AZT at 500 µg/ml concentrations the compound was found to have effects similar to those of acyclovir.

Key words: antiviral activity, polyphosphate, magnesium ions, acyclovir, idoxuridine, AZT, herpes virus, adenovirus, stomatitis vesicular virus, parvovirus, distemper virus.

Introduction

The aim of antiviral chemotherapy research is to discover antiviral agents that specifically inhibit viral multiplication without affecting normal cell division. Treatment of viral infection with currently available antiviral agents is often complicated by hematological

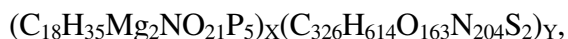
Research supported by CEDECAB (Nos. 002/87 and 003/87). Publication supported by FAPESP.

Correspondence: Dr. N. Durán, Laboratório de Química Biológica, Instituto de Química, UNICAMP, Caixa Postal 6154, 13081 Campinas, SP, Brasil.

Figura 3.2 – Primeira página do artigo sobre atividade antiviral e toxicidade da molécula de SB-73 publicado em 1990 na *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*

As análises descritas nesse trabalho indicavam que os fosfatos representavam $45,2 \pm 2,7\%$ da molécula, o magnésio $20,1 \pm 0,9\%$ e os lipídeos, $11,6 \pm 4,3\%$, amônio $10,0 \pm 3,3\%$ e proteínas $0,49 \pm 0,07\%$. Os aminoácidos se distribuíam do seguinte modo (em gramas por 100 gramas de proteína): ácido aspártico (7,19%), treonina (3,56%), serina (7,56%), ácido glutâmico (8,53%), prolina (0,5%), glicina (9,69%), alanina (7,476%), valina (1,0%) , MRT (4,38%), isoleucina (2,54%), leucina (3,03%), tirosina (0,5%), fenilalanina (1,0%), histidina (2,73%), lisina (3,56%), triptofano (1,3%) e arginina (35,2%). Os componentes que haviam identificado explicavam a toxicidade bastante baixa ou sua aparente atoxicidade: eram todos familiares ao organismo, que os metabolizava corriqueiramente.

Outra análise, publicada no mesmo artigo, indicou que o elemento químico carbono representava 38,9% da molécula, o hidrogênio 6,1%, oxigênio 25,9%, nitrogênio 28,4% e enxofre 0,6%. Os dados obtidos sugeriam que a fórmula química do SB-73 deveria ser



a primeira parte correspondendo ao agrupamento de fosfato, amônio e magnésio e ácido linoleico, o principal componente lipídico, e a segunda à porção proteica. Com base nessas informações, os autores propunham uma estrutura química espacial para a molécula de SB-73 (Figura 3.3)

Esse trabalho apresentava as primeiras imagens da molécula de SB-73 vista ao microscópio (Figura 3.4). Ao final, em uma indicação de que a pesquisa havia sido feito de modo aberto e coletivo, os autores agradeciam a dois coordenadores de outros laboratórios do Instituto de Química da Unicamp, Graciliano de Oliveira Neto e Walter Martins, e a dois pesquisadores do Instituto de Química da Universidade de São Paulo, Lucia Pereira da Silva e Adelaide Faljoni-Alario, com quem Nelson Duran colaborava, por terem participado, com diferentes técnicas, das análises químicas do SB-73. Fred Fujiwara, professor do Instituto de Química que havia feito uma leitura crítica do manuscrito, foi igualmente lembrado.

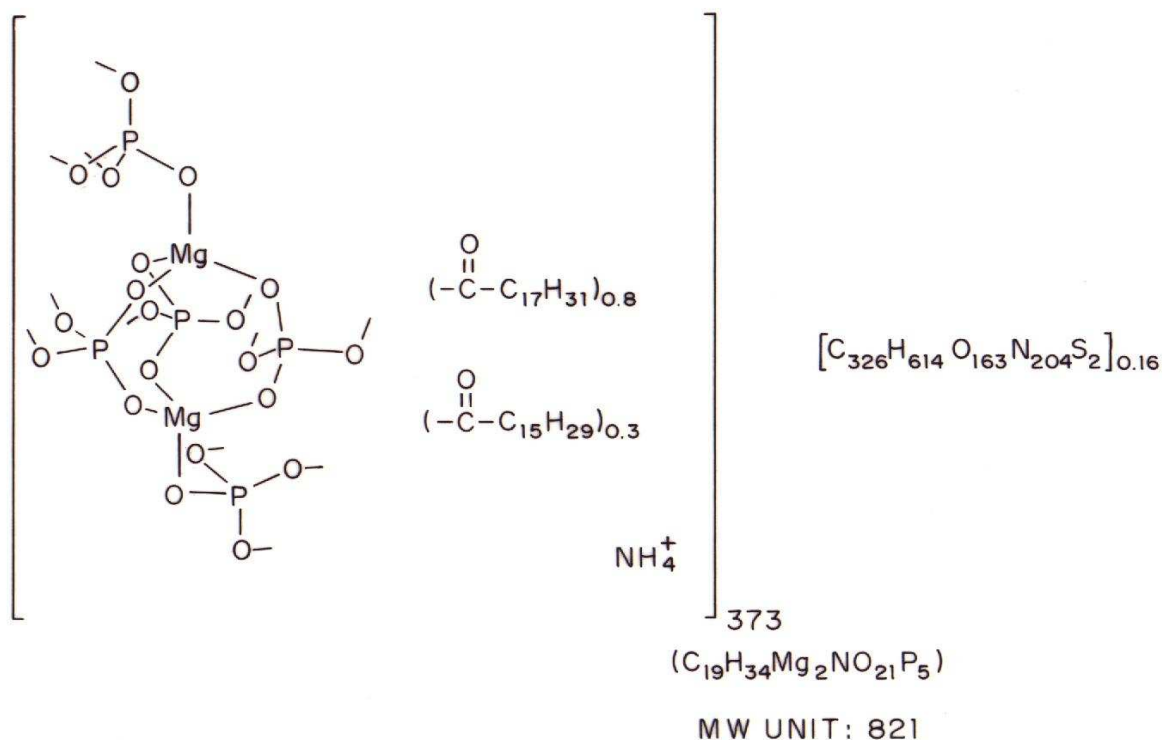


Figura 3.3 – Estrutura química espacial da molécula de SB-73 (Duran e Nunes, 1990)

Enquanto o primeiro artigo mostrava o que era a substância, o segundo mostrava o que ela fazia, neste primeiro momento contra vírus. Assinado por oito autores (Nelson Duran, do Instituto de Química da Unicamp; Marcela Haun, Lúcia Pereira-da-Silva, e Alba Souza-Brito, do Instituto de Biologia da Unicamp; Regina Pisani e Francisco Pisani, da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp; e Murilo Nunes Mazetto e Odilon da Silva-Nunes, do Cedecab), o segundo artigo demonstrava que o SB-73 era potencialmente um antiviral de ação ampla. Havia agido *in vitro* contra os vírus do herpes simples tipo 1, da estomatite vesicular e o adenovírus tipo 5 e *in vivo* (em células de fibroblastos de hamsters) contra parvovírus e cinomose (sua ação sobre herpes havia sido apresentada em 1988 em um congresso em Caxambu, Minas Gerais).

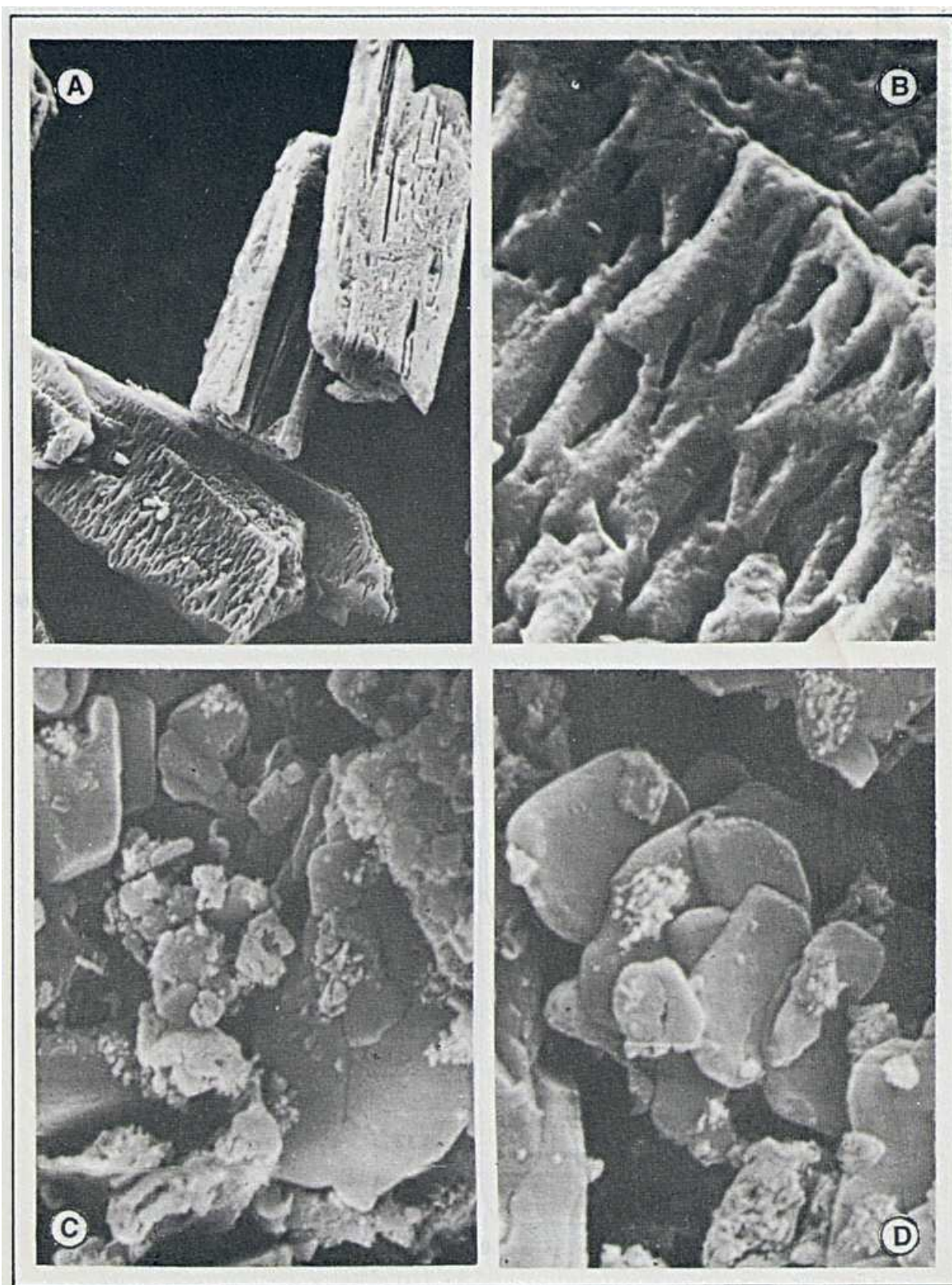


Figura 3.4 – A molécula de SB-73 (imagens A e B, com ampliação de 800 e 8.000 vezes) e o complexo magnésio-amônia-fosfato (MgNH_4PO_4) (C e D, com ampliação de 800 e 8.000 vezes) examinadas por microscopia eletrônica de varredura (Duran e Nunes, 1990)

Limite alto de tolerância

Diferentemente dos outros três compostos com os quais havia sido comparado (o aciclovir e o iduxurina, usados contra herpes, e o AZT, que começava a ser usado contra o vírus HIV e as infecções oportunistas que acompanhavam a AIDS), o SB-73 não havia mostrado qualquer efeito tóxico em culturas de células e em cães. O composto apresentou uma margem de segurança – ou limite de tolerância – bastante alta também em animais: nenhum sinal relevante de toxicidade emergiu dos testes em macacos e ratos que receberam doses até seis vezes maior que a terapêutica (5 miligramas por quilograma) durante 30, 60 ou 90 dias. Nenhum efeito teratogênico (sobre o feto) havia sido detectado em camundongos fêmeas com doses de 30 miligramas por quilograma (Duran e Nunes, 1990; Duran *et al.*, 1990).

Os dois trabalhos confirmavam o que Dr. Nunes havia feito e uma parte do que o trabalho da SBPC havia descrito alguns anos antes. Marcavam o nascimento científico oficial do SB-73, que então deixava de ser um misterioso pó branco e se tornava um composto com identidade química e propriedades básicas definidas. Conferiam valor e legitimidade científicas ao SB-73. Com eles, Nelson Duran estabeleceu um vocabulário coerente com os métodos clássicos de produção científica, usando-o para atrair mais interessados, ampliar a equipe de trabalho, testar novas aplicações e acelerar a aceitação pública do composto. Muitos problemas da etapa anterior, em que um médico trabalhava sozinho e sem credibilidade, haviam se resolvido, mas o SB-73 ainda carecia de uma identidade definida, já que não era claro quais doenças, exatamente, poderia ajudar a resolver.

A médica Sílvia Bellucci se interessou por essa pesquisa antes mesmo desses estudos estarem concluídos, motivada pela credibilidade e liderança científica de Nelson Duran. A seu pedido, ela havia se prontificado em 1987 a avaliar os efeitos do SB-73 no tratamento de uma doença causada pelo fungo *Paracoccidiosis brasiliensis* que debilitava as defesas do organismo, como parte da proposta de pesquisa apresentada à Fapesp, mas a colaboração não avançou, já que o projeto não obtivera o financiamento solicitado. Nessa época ela se tornava uma das pioneiras no tratamento da AIDS em Campinas.

Formada pela Unicamp, Sílvia Bellucci havia lido em 1981 em uma revista médica inglesa os relatos dos primeiros casos de pessoas que haviam morrido por causa da então enigmática doença. Havia também criado na Unicamp um ambulatório para pessoas com AIDS, que lhe dera visibilidade a ponto de ser convidada para integrar a comissão estadual e a nacional de controle da epidemia emergente. Depois de o ambulatório ter sido fechado em 1986, quando estava em um congres-

so médico em Paris, ela continuou atendendo pessoas com AIDS em espaços provisórios até janeiro de 1987, quando criou uma organização não-governamental, o Centro Corsini, para oferecer serviços ambulatoriais para pessoas com AIDS (o nome do centro era uma homenagem a Antonio Carlos Corsini, médico e professor de Imunologia da Unicamp falecido em 1984).²⁷

Em 1988, Sílvia Bellucci, como todos os outros médicos, precisava com extrema urgência de medicamentos para tratar pessoas com AIDS, que desde o início dos anos 80 se espalhava rapidamente e ainda não contava com tratamentos adequados: a única alternativa contra AIDS, o AZT, ainda era cara e escassa. Foi quando Marcela Haun e Nelson Duran lhe perguntaram se teria interesse em participar da pesquisa com o SB-73. Os resultados dos experimentos devem ter favorecido sua decisão de colaborar com o grupo do Cedecab. Além dos resultados relatados nos artigos científicos, Denise Ciampi, estudante de mestrado da Unicamp ligada à equipe científica do Centro Corsini, havia verificado que o sobrenadante (camada superficial) do soro sanguíneo tratado com SB-73 era capaz de ativar a proliferação de um tipo de células de defesa, os linfócitos, mantidos em cultura, e informado isso a Silvia Bellucci. O sangue que ela havia examinado havia sido colhido de Dr. Nunes, Iseu Nunes e Nelson Duran, os primeiros voluntários saudáveis a tomar o SB-73 para saberem se o composto era realmente seguro para uso em seres humanos ou, de modo mais simples, se não fazia mal. De fato não fazia e, melhor, parecia ativar algo no próprio soro sanguíneo de modo a ativar as defesas do organismo (Bellucci, 2008; Duran, 1991; Nunes, 2006).

Silvia Bellucci, Nelson Duran e Dr. Nunes planejaram os primeiros testes formais do SB-73 em seres humanos no Centro Corsini. Após aprovados pela comissão de ética médica que analisava os projetos de pesquisa do Corsini, os testes começaram em 1988 com um experimento simples, como protocolo aberto, em 25 participantes voluntários portadores do vírus HIV; até meados dos anos 90, quando esse grupo de pesquisa se desfez, cerca de 100 pessoas tomariam voluntariamente o SB-73 no Centro Corsini. Eram testes abertos de eficácia do composto, já que “não era possível comparar um medicamento experimental, o SB-73, com outro também experimental, o AZT, que ainda era caro”, relatou Silvia Bellucci (2008). O AZT era caro porque era importado e, portanto, fora do alcance da maioria dos portadores de HIV/AIDS, diferentemente dos dias de hoje, em que é distribuído gratuitamente por meio do programa nacional de AIDS. Os primeiros resultados sobre o SB-73, que seriam expostos em 1991 e 1992 em congressos internacionais, mostravam a eficácia do composto principalmente nos estágios iniciais da doença, com melhora clínica dos pacientes,

²⁷ Os endereços na internet do Centro Corsini e das outras instituições citadas encontram-se nas Referências.

detectada por meio da diminuição de infecções oportunistas, comparados com os grupos que não haviam tomado a medicação (Nunes *et al.*, 1991; Souza Brito *et al.*, 1991; Bellucci *et al.*, 1992).

A vertente médica da pesquisa, no Centro Corsini, corria mais rapidamente que a vertente experimental em animais, realizada na Unicamp e na Unesp. Em 1990, quando chegavam novos resultados de pessoas tratadas com o SB-73, saíram os dois artigos na *Brazilian Journal* e começaram as apresentações científicas públicas dos resultados das pesquisas: Duran e Iseu Nunes viajaram a Montreal, no Canadá, para apresentar o composto em um congresso internacional, enquanto Alba Brito relatava os resultados dos estudos toxicológicos em um congresso em Caxambu, Minas Gerais (Duran *et al.*, 1990; Souza Brito *et al.*, 1990).

Conectados por meio de vínculos pessoais, cerca de 80 voluntários – químicos, bioquímicos, biólogos, farmacologistas, médicos, engenheiros, projetistas de equipamentos, advogados e empresários – haviam se reunido, por meio do Cedecab, em torno de um objetivo comum e ambicioso: desenvolver, pela primeira vez no Brasil, um medicamento que pudesse ser produzido no Brasil e distribuído à população a preços acessíveis. O SB-73 era então um objeto limítrofe, de significados e interesses múltiplos: os químicos o viam como uma molécula em si, com estrutura e propriedades físicas e químicas por serem desvendadas; os bioquímicos e farmacologistas como algo capaz de intervir no organismo de modo positivo; e os médicos como uma possível alternativa terapêutica a uma doença ainda incontrolável, a AIDS.

Por meio da colaboração entre equipes de cientistas do Cedecab, Unicamp, Unesp e Centro Corsini, os resultados dos primeiros estudos científicos formais sobre o SB-73 começavam a fluir para fora das paredes dos laboratórios e da universidade. O medicamento experimental já era um objeto coletivo, na medida em que os próprios usuários – médicos e pessoas a serem tratadas – integravam-se ao seu desenvolvimento. As limitações materiais e humanas, que motivaram Dr. Nunes a pedir ajuda a Iseu Nunes em 1984 e Iseu Nunes a Nelson Duran no ano seguinte, haviam levado a um modelo coletivo e integrado de produção de conhecimento, típica do Modo 2 de Gibbons *et al* (2000). Agora, seis anos depois de conhecer Iseu Nunes, Nelson Duran, à frente da direção científica do Cedecab, vencia o habitual isolamento dos grupos de pesquisa universitários, verificada não só no Brasil. Referindo-se especificamente à realidade dos Estados Unidos, Gibbons *et al.* afirmam:

A falta de interesse e investimento na distribuição de resultados de pesquisa tem levado muitas instituições de produção de ciência e, em uma extensão menor, de tecnologia a se isolarem em estabelecimentos de pesquisa universitários e governamentais respectivamente. De fato, essa separação institucional criou a linguagem de transferência de tecnologia porque inicialmente essa tarefa foi vista como mover conhecimento através de fronteiras institucionais. Embora as ligações entre ciência, tecnologia e indústria permanecessem amigáveis a esse fluxo de ideias, achados teóricos e experimentais de laboratórios de universidades e de governo raramente chegam às indústrias (Gibbons *et al.*, 2000: 53).

Os Nunes e Duran preferiram aliar-se a quem pudesse ajudar a ampliar o conhecimento em vez de simplesmente transferir o que haviam acumulado, algo por si impossível porque ainda não havia interessados. Mas as conexões já estabelecidas não bastavam, era preciso buscar outras. Por meio de Silvia Bellucci, Lair Guerra de Macedo Rodrigues, à frente do Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS (PN-DST/AIDS) do Ministério da Saúde, soube dos resultados preliminares do SB-73 em AIDS. Bióloga especializada em Saúde Pública e professora da Universidade de Brasília (UnB), Lair Guerra trabalhara com AIDS no Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) em Atlanta, Estados Unidos, de 1983 a 1984, antes de assumir o PN-DST/AIDS logo ao ser criado, em 1985 (Loyola, 2008; Suwwan, 2001).

A situação que ela encontrou ao voltar ao Brasil favorecia ações originais, urgentes e participativas. O país vivia a redemocratização política. A Constituição Federal de 1988 havia acolhido a reforma sanitária, que apresentava a saúde como “um direito de todos e um dever do Estado” e propunha o acesso amplo e igualitário da população aos serviços de promoção, proteção e recuperação da saúde. Com o apoio de instituições como a Fundação Ford e de outras agências internacionais dos Estados Unidos e da Europa, organizações não-governamentais como o Grupo de Apoio à Prevenção da AIDS (GAPA), a Associação Brasileira Interdisciplinar de AIDS (Abia) e o grupo Pela Vida entraram em cena, em defesa dos direitos dos portadores de HIV/AIDS (Nigel e Wito-shynsky, 2002: 150). A partir de 1985 essas instituições se somaram a iniciativas da Igreja, em especial a Católica, e de associações profissionais e filantrópicas, intelectuais e juristas, para reforçar, reivindicar, apoiar ou criticar ações do governo que pudessem ampliar ou melhorar o tratamento. Os meios de comunicação de massa contribuíram para divulgar as ações das ONGs e do governo e para dar visibilidade à AIDS. A nova doença atingia personagens das classes média e alta, como artistas, que eram notícia para jornais, rádio e televisão, estando ou não doentes. A participação da sociedade civil tornou-se um dos pontos fortes da resposta brasileira à epidemia (Loyola, 2008).

Dirigido por Lair Guerra, o Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS representou uma mudança no modelo de gestão das políticas públicas de saúde, ao promover ações descentralizadas de controle e combate à AIDS e fortalecer parcerias entre poder público, sociedade civil e organismos internacionais (MS, 1999). O governo, como o próprio país, saía do isolamento das décadas anteriores, sob o regime militar, e deixava outras vozes soarem. Lair Guerra, ao reconhecer esses esforços da sociedade civil, ouviu os relatos de Sílvia Bellucci e resolveu apoiar a equipe que desenvolvia o SB-73 enviando para Campinas alguns integrantes de sua equipe, com a tarefa de verificarem como o Ministério poderia ajudar.

As circunstâncias favoreciam o composto criado por Dr. Nunes em uma dimensão muito mais ampla do que 20 anos antes, com a epidemia de parvovirose canina em Birigui. Como a Segunda Guerra Mundial com a penicilina, a AIDS despertou o interesse para o SB-73 e motivou o trabalho conjunto de cientistas, médicos e formuladores de políticas públicas que em outra época, espaços e circunstâncias, sem um problema urgente para resolver, dificilmente teriam se unido em torno de interesses comuns. O SB-73 ganhou visibilidade, atraiu opositores e gerou muitos conflitos, descritos no próximo capítulo.

Capítulo 4

Anos de intensa visibilidade

Os anos de 1991 e 1992 foram bastante movimentados para a equipe mobilizada em torno do composto do Dr. Nunes. Os artigos na *Brazilian Journal* e os resultados dos primeiros testes do Centro Corsini fizeram com que o SB-73 se tornasse conhecido, inicialmente no ambiente acadêmico, e depois em um círculo restrito de médicos e pacientes de Campinas até finalmente sair das sombras e chegar aos meios de comunicação de massa. O jornal carioca *O Globo* apresentou o SB-73 ao grande público na edição de 18 de junho de 1991 por meio de uma reportagem de Eduardo Tessler feita em Florenza, Itália, com Silvia Bellucci. Ela estava lá para apresentar na VII Conferência Internacional de AIDS um pôster contando que o SB-73, apresentado como um composto atóxico com propriedades imunomoduladoras, havia sido administrado por 10 dias consecutivos em 25 pessoas em diferentes estágios do desenvolvimento da AIDS; nenhum sinal de toxicidade foi observado, os efeitos colaterais do tratamento com sulfa e com AZT foram revertidos com o uso de SB-73 como adjuvante, e houve melhorias em todos os casos tratados, principalmente nos estágios II e III da doença (Nunes *et al.*, 1991).

Silvia Bellucci contou a Eduardo Tessler: “Testamos a droga em 29 aidéticos e a resposta foi positiva. Temos indícios de que se trata de um medicamento confiável. Precisamos agora avaliar efeitos colaterais, dosagem e tempo de uso.” Tessler (1991) havia conversado também com Eduardo Cortes, diretor da Divisão Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis do Ministério da Saúde, que disse que até aquele ano já haviam sido registrados 18.118 casos de AIDS no Brasil e que “o pior ainda não aconteceu”: “Em 1995”, previu Cortes, “deverá haver mais de 90 mil casos de AIDS no Brasil. O Ministério da Saúde comprou US\$ 7 milhões em AZT, o suficiente para tratar os aidéticos brasileiros até o final do ano. Mas isso é pouco” (Tessler, 1991).

Três dias depois, na noite de 21 de junho de 1991, uma sexta-feira, o locutor Cid Moreira, do *Jornal Nacional*, o mais importante telejornal da TV Globo, abriu uma reportagem sobre AIDS. O repórter Sílio Boccanera apresentou o Congresso de Florença e o SB-73, que estava ali como contribuição brasileira na forma de pôster, entrevistou Silvia Bellucci, que contou dos primei-

ros resultados do SB-73 contra doenças infecciosas “e até em câncer”, e em seguida ele próprio concluiu:

Apesar dos resultados promissores até agora, o SB-73 ainda tem um longo caminho a percorrer antes de se tornar um remédio para uso público. Falta submetê-lo antes de mais nada a testes clínicos com controle rígido de possíveis efeitos colaterais, dosagem certa e tempo de uso. Isso tudo custa muito caro e dura mais ou menos dois anos. A esperança dos pesquisadores de Campinas é que alguma instituição internacional se apresente para financiá-los (*Jornal Nacional*, 1991).

Em seguida Cid Moreira convidou:

O remédio para AIDS revelado hoje em Florença foi inteiramente desenvolvido no Brasil. É uma história que combina a dedicação dos cientistas e a esperança dos pacientes que testaram o remédio. Uma história que será contada com exclusividade no *Globo Repórter* desta sexta-feira (*Jornal Nacional*, 1991).

Logo no início da reportagem de 14 minutos sobre o SB-73 no *Globo Repórter*, um locutor comentava que “os pesquisadores denunciam a falta de interesse das autoridades brasileiras para a continuidade dos estudos”. O SB-73 era apresentado como um composto que não era tóxico, que era capaz de aumentar a imunidade do organismo e conter o desenvolvimento da AIDS, de acordo com os testes feitos em 29 pessoas com AIDS no Centro Corsini. De Campinas, a repórter Rosângela Rosam contava:

Uma das maiores dificuldades [para o desenvolvimento da pesquisa] é a falta de recursos. Cada paciente está pagando pelo seu próprio tratamento [exames laboratoriais], mas as despesas são muito altas. Por causa disso muitos pacientes estão desistindo de colaborar com o projeto e param o tratamento (*Globo Repórter*, 1991).

Em seguida ela perguntava a Nelson Duran se os grupos envolvidos nessa pesquisa já haviam feito algum pedido de verba.

– Tentamos uma vez, e tivemos dificuldades em ser aceito nesse tipo de estudo por algumas críticas de que teria pouca possibilidade de brasileiros desenvolverem esse tipo de produto.

- Acharam que os pesquisadores brasileiros não teriam capacidade para desenvolver um medicamento que pudesse curar a AIDS?
- Acho que sim (*Globo Repórter*, 1991).

O repórter Ernesto Paglia contou que o SB-73 era o resultado de “40 anos de pesquisas solitárias”, mas que contava então com o apoio da “mais moderna tecnologia” na Unicamp e havia atraído o interesse de uma centena de pesquisadores no Brasil, no Chile e nos estados Unidos. “O SB-73 pode ser o primeiro medicamento totalmente desenvolvido no país”, comentou. Segundo ele, se os próximos estudos confirmassem seu valor contra AIDS e câncer, “a descoberta do SB-73 poderia ter uma importância nos anos 90 comparável ao do surgimento da penicilina 50 anos atrás”. Depois Ernesto Paglia apresentou Dr. Nunes enquanto caminhava ao lado dele pela ensolarada praça central de Birigui:

O destino dele era ser fazendeiro, como o pai, mas o sonho era fazer ciência (...) Como médico, Dr. Odilon fez quase 5.000 partos, ajudou a vida de muita gente em Birigui, mas nunca abandonou a pesquisa. Em 73, em um laboratório improvisado no quintal de casa, o médico conseguiu finalmente isolar uma substância pura, extraída de um fungo, que ele estudava desde a juventude (*Globo Repórter*, 1991).

A conversa prosseguiu na sala de trabalho de Dr. Nunes. “O senhor tinha uma série de fatores negativos, agindo contra o senhor. O senhor estava longe de um grande centro, não tinha financiamento oficial...” Dr. Nunes, mostrando rapidamente as anotações de sua teoria sobre a origem do câncer e as devolvendo a um cofre, interrompeu-o: “... mas tinha uma vontade férrea”.

Ernesto Paglia contou em seguida que Dr. Nunes, depois de isolar a substância, saiu atrás de ajuda, chegou à Unicamp e encontrou Nelson Duran, “o primeiro cientista disposto a ouvir suas histórias de médico do interior”. “Aos poucos o SB-73 foi analisado sob todos os ângulos e aos poucos todas as hipóteses de Dr. Odilon foram se confirmando”, observou. A produção foi ampliada (Figura 4.1) e os testes feitos em 120 ratos brancos mostraram que a substância não era tóxica (Figura 4.2). “Só foi detectado problemas no fígado de animais que receberam doses mil vezes maior que as indicadas para tratamento” (*Globo Repórter*, 1991).



Figura 4.1 – Nelson Duran, Iseu Nunes e Dr. Nunes próximos a um fermentador de fibra de vidro com capacidade para 100 litros, por volta de 1990 (Globo Repórter, 1991).



Figura 4.2 – Testes de toxicologia do SB-73; Iseu Nunes ao centro e Sidnei Arcifa ao fundo (imagens gravadas pelos pesquisadores em 12 de agosto de 1989 e cedidas ao *Globo Repórter*)

O repórter contou que os testes nos próprios pesquisadores haviam demonstrado a capacidade do SB-73 de aumentar a imunidade do organismo e Nelson Duran observou:

Já cumprimos as regras do jogo, temos um novo fármaco, mostramos que não é tóxico e tem um efeito terapêutico em baixa concentração. Estamos em melhores condições neste momento do que estava o AZT há alguns anos, quando foi liberado pela FDA (*Globo Repórter*, 1991).

Em seguida Ernesto Paglia mostrou a patente do SB-73 nos Estados Unidos e comentou: “Pela primeira vez, um remédio desenvolvido no Brasil recebeu um reconhecimento oficial fora do país”. De Florença, Sílio Boccanera mostrou os dois pôsteres do SB-73, que disputavam a atenção entre outros 4.000, e a movimentação no congresso de AIDS. Em Campinas, Ernesto Paglia visitou o Centro Corsini e ouviu Silvia Bellucci, que contou que havia começado há dois anos a usar o SB-73 e comentou:

Tenho absoluta convicção de que esse medicamento, ele em si não pode curar AIDS, mas é um instrumento muito poderoso, pode ser um auxiliar extremamente importante na recuperação da capacidade de defesa dos indivíduos (*Globo Repórter*, 1991).

Para os pacientes tratados, prosseguiu o repórter, “o mais importante foi ver que a droga consegue aliviar o sofrimento”. Um homem e uma mulher não identificados relataram recuperação de peso (o homem havia perdido 16 kg) e de ânimo e o fim da febre e de herpes depois que começaram a se tratar com o SB-73. Ernesto Paglia conclui a reportagem com o seguinte comentário:

O SB-73 ainda tem longo caminho a percorrer dentro dos laboratórios até provar cientificamente que é um remédio eficaz. Os próprios pesquisadores reconhecem que precisam pelo menos mais três anos para completar o trabalho. Antes disso, o SB será apenas uma esperança, para os doentes e para a ciência (*Globo Repórter*, 1991).²⁸

Ir a programas de televisão pode ser uma forma de obter visibilidade, que pode trazer legitimidade, pessoas interessadas e dinheiro, segundo Joshua Schuler (2008), diretor de um programa

²⁸ Videoteca Global, *Globo Repórter*, saofrancisco.edu.br/biblioteca/videoteca/uploadAddress/Globo_GloboReporter2007%5B1129%5D.pdf, acesso em 29 de julho de 2008. Cópias com o autor.

de apoio a inventores do Instituto de Tecnologia de Massachusetts (MIT). A visibilidade ampliou-se ainda mais em agosto, dois meses depois do programa de TV, quando a edição número 1 da revista *Globo Ciência* apresentava na capa, entre os destaques da edição, “A arma brasileira contra a AIDS” (Figura 4.3). A reportagem começava descrevendo o espanto de uma hipotética plateia diante dos relatos dos resultados sobre o SB-73 apresentados pelos pesquisadores brasileiros na conferência internacional sobre AIDS realizada naquele ano em Florença, na Itália; era uma cena imaginada, por duas razões: os resultados constituíram um pôster, não uma apresentação oral, e o texto teve de ser fechado sem informações sobre o que corria no congresso.

A reportagem enaltecia o composto derivado de fungos que, embora ainda estivesse em desenvolvimento, havia revertido os sintomas típicos da AIDS, “como perda de peso, insônia, diarreias e infecções em geral, sem os efeitos colaterais que outras drogas, como o AZT, usadas com o mesmo fim, provocam nos doentes”. Mais adiante, outras comparações: “...os efeitos indesejados do AZT, que aos poucos perde sua eficácia, foram até revertidos com o SB-73”. O texto era enfático:

Está provado que a droga consegue restituir de forma surpreendente a qualidade de vida aos pacientes, chegando até mesmo a permitir-lhes voltar às rotinas de antes da doença. “A recuperação é mesmo impressionante”, relata a imunologista Sílvia Bellucci.

Essa ação não parecia ser específica, porque

O SB-73 exerce uma ação efetiva sobre outros tipos de vírus, como os que causam o herpes, aquelas pequenas feridas que surgem nos lábios, curadas em três dias, e a estomatite vesicular, doença que também se manifesta na boca (Ribeiro, 1991).

Não havia só certezas, porque ainda não era claro como o medicamento funcionava. Efeitos tão notáveis poderiam decorrer de uma ação intensa e ainda pouco investigada do elemento químico magnésio sobre o organismo.



Figura 4.3 – Capa e páginas de abertura da reportagem sobre o SB-73 publicada na *Globo Ciência* n. 1

As reportagens sobre o SB-73 chegavam em um momento bom para quem buscava novos tratamentos contra a AIDS e péssimo para quem defendia o uso amplo e inquestionável do AZT. Nesse mesmo ano, 1991, o Ministério da Saúde brasileiro havia começado a distribuir o AZT, adotado em larga escala em outros países desde o ano anterior. Não era a primeira iniciativa do Ministério, que desde 1988 distribuía medicamentos contra infecções oportunistas como candidíase e um tipo de câncer de pele conhecido como sarcoma de Kaposi. Algumas cidades haviam saído na frente, a exemplo de Santos, a primeira cidade a distribuir AZT à população, em 1989, mas o medicamento ainda era insuficiente face à demanda: a primeira compra da prefeitura de Santos atendia a apenas 7% das pessoas com HIV/AIDS. Em 1991, quando a Didanosina (DDI) estava sendo liberada para uso mundial por pacientes intolerantes ao AZT, o AZT ainda era caro e escasso, trazido legal ou ilegalmente de outros países. As ONGs protestavam contra as políticas de combate à AIDS do governo Collor, consideradas preconceituosas, e contra o tratamento, que ainda não correspondia às expectativas (MS, 2005).

Os pesquisadores e médicos à frente do SB-73 mostravam que o caminho anunciado pelo governo e desejado pelas ONGs, focado no AZT, poderia não ser o único. Saídos subitamente do anonimato, levantavam a possibilidade de uso de um medicamento nacional contra AIDS. Não era só nacional, mas também feito de outro modo. O SB-73 expressava o trabalho coletivo de pesquisadores acadêmicos, médicos e outros profissionais da saúde e membros da sociedade civil organizados em torno de duas ONGs, o Cedecab e o Centro Corsini.

A equipe do SB-73 pedia (desta vez, apoio político), mas também oferecia os resultados de testes já feitos com um composto que eles próprios também já haviam feito, como antes Nelson Duran diante do diretor científico da fundação paulista não só pedia (daquela vez, apoio financeiro), mas também oferecia a oportunidade de participar em uma pesquisa que incluía outros tipos de instituições além das governamentais. Se antes Dr. Nunes já havia formado com os veterinários de Birigui um núcleo da sociedade civil para tratar cães, agora outra equipe formada em torno do mesmo composto avançava aliando-se aos portadores do vírus da AIDS que desejavam alternativas ao escasso AZT.

Essa era uma situação difícil para a equipe do Programa Nacional de AIDS, que enfrentava uma epidemia que exigia ações urgentes e tinha, de um lado, um medicamento pronto, o AZT, que já poderia ser solicitado à Wellcome, e de outro, um composto menos maduro em termos científicos, conduzido por um grupo de pesquisa, o Cedecab, que não era uma indústria nem contava com

rotinas de produção em larga escala já estabelecidas; ainda que aparentemente mais eficaz e com menos efeitos colaterais, o SB-73, em termos de saúde pública, era inacessível, já que não era imediatamente disponível. Aceitar o SB-73 – mesmo sem dispensar o AZT, algo por si impensável diante da severidade da epidemia e da escassez de alternativas à mão – significava aceitar um composto aparentemente potente, a julgar pelos testes preliminares, e o trabalho uma equipe multidisciplinar que havia chegado até ali com modesta participação dos órgãos do governo federal, então à frente das negociações que poderiam facilitar o acesso dos portadores do vírus HIV no Brasil ao AZT.

Sob protestos

A visibilidade que os cientistas ligados ao SB-73 haviam conquistado lhes trouxe problemas. O programa do *Globo Repórter* gerou uma demanda de pessoas ávidas por medicamentos contra AIDS a ponto de congestionar os ramais telefônicos da Unicamp e de Birigui. Aquele composto parecia especial, em vista dos resultados e da credibilidade científica que conquistara, mas ainda era experimental e produzido em quantidades reduzidas, apenas para pesquisas; não poderia ser cedido nem vendido, até que outros testes confirmassem sua segurança de uso e eficácia em seres humanos. Os pesquisadores do Cedecab, que haviam concordado em seguir as regras convencionas de desenvolvimento de fármacos, não queriam correr o risco de perder a credibilidade conquistada com esforço e diziam a quem queria comprar o SB-73 que o composto ainda não estava à venda nem poderia ser cedido (Nunes IS, 2006).

O noticiário não só criou uma falsa expectativa e decepcionou as pessoas que não podiam ser atendidas, mas também alimentou, à revelia dos pesquisadores reunidos em torno do Cedecab e do Centro Corsini, o confronto entre o SB-73 e o AZT. Entre os grupos apegados a um ou a outro emergiu uma hostilidade similar à cultivada pelo médico alemão Robert Koch e pelo químico francês Louis Pasteur.

Koch, ferido porque Pasteur jamais se referira a seus estudos seminais sobre o antraz, começou a criticar publicamente os estudos de cólera e de antraz realizados por Pasteur. Irritado com essas críticas, vindas, como vinham, poucos meses depois da bem-sucedida demonstração da vacina antiantraz em Pouilly-le-Fort, Pasteur atacou violentamente Koch no IV Congresso Internacional de Higiene e Demografia (Friedman e Friedland, 2006: 70-1).

Koch comentou publicamente que nada havia aprendido no congresso realizado na Suíça em 1882. Recusou-se a responder às observações de Pasteur, que havia acabado de fazer uma apresentação, porque não acreditava que o congresso fosse o lugar adequado – “e também por que não falava bem o francês e Pasteur não falava nada de alemão. (...) Pasteur respondeu ferinamente que Koch teria aprendido muitas coisas novas no congresso se entendesse francês”.

Nos artigos que publicou depois do congresso, Koch contou que a vacina antiantraz de Pasteur muitas vezes matava os animais que deveria proteger. Examinando os frascos da cultura atenuada de bacilos de antraz preparada por Pasteur, Koch verificou que muitas vezes as culturas estavam contaminadas com outras bactérias e que os bacilos de antraz estavam insuficientemente atenuados e, portanto, eram mortais, indicando o descuido e a pressa com que haviam sido preparadas. A declaração que cimentou a hostilidade entre os dois fechava uma das críticas de Koch aos métodos de Pasteur: “Essas atitudes são adequadas, talvez, para o anúncio de uma casa comercial, mas a ciência as rejeita com todo o rigor” (Friedman e Friedland, 2006: 70-1).

No entanto, em 1890, oito anos depois de ter se tornado mundialmente famoso com a descoberta da bactéria que causava tuberculose, Koch agiu como Pasteur ao anunciar em Berlim, durante o X Congresso Internacional de Medicina, que havia encontrado uma provável cura da tuberculose. Koch agiu precipitadamente; ele sabia que seus dados ainda eram insuficientes para garantir a cura da doença. Sabia também que o governo alemão, que havia anunciado que no ano seguinte iria construir um instituto voltado exclusivamente para o estudo de doenças infecciosas que levaria seu nome, esperava que ele anunciasse algo que impressionasse a plateia de 8.000 pessoas. No dia seguinte os jornais de todo o mundo noticiaram a cura da tuberculose, pacientes e médicos o pressionaram e ele teve de distribuir a tuberculina, a proteína que havia extraído do bacilo da tuberculose. Centenas de milhares de pessoas com tuberculose tomaram a tuberculina, à qual se atribuiu a regressão da doença, que muitas vezes ocorre sem qualquer medicamento.

Experimentos controlados realizados em diversos laboratórios, contudo, não conseguiram comprovar a eficácia terapêutica da droga maravilhosa de Koch. Além disso, logo se observou que as injeções de tuberculina pioravam o desenvolvimento da infecção tubercular em centenas de pacientes. Numa reprodução pavorosa da louca pressa de Pasteur em distribuir sua vacina antiantraz, Koch repetiu o mesmo erro, matando assim centenas de pacientes de tuberculose (Friedman e Friedland, 2006: 84).

As comparações entre o SB-73 e o AZT eram de certo modo inevitáveis. Depois de terem sido apresentadas em tom moderado em um dos artigos na *Brazilian Journal*, ganhavam intensidade por meio de reportagens que exaltavam um – nacional, atóxico e aparentemente acessível, ainda que não aprovado pelo governo – e criticavam outro – importado, caro e de alta toxicidade, embora já aprovado para uso; um parecia bom demais, o outro ruim demais, como resultado de um maniqueísmo deliberado, uma das características típicas do jornalismo (Bourdieu, 1997: 108).

Os jornalistas, que invocam as expectativas do público para justificar essa política da simplificação demagógica (...), não fazem mais que projetar sobre ele suas próprias inclinações, sua própria visão; especialmente quando o medo de entediar os leva a dar prioridade ao combate sobre o debate, à polêmica sobre a dialética, e a empregar todos os meios para privilegiar o enfrentamento entre as pessoas (os políticos, sobretudo) em detrimento do confronto entre seus argumentos, isto é, do que constitui o próprio desafio do debate (Bourdieu, 1997: 135).

Mesmo que agora contasse com estudos formais que embasavam os resultados clínicos preliminares promissores, o SB-73 era evidentemente mais frágil que o AZT. A rede de atores formada em torno desse composto era recente e incompleta, se comparada com a do AZT, mais ampla, consistente, antiga e com fortes conexões econômicas, já que era um medicamento intensamente propagandeado e desejado. Desde março de 1987, quando foi aprovado para uso humano pelo governo dos Estados Unidos e apresentado como primeira droga a prolongar a vida de pessoas com AIDS, ainda que tóxico e caro (US\$ 10 mil por paciente por ano), o AZT era noticiado, usado e pesquisado no mundo inteiro, com benefícios e limites, como a possibilidade de resistência do vírus HIV a esse medicamento, já delineados (Miles, 1987; *New York Times* 1987; Kolata, 1987; Ezzell, 1987; Altman, 1989).

A multinacional Burroughs Wellcome, que produzia o AZT, havia reunido e articulado governos, cientistas, médicos e usuários no mundo inteiro, enquanto o Cedecab havia agregado apenas um grupo restrito de pesquisadores e médicos em três cidades paulistas (Birigui, Campinas e Araçatuba), contava com apenas dois artigos e resultados preliminares em seres humanos; diferentemente do AZT, que já era um produto, o SB-73 era ainda um composto com um longo caminho a percorrer, já que não havia perspectivas próximas de aprovação e registro pelos órgãos do governo nem de produção em larga escala. Embora os dois compostos se dirigissem para o mesmo problema, enfrentar a epidemia de AIDS, o AZT havia completado a translação que o SB-73 havia apenas

iniciado. Diferentes grupos de atores já haviam se conectado com o AZT, enquanto as conexões em torno do SB-73 ainda se formavam.

Por ser o resultado do esforço de um grupo de pesquisa nacional, não de uma indústria farmacêutica multinacional, a trajetória do SB-73 apresentava outras possibilidades de produção de medicamentos. As reportagens em programas de televisão, jornais e revistas criaram a possibilidade (pelo menos no imaginário dos pacientes) de que o medicamento pudesse chegar diretamente aos usuários, sem passar antes pelos médicos, especialistas bastante valorizados pela indústria farmacêutica por terem a autoridade de avaliar, selecionar e prescrever novos medicamentos (Marshall, 2006: 57-64). Os médicos provavelmente foram tomados de surpresa por pacientes ávidos por comentários sobre o composto experimental, com que não podiam contar em seu arsenal terapêutico. A história peculiar do composto brasileiro reduzia a assimetria de poder entre os dois extremos que o noticiário sobre AIDS havia estabelecido: os doentes como vítimas desesperadas e incapazes de agir diante de um vírus ainda pouco conhecido e os médicos como heróis à frente da batalha (Menezes, 1985; Werneck, 1987; Figura 4.4).



Figura 4.4 – Capas da revista *IstoÉ* destacando a luta contra a AIDS

O ano de 1991 terminou com a perspectiva de realização dos testes clínicos finais, que, se bem-sucedidos, permitiriam o registro, a produção e a distribuição do SB-73. Havia se formado um grupo de cinco instituições dispostas a realizar os testes clínicos finais do SB-73: o Centro Corsini, de Campinas, o Instituto de Infectologia Emílio Ribas, da capital paulista, o Hospital Amaral de Carvalho, de Jaú, SP, o Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, da Universidade federal do Rio de Janeiro (UFRJ), e o Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias de Belo Horizonte, Minas Gerais. Adiantando-se aos outros, um dos hospitais, o Emílio Ribas, anunciou que iria testar o SB-73 (Webster, 1991). Nunes esperava conseguir o apoio da Organização Panamericana de Saúde (OPAS) para elaborar o projeto (protocolo) dos testes clínicos finais (fase III) do SB-73, que poderiam tomar mais dois anos, dependendo, segundo ele, “da capacidade dos hospitais que farão parte da rede de testes e da nossa própria capacidade de produzir o SB-73” (Webster, 1992).

Sob o olhar do mundo

As notícias sobre o SB-73 começaram a sair do Brasil nessa época. Uma mensagem de 86 linhas, vinda de um grupo de notícias da então nascente internet, o sci.med.aids, circulou em 16 de fevereiro de 1992 na Universidade da Califórnia em Los Angeles, Estados Unidos, sob o título “Sb-73 The Brazilian Experiment”, anunciando que pela primeira vez um grupo brasileiro estava purificando, testando e desenvolvendo uma droga projetada para combater o vírus da AIDS. Em seguida, essa mensagem – uma tradução de Carlos Maldonado de uma notícia assinada por Pedro de Souza e publicada em *Cadernos pela Vidda* n. 3, de dezembro de 1991 – contava que o SB-73 havia sido obtido por Dr. Odilon da Silva Nunes a partir do fungo *Streptomyces brasiliensis*, que o magnésio era o responsável pela maioria dos benefícios dessa molécula em pessoas com AIDS e que os testes haviam demonstrado que essa droga era um estimulante eficaz do sistema imunológico, agindo especificamente sobre células T4, um dos tipos de células de defesa. Aplicada em pacientes em estágio avançado de AIDS, o SB-73 não havia produzido um aumento da quantidade de células T4, mas causara uma melhoria no estado geral de saúde, e sintomas como diarreia, perda de peso, lesões de pele e infecções em geral começaram a desaparecer; já em pacientes em estágios menos avançados, o composto havia causado um aumento rápido no número de células T4.

A mensagem detalhava o tratamento, com base em informações fornecidas por Silvia Bellucci, reconhecia que a medicação tinha antes sido usada sem critérios ou dados científicos, até

um grupo formado por Silvia Bellucci, Dr. Nunes e Nelson Duran terem escrito um protocolo de testes com o qual pretendiam descobrir o modo de ação dessa molécula em pessoas com AIDS. Em seguida, contava que 100 pessoas tomariam o medicamento experimental, com suporte da Organização Panamericana de Saúde (OPAS). Por fim, pessoas que não participassem dos testes, mas estivessem interessadas no tratamento deveriam procurar o Centro Corsini, cujo endereço e telefone fechavam o longo comunicado sobre o composto “que tinha a vantagem de ser menos tóxico, não ter efeitos colaterais e poder ser usado em conjunto com outros medicamentos, como o AZT, criando um tratamento mais efetivo contra o HIV”.²⁹

O final dessa mensagem mostra como o Centro Corsini se encontrava naquele momento em primeiro plano. Silvia Bellucci havia se destacado a ponto de personificar os interesses e as possibilidades de ação do grupo, ocupando com desenvoltura um espaço público no qual nem os Nunes nem Duran pareciam à vontade. Seis meses depois, em agosto de 1992, em um programa de entrevistas ao vivo da TV Manchete, *Clodovil abre o jogo*, ela havia atraído a atenção do entrevistador, o estilista e futuro deputado federal Clodovil Hernandes, ajudando Dr. Nunes, com dificuldade para sintetizar o que havia feito, e aproveitou para desfazer o que chamou de um equívoco, explicando que SB, de SB-73, correspondia às iniciais do fungo, não às de seu nome.

Em 24 de fevereiro de 1992, Iseu Nunes recebeu um fac-símile com os resultados de dois testes realizados pelo Instituto Nacional do Câncer (NCI), ligado aos Institutos Nacionais de Saúde (NIH) dos Estados Unidos. Os dois testes, com técnicas diferentes, demonstravam que o composto era inativo contra o vírus HIV quando aplicado *in vitro*, diretamente sobre células infectadas. Esse resultado, se por um lado descartava outros testes no NCI, então interessados em compostos que agissem diretamente sobre o vírus HIV, por outro fortalecia a habilidade de ação indireta do SB-73, restaurando as defesas do organismo. Os testes no NCI haviam sido solicitados por meio de Gilberto Schwartsmann, médico brasileiro que trabalhava na European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), em Bruxelas, Bélgica, que Nelson Duran e Alba Brito contataram.

Cientistas de outros países mostravam interesse pelo composto brasileiro. Em declarações feitas ao jornalista brasileiro Osmar Freitas Jr. em Nova York, John Bader, chefe do departamento de exames antivirais do NCI, sediado em Bethesda, e Luiz Vargas, ex-professor de Nelson Duran que trabalhava no Long Island Jewish Medical Center, em Nova York, consideraram o SB-73 como

²⁹ www.aidsinfobbs.org/openforum/section2/forum9/4176.txt. Acesso em: 3 ago. 2008.

promissor; outros dois pesquisadores nos Estados Unidos e um no Japão com quem Vargas havia conversado expressaram interesse em pesquisar as propriedades desse composto (Freitas Jr., 1992).

Sob controle?

Uma reportagem de capa sobre o SB-73 publicada em julho de 1992 na *Globo Ciência* com o título “AIDS – Sob controle” oferecia uma visão abrangente dos resultados acumulados, das perspectivas de uso e das articulações do grupo de pesquisa (Figura 4.5). Como na reportagem anterior (Ribeiro, 1991), a abertura era grandiloquente:

Quando a médica imunologista brasileira Sílvia Bellucci terminar a apresentação de seu trabalho no Congresso Internacional de AIDS, que se realiza em Amsterdã, na Holanda, de 19 a 24 deste mês, a plateia de cientistas terá assistido a uma sensacional reviravolta na história do combate à mais mortal de todas as epidemias deste século. (...) Ela terá descrito aos cientistas, ao final de sua apresentação, os 48 casos de pacientes, acompanhados com rigor científico, que, depois de tomarem a droga, viram seu quadro clínico regredir à quase completa normalidade (Beccari e Fioravanti, 1992).

As mesmas imprecisões da reportagem de um ano antes na mesma publicação reapareciam, com a descrição de uma cena que ainda não havia ocorrido – nem ocorreria, porque, outra vez, a equipe de pesquisadores comparecia ao congresso para expor um pôster, não para fazer uma apresentação oral.



Figura 4.5 – Capa e páginas de abertura da reportagem sobre o SB-73 publicada na *Globo Ciência* n. 12

Em seguida, a reportagem descrevia os efeitos do SB-73 em modelos animais e em seres humanos e os possíveis mecanismos de ação no organismo: a identidade do composto tornava-se mais clara (Tabela 4.1 e Figura 4.6).

Atividade	Técnica utilizada	Resultados (inibição)
Ação antiviral <i>in vitro</i>	Herpes tipo 1	100%
	Adenovírus tipo 5	100%
	Estomatitis vesicular	100%
	Vírus HIV	0%
Ação antiviral <i>in vivo</i>	Parvovírus e cinomose em cães	Superior a 95%
	Herpes tipo 1 em humanos	100%
Antitumoral (em camundongos)	Linfossarcoma 180	Superior a 95%
	Tumor de Ehrlich	Superior a 95%
	Tumores espontâneos transplantados	Superior a 95%
Indutor da divisão celular	Linfócitos humanos	Ativo
	Linfócitos de camundongos	Ativo
	Células infectadas (CEM) com HIV	Inativo
Indutor de proliferação de HIV	Células CEM (linfócitos CD4) infectadas com HIV	Inativo
Cito e genotoxicidade	Linfócitos humanos	Ausente
	Fibroblastos de hamster	Ausente
Produção de Imunoglobulinas	Camundongos	Aumenta IgG
Estímulo à produção de	Camundongos	Ativo
Linfócitos	Ratos	Ativo
	Macacos	Ativo
	Humanos	Ativo
Estímulo de produção de interleucinas do tipo IL-2	Ação do sobrenadante de cultura de linfócitos de voluntários tratados com SB-73 em novas culturas de linfócitos	Indutor de proliferação

Tabela 4.1 – Efeitos do SB-73 *in vitro* e *in vivo* (Cedecab, in Beccari e Fioravanti, 1992)

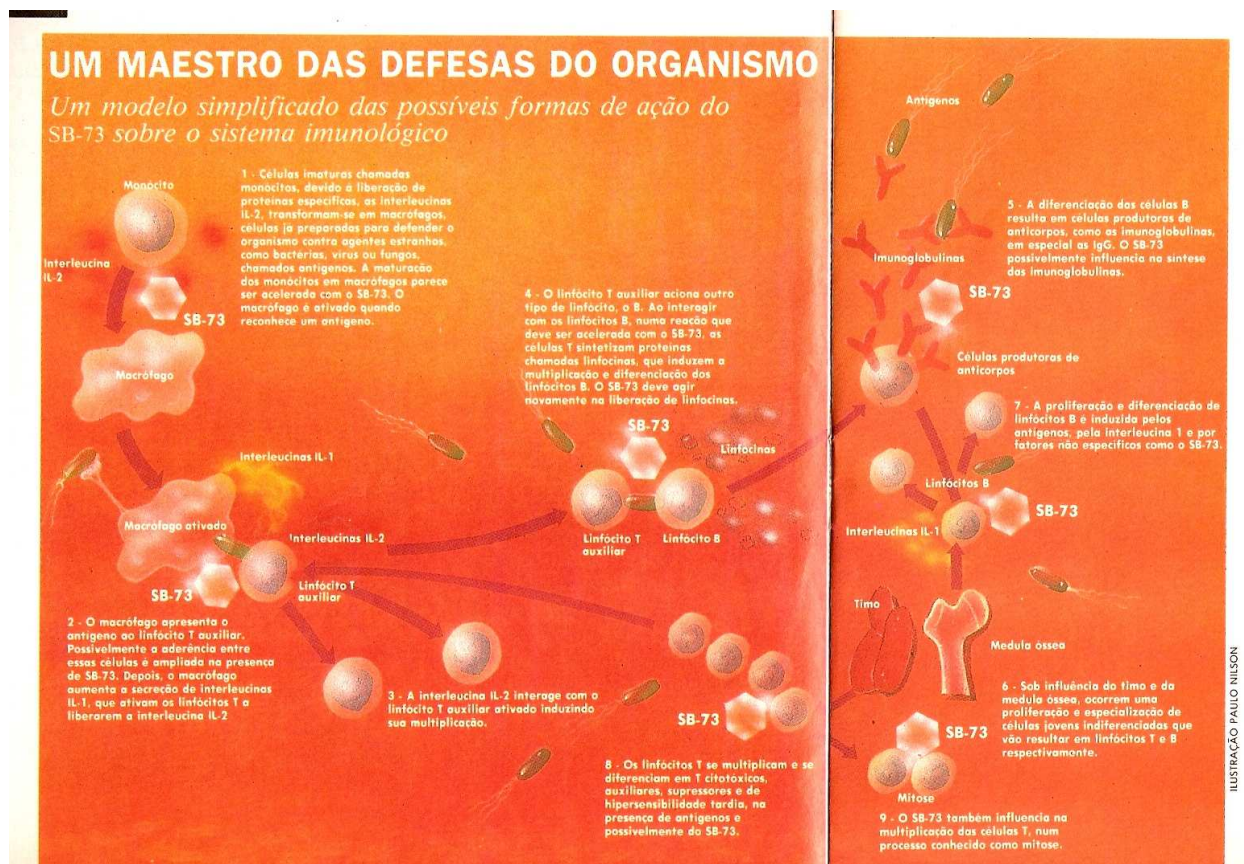


Figura 4.6 – Possíveis mecanismos de ação do SB-73 descritos na revista *Globo Ciência* n. 12 (Cedecab, apud Beccari e Fioravanti, 1992)

A reportagem retomava as comparações do SB-73 com o AZT “e com nítida vantagem para o SB-73”, já que “pesquisadores do Brasil e do exterior ainda não encontraram nenhum indício de toxicidade no SB-73” (Beccari e Fioravanti, 1992; Tabela 4.2).

AZT	SB-73
Por reduzir o número de células vermelhas do sangue (hemácias), provoca anemia.	Estimula a produção de hemácias jovens e favorece a recuperação de portadores do vírus HIV/AIDS
Retarda a coagulação, ampliando o risco de hemorragias, principalmente em cirurgias	Não interfere no tempo de coagulação sanguínea
Por agir diretamente sobre o vírus, os benefícios cessam após o uso	Por agir como regulador do sistema imunológico, aumenta as defesas naturais do organismo de imediato e a médio prazo, com um efeito que permanece após seu uso
Custava cerca de 200 dólares por mês por pessoa tratada	Deveria custar no máximo metade do AZT (previsão Iseu Nunes)

Tabela 4.2 – Comparação entre AZT e SB-73 (Beccari e Fioravanti, 1992)

Independentemente do maniqueísmo, havia diferenças mais sutis. O AZT e o SB-73 eram atores não-humanos bastante distintos, que mobilizavam grupos de atores igualmente distintos. O AZT mobilizava pesquisadores de universidades que o avaliavam principalmente nos Estados Unidos, os técnicos de ministérios da saúde e de agências de governo que examinam as possibilidades de compra e distribuição do medicamento, organizações não-governamentais que o reivindicavam, jornalistas que o noticiavam, médicos que queriam prescrevê-lo e as pessoas com HIV que precisavam dele. O SB-73, por sua vez, até aquele momento fazia agir apenas um grupo restrito de pesquisadores universitários, médicos, jornalistas e portadores de HIV atendidos no Centro Corsini.

A aceitação pública era outra diferença. Independentemente das limitações de conhecimento ou de tecnologia, a aceitação pública, se possível o consenso, é fundamental para validar as decisões dos formuladores de políticas públicas, como demonstra Chen (2005) ao examinar o desenvolvimento, os testes e o uso da vacina BCG na França e em outros países. Enquanto o AZT conquistava o interesse dos médicos, o SB-73 gerava hostilidade. Em um informe de 1992, os médicos à frente da Comissão Científica de AIDS da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo criticavam severamente o composto:

O uso de imunoestimuladores, como o SB 73, presentemente em voga vendidos como eficientes, ou de misteriosa vacina japonesa que possuiria virtude terapêutica, por exemplo, esbarra em problemas éticos e até policiais; são coisas utilizadas sem contraprovas, em experiências anedóticas, dependentes de raras e inconclusivas imaginações de vantagens e comercializadas antes da obtenção da imprescindível documentação decente. Na verdade, comportamentos e propostas dessas ordens constituem expressões de puro logro e deveriam ser objeto de concreta coibição por parte da Vigilância Sanitária. As divulgações em revistas inidôneas, com as conotações de grandiosas descobertas, é lamentável. Ainda mais, por ignorância, má-fé ou *merchandising* pago, falsos remédios tomam-se bastante propalados, até em veículos destinados a leigos, caracterizando postura marginal, afeta a esfera criminal.³⁰

Segundo Iseu Nunes (2008), o SB-73 não estava sendo vendido, diferentemente do que o documento da Secretaria da Saúde afirmava. Em uma reportagem sobre novos medicamentos contra AIDS, Conceição Lemes relatava que o SB-73 não estava sendo vendido e passava por avaliação científica rigorosa, diferentemente da vacina japonesa e de outros compostos alternativos contra

³⁰ Legislação sobre DST e AIDS no Brasil, Informe 58/92. Disponível em: <www.aids.gov.br/legislacao/vol3_66.htm>. Acesso em: 17 ago. 2008.

HIV/AIDS, que careciam de estudos de segurança e eficácia; entrevistado, Iseu Nunes, como diretor do Cedecab, comentou com cautela que o composto

“estimularia a produção de linfócitos e neutrófilos, células de defesa. No momento, está sendo avaliado pela comissão científica e ética de uma instituição brasileira interessada em testá-lo em seres humanos. Também vamos fazer agora a mesma solicitação ao FDA – o Food and Drug Administration, já que o órgão controlador de remédios e alimentos nos Estados Unidos deu parecer favorável aos nossos testes pré-clínicos (...). Até o momento não temos resultados sobre a eficácia em seres humanos com HIV. Isso só será possível saber com os testes rigorosos que faremos aqui e possivelmente nos Estados Unidos” (Lemes, 1993).

A oposição dos médicos prosseguiu. Muitos anos depois, em 2005, ao publicar uma retrospectiva de 15 anos dos tratamentos anti-Aids, feita a partir de uma publicação do Ministério da Saúde, o *Cadernos pela Vidda* assinalou alguns fatos marcantes de 1989:

Cresce no país a prescrição médica e a pressão, por parte dos pacientes e ONGs, pelo uso do AZT, do ddI e dos medicamentos para tratar as doenças oportunistas. (...) Diante dos resultados pouco promissores do AZT, houve pacientes que chegaram a utilizar o DNCB (2,4 dinitroclorobenzeno), produto usado no processamento de filmes fotográficos; remédios fitoterápicos, a exemplo das famosas “garrafadas” do Professor Accorsi, de Piracicaba/SP; e o SB-73, extraído de um fungo testado pelo Centro Corsini, de Campinas/SP. Estes tratamentos alternativos nunca demonstraram qualquer valor terapêutico.³¹

É impossível afirmar se o documento oficial do estado de São Paulo que criticava severamente o composto brasileiro era apenas um sinal de rigor médico ou se estava comprometido com interesses distantes da saúde pública, porque nessa época os resultados dos experimentos feitos com o SB-73 já haviam sido publicados em revistas especializadas e apresentados em congressos médicos internacionais. A reação dos médicos e administradores públicos que haviam elaborado o documento expressa a dificuldade em reconhecer iniciativas que expõem a distância entre o poder público e

³¹ *Cadernos Pela Vidda*, junho de 2005, ano 15, n. 40. Disponível em: <www.aids.org.br/media/File/cadernos/CPV_n40.pdf>. Acesso em: 3 ago. 2008. Esta observação encerrava a cronologia de 15 anos: “A ‘Linha do Tempo dos Tratamentos Anti-Aids’ foi editada a partir de capítulo da publicação ‘O Remédio Via Justiça’, resultado de estudo coordenado por Mário Scheffer (Pela Vidda/SP) para o Programa Nacional de DST/Aids.” MS (Ministério da Saúde), “O remédio via Justiça: um estudo sobre o acesso a novos medicamentos e exames em HIV/AIDS no Brasil por meio de ações judiciais”, Brasília, DF, 2005. Disponível em: <www.saberviver.org.br/pdf/remedio_via_justica.pdf>. Acesso em: 29 de julho de 2008.

os interesses de grupos sociais mais amplos e, por essa razão, poderiam ter sido alvo de julgamentos prévios pouco fundamentados.

Críticos da ciência e tecnologia notam uma vasta distância entre tecnologia e necessidades humanas – de fato, entre os governantes e os governados. Eles questionam a habilidade de instituições representativas de servir os interesses deles. Ressentem-se da concentração de autoridade sobre a tecnologia em burocracias privadas e agências públicas responsáveis pela mudança tecnológica. E desafiam as afirmações sobre a importância da competência técnica como base para a autoridade decisória legítima (Nelkin, 1982: 276, tradução própria).

O SB-73 e os médicos e pesquisadores que havia mobilizado tocavam territórios – ou *campos*, diria Bourdieu – para os quais não tinham sido chamados e já estavam ocupados por outros especialistas.³² Como estratégia de luta, os participantes de um campo podem criar representações dos concorrentes, tratando-os por meio de estereótipos ou com insultos, para transformar ou conservar a relação de força (Bourdieu, 1997: 70). Quanto maior a autonomia, maior a resistência de um campo a intrusões:

Uma das manifestações mais visíveis do campo é sua capacidade de *refratar*, retraduzindo sob uma forma específica as pressões ou as demandas sociais. (...) quanto mais autônomo for um campo, maior será o seu poder de refração e mais as imposições externas serão transfiguradas, a ponto, frequentemente, de se tornarem perfeitamente irreconhecíveis. O grau de autonomia de um campo tem por indicador principal seu poder de refração, de retradução. Inversamente, a heteronomia de um campo manifesta-se, essencialmente, pelo fato de que os problemas exteriores, em especial os problemas políticos, aí se exprimem diretamente (Bourdieu, 2004b: 20-22).

A ortodoxia pode colidir com a perspectiva de inovação científica, que Bourdieu (2004b: 54) define como “transformação de invenções científicas em inovações geradoras de novos produtos e de novos lucros no mundo econômico”. Na visão de Bourdieu (2004b: 36), “a inovação científica não ocorre sem rupturas sociais com os pressupostos em vigor (sempre correlativos de prerrogativas e de privilégios)”. Segundo ele, pelo menos nos primeiros momentos da inovação, o capital

³² Bourdieu (1997: 57) define campo como “um espaço social estruturado, um campo de forças – há dominantes e dominados, há relações constantes, permanentes, de desigualdade, que se exercem no interior desse campo – que é também um campo de lutas para transformar ou conservar esse campo de forças. Cada um, no interior desse universo, empenha em sua concorrência com os outros a força (relativa) que detém e que define sua posição no campo e, em consequência, suas estratégias”.

científico puro está mais sujeito a contestações e críticas que o capital científico institucionalizado; em consequência, grandes inovadores podem inicialmente ser considerados hereges e “violentamente combatidos pela instituição” (Bourdieu, 2004b: 36).

A reportagem de 1992 da *Globo Ciência* alimentou a oposição dos médicos ao incluir o seguinte comentário do médico infectologista David Salomão Lewi, professor da Escola Paulista de Medicina (hoje Unifesp) e diretor do Centro de referência e Treinamento em AIDS da Secretaria de Saúde de São Paulo: “Sabe-se, por exemplo, que o AZT possui alta toxicidade, provoca efeitos colaterais terríveis e ainda inibe a ação benéfica de outros remédios usados no tratamento da AIDS”. Sua participação na reportagem não deve ter saído exatamente como ele imaginava, porque em 18 de agosto de 1992 Lewi enviou uma carta à revista, publicada na edição n. 15, três meses depois:

A reportagem gera falsas expectativas dando uma visão sobre o medicamento SB-73 como medicação que pode controlar a AIDS e que seria objeto de apresentação para plateia de cientistas em Congresso Internacional de AIDS ocorrido em Amsterdam, fato que não aconteceu; usa minha pessoa e posição de diretor do Centro de Referência e Treinamento em AIDS dando aval à referida medicação. Mais ainda, cita como palavras minhas críticas ao remédio AZT (Zidovudina) usando termos como “alta toxicidade” e efeitos colaterais “terríveis” que não foram citados na entrevista com o repórter Carlos Fioravanti. Disse, sim, ser o AZT a medicação importante no combate à infecção pelo HIV com efeitos colaterais conhecidos, mas suplantados pelos benefícios, fato este que o levou à aprovação pelo FDA americano em 1985. Por outro lado as críticas tecidas quanto à metodologia do estudo do SB-73 e a ética deste foram omitidas.

A resposta da revista, em seguida:

Não foi intenção de *Globo Ciência* usar a pessoa e a posição do doutor Lewi para dar aval ao medicamento SB-73 – e não entendemos tê-lo feito. Mesmo porque o doutor Lewi, quando procurado para opinar sobre o assunto, excusou-se, alegando não conhecer a metodologia do estudo do SB-73 e recusando-se a examiná-la. Este fato levou à omissão, na reportagem, das “críticas tecidas quanto à metodologia do estudo do SB-73 e a ética dele”. Afinal, se o doutor Lewi não conhece e se recusa a conhecer os estudos sobre o SB-73, como pode, como cientista, sumariamente desacreditá-lo? (...) Quanto a sua opinião sobre o AZT, ela realmente foi expressada, e não é diferente da maioria dos entendidos no assunto: é sabido que o AZT, a par de seus inegáveis efeitos terapêuticos, é um medicamento altamen-

te tóxico, causando, sim, terríveis efeitos colaterais – amplamente descritos na reportagem e não contestados pelo doutor Lewi.

A revista reconhecia que de fato não tinha havido apresentação no congresso, “porque a doutora Silvia Bellucci acabou cancelando sua viagem por falta de recursos”, e concluía:

Finalmente, o aval da respeitadíssima Federal Drug Administration (FDA), que aprovou o uso do AZT, também em breve poderá ser estendido ao SB-73: por solicitação daquele órgão fiscalizador do governo americano, os pesquisadores já enviaram os estudos sobre a droga para análise. O resultado é esperado até o fim deste ano (*Globo Ciência*, 1992: 6).³³

A coordenadora do Programa de Doenças Sexualmente Transmissíveis do Ministério da Saúde declarava na reportagem da *Globo Ciência* de julho de 1992 que a pesquisa conduzida pelo Cedecab era importante e o governo federal a apoiava. Um mês antes, mesmo sem Silvia Bellucci, uma equipe do Centro Corsini havia exposto na Conferência Internacional de AIDS, desta vez em Amsterdã, os resultados iniciais dos testes clínicos fase II com o SB-73, iniciado em outubro de 1991 e terminado em junho de 1992. Segundo esse trabalho, o estado geral de saúde de todos os 60 participantes do estudo havia melhorado clinicamente, com redução das lesões de pele e infecções oportunistas sem tratamento específico. A conclusão era que o SB-73 melhorava o desempenho do sistema imunológico e as condições clínicas gerais dos pacientes com HIV e poderia, assim, adiar a prescrição de drogas antivirais. “Neste momento, a OPAS está dando suporte técnico para preparar os testes clínicos fase III do SB-73”, concluía o relato (Bellucci *et al.*, 1992).

A participação da OPAS, mencionada na mensagem que circulou na Universidade da Califórnia e nesse trabalho do congresso de AIDS, havia sido solicitada por Lair Guerra. Membros de sua equipe participaram de um encontro organizado pelo Cedecab em Campinas em 1993 para analisar a possibilidade de realizar os testes em seres humanos. As autoridades do governo e os consultores da OPAS recomendaram que o Cedecab fizesse mais estudos pré-clínicos. Nessa época Iseu Nunes tinha se aliado com José Américo de Oliveira, do Centro de Primatologia da Unesp em Aracatuba, com quem fez os testes adicionais de toxicidade em macacos-prego, que já haviam sido planejados com Alba Brito.

³³ Esta resposta contém uma imprecisão: não foi o FDA que entrou em contato com os pesquisadores brasileiros, mas o contrário (Nunes, 2006).

Reforçando o que os exames da Prevlab haviam mostrado em camundongos alguns anos antes, as análises bioquímicas do sangue de macacos – avaliados por outro laboratório particular, o Bioanálises de Birigui, também de modo voluntário – indicavam que o SB-73 não apresentava toxicidade relevante. As análises histológicas de órgãos e tecidos dos macacos confirmariam mais tarde sua baixa toxicidade. Esses estudos sugeriram um possível caminho de ação do composto no organismo, já que os órgãos em que mostrava mais efeito eram baço e medula, justamente onde se formam e amadurecem as células de defesa contra microrganismos e tumores (Duran, 2007; Nunes IS, 2007). Essas informações, porém, não se traduziam em decisões políticas ou conexões que favorecessem o desenvolvimento do medicamento. Os órgãos do governo estadual e federal que haviam oferecido apoio político à equipe do Cedecab não tinham experiência em gerenciar esse tipo de projeto, que envolvia universidade e indústria.

Nem todos só assistiram. Em 17 de fevereiro de 1993, o diretor do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decet) da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Desenvolvimento Econômico do Estado de São Paulo, Álvaro Rodrigues dos Santos, anunciou que havia autorizado a aprovação de US\$ 70.000,00 para a realização de estudos clínicos controlados em hospitais públicos do estado: “Os recursos estão aprovados e disponíveis para o projeto, que consideramos da maior importância e seriedade”, comentou. “Aguardamos apenas um documento com a solicitação de verbas para os testes, que deverá nos ser enviado por um hospital público de São Paulo, para procedermos à liberação” (Moura, 1993).

Iseu Nunes (2008) conta que procurou a equipe médica do hospital Emílio Ribas que havia se comprometido com os testes, mas o planejamento não avançou no ritmo desejado e ele teve de comunicar a Álvaro Santos que a verba oferecida teria de ser devolvida, uma vez que os prazos não poderiam ser cumpridos. Os testes correram anos depois no mesmo hospital e com um número restrito de participantes, 26. Mesmo assim, os testes indicaram que o composto havia sido capaz de promover uma melhora no estado clínico geral dos participantes do estudo e de estimular a produção de células brancas do sangue, principalmente linfócitos e neutrófilos, sem sinais de toxicidade ou efeitos colaterais ou interferência com outros medicamentos (Farmabrasilis, monografia, 2008).

Em 1993, como se todas as conexões indispensáveis para o avanço da pesquisa já tivessem sido estabelecidas, reinava o otimismo sobre o futuro do SB-73, como na resposta ao leitor da *Globo Ciência*, segundo a qual a FDA enviaria até a final daquele ano a resposta à consulta dos pesquisadores brasileiros, e nesta reportagem do jornal *Estado de São Paulo*:

O SB-73 é a primeira droga brasileira a obter pré-aprovação para novas experiências da Food and Drug Administration (FDA) – rigoroso instituto americano controlador de remédios e alimentos (...). O primeiro sinal verde do FDA à equipe para entrar com um pedido de estudo da droga no território americano deve sair até o final deste ano. Após uma investigação detalhada do instituto será possível a produção e venda do remédio (Fonseca, 1993).

A pré-aprovação da FDA para novas experiências não se concretizou. Tendo de priorizar a busca de soluções para as dissidências do Cedecab que serão detalhadas logo mais, Iseu Nunes não conseguiu completar e enviar a documentação que poderia levar à autorização de testes do SB-73 nos Estados Unidos (Nunes, 2006).

Em 1993 saiu o primeiro artigo científico em uma revista científica internacional, a *Drugs of the Future*, com uma visão integrada dos resultados obtidos até então com o SB-73, incluindo os possíveis mecanismos de ação (Figura 4.7) (Duran *et al.*, 1993).

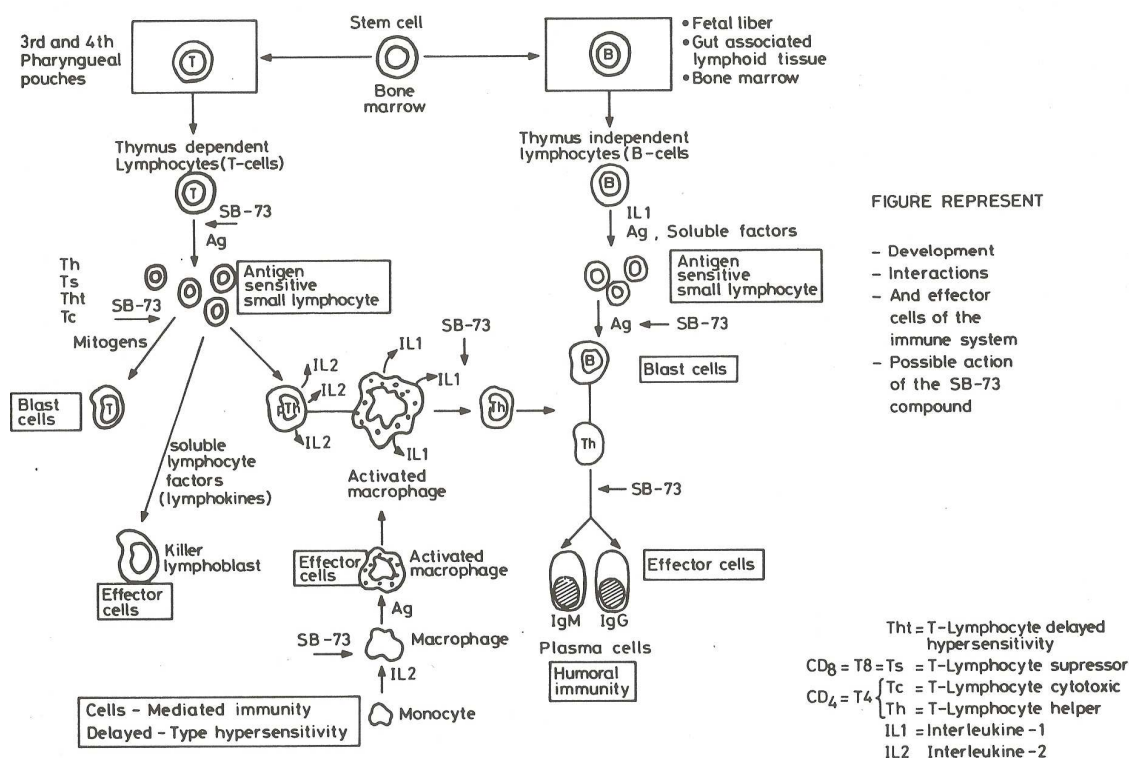


Figura 4.7 – Possíveis mecanismos de ação do SB-73 descritos na *Drugs of the Future* (Duran *et al.*, 1993)

Em busca de conexões com empresas

A equipe do SB-73 tentou se conectar com empresas. A análise dessas interações exigirá outra estratégia, em vista da escassez de situações concretas como as relatadas nas sessões anteriores: não mais um olhar minucioso sobre conversas e pessoas, mas um olhar mais abrangente; o artifício do *panorama*, que sacrifica detalhes, mas oferece uma visão de conjunto, substituirá o do até agora mais adotado *oligopticon*, que examina de perto a formação e funcionamento das mais estreitas conexões entre atores (Latour, 2005: 181-7).

Iseu Nunes e Nelson Duran, logo depois de começarem a trabalhar juntos, em 1985, pensavam em procurar empresas farmacêuticas, tradicionalmente os principais atores no desenvolvimento de medicamentos, que pudessem produzir o SB-73 em escalas mais amplas. Eles ainda eram desconhecidos, tanto quanto o composto, e tinham a oferecer apenas os relatos dos experimentos de Dr. Nunes e os resultados preliminares dos testes coordenados por Duran como argumentos de que se tratava de algo potencialmente lucrativo. Ainda consideravam a participação da indústria farmacêutica essencial no desenvolvimento do fármaco. Como advogado, à frente do Cedecab, Nunes havia se preparado para esses encontros solicitando as patentes do SB-73 no Brasil, nos Estados Unidos e na Europa; os pedidos de patenteamento foram aceitos e as patentes começaram a chegar a partir de 1991.

Nunes e Duran conversaram com diretores de indústrias farmacêuticas como Schering, Rhodia e Aché, sem sucesso. Estratégias de ação e interesses não coincidiram. Os diretores das empresas preferiam solicitar apoio financeiro de agências governamentais, mas Nunes e Duran contam que não gostaram nem das propostas que receberam nem da forma como foram tratados: os empresários pediam que deixassem o fungo e os resultados já obtidos, sob um contrato de confidencialidade, que eles examinariam e chamariam depois, caso tivessem interesse. Dessa e de outras reuniões com empresas nacionais e estrangeiras não emergiu qualquer acordo factível (Nunes, 2006; Duran, 2008).

O composto talvez ajudasse a deter o vírus da AIDS e, por essa razão, representasse uma boa oportunidade de negócios, ampliada pela possibilidade de distribuição de medicamentos aos portadores do vírus HIV garantida pela Constituição. Porém, ainda não estava pronto para ser produzido em escala comercial. As empresas teriam de investir e contratar pesquisadores para concluir seu desenvolvimento, diferentemente do que costumavam fazer. As empresas farmacêuticas brasileiras prosperavam produzindo cópias de medicamentos de baixa tecnologia e alta lu-

cratividade, cujas patentes haviam expirado (Cohen, 2006; Valente, 2006; Marques, 2000; Marques e Gonçalves, 2007; França, 2008). Não tinham de se preocupar com medicamentos novos de resultados e lucros incertos, já que não havia garantias de que o composto brasileiro poderia mesmo ser produzido e, depois, comercializado. Imersas em um Sistema Nacional de Inovação fragmentado, não estavam habituadas a correr riscos nem tinham prática em projetos colaborativos com universidades e com objetivos de crescimento de longo prazo, para os quais as inovações seriam essenciais (Marsili, 1999). Para as empresas nacionais, a perspectiva de trabalhar com o composto brasileiro implicava também competir com grandes empresas farmacêuticas, mas com uma estrutura de marketing muito menor.

Anos depois das primeiras tentativas, os coordenadores da pesquisa concluíram que as associações com indústrias seriam realmente impossíveis depois de ouvirem os comentários de dois diretores de empresas farmacêuticas. Um dos executivos, à frente de uma empresa nacional, disse que estava interessado em fazer dinheiro, não em produzir remédios que resolvessem problemas de saúde da população; era o oposto do que aquele grupo de cientistas queria. O outro, de uma multinacional, disse que, se ele prosseguisse com os testes do composto, não teria como justificar aos acionistas os investimentos feitos em seu departamento de pesquisa (Nunes, 2006; nomes preservados por solicitação do entrevistado).

Agora as empresas é que tomavam a iniciativa, invertendo o sentido do fluxo dos anos anteriores, quando o composto e os pesquisadores eram desconhecidos. Em 1993, motivado pelas notícias sobre o remédio brasileiro contra AIDS, o proprietário do Instituto Químico de Campinas (IQC), hoje Medley, Alexandre Funari Negrão, procurou Silvia Bellucci e depois os Nunes para contar de seu interesse em produzir e comercializar o SB-73.

O diretor industrial do IQC, Jorge Luiz Coelho, acompanhou Negrão nas conversas com os desenvolvedores do SB-73. Ele já conhecia essa pesquisa. Por volta de 1988, intrigado com as notícias sobre os estudos de Silvia Bellucci, ele visitou Dr. Nunes, a quem havia chegado por meio dos sogros, que moravam em Birigui. “O que vi não me convenceu”, comentou Coelho (2009). “Na época Dr. Odilon era muito empírico, experimentava fungo sem protocolo, não era nada científico.”

Logo depois das primeiras conversas, os Nunes e Nelson Duran assinaram um termo de confidencialidade, por meio do qual Alexandre Negrão, o advogado do IQC, Antonio Prósperi, e Jorge Coelho se comprometiam a examinar o que já tinha sido feito e o que poderia ser feito. Para

licenciar, produzir e distribuir o SB-73 no Brasil, Negrão fez o que Iseu Nunes chamou de “única proposta coerente que recebemos de uma empresa farmacêutica nacional”: custear os testes clínicos, sem interferir na autonomia científica dos pesquisadores. O IQC cuidaria também do registro do medicamento na Anvisa, com base nos testes pré-clínicos e clínicos já feitos, aproveitando a necessidade de novos medicamentos contra AIDS. Iseu Nunes imaginou que o registro no Brasil poderia facilitar o registro e a produção nos Estados Unidos, já que o noticiário e os testes clínicos haviam atraído uma *venture capital* norte-americana chamada Green Arc (Nunes IS, 2008).

Jorge Coelho analisou a situação com cautela:

Havia um histórico escrito, todo mundo que tomava [via que o SB-73] tinha certa ação, mas faltava saber se não era ação psicológica. (...) Para chegar a produto farmacêutico, teria de fazer testes clínicos. [Avisamos que] o horizonte era longo, podemos investir e chegar lá na frente e não dar em nada.

Havia também um caminho de fermentação já definido, embora, como ele havia visto anos antes, Dr. Nunes preparasse o composto de modo artesanal. “O suporte da Unicamp foi que nos deixou bastante confortável, porque saiu do empirismo de Dr. Odilon para uma etapa científica”, disse Coelho (2009).

Anos antes o IQC havia participado de um projeto similar de desenvolvimento de fármacos com a Companhia de Desenvolvimento Tecnológico (Codetec), de Campinas. Coelho recebera fermentadores e outros equipamentos para iniciar uma produção experimental, mas o trabalho não foi adiante, segundo ele, porque no final dos anos 80 o então presidente Fernando Collor reduziu as alíquotas de importação para produtos de química fina e o preço dos insumos importados se tornou muito menor que o dos equivalentes que pudessem ser feitos no país.

Antes de solicitar apoio financeiro de órgãos do governo como a Finep para levar adiante a pesquisa com o SB-73, que a seu ver prometia ser longa e cara, Jorge Coelho pensou que os equipamentos que não haviam sido usados com a Codetec poderiam agora servir para ampliar a escala de produção do SB-73. A partir daí, desenhou o anteprojeto de uma planta piloto com capacidade de produção de 1.000 litros que poderia entrar em operação em seis meses. “Estava tudo engatilhando, estávamos animados. (...) Havia circunstância, produto, equipamentos e conhecimento técnico. Era uma etapa boa”, rememorou Coelho. Se desse certo, seria o primeiro desenvolvimento nacional do IQC. Anos depois o IQC originou a atual Medley, uma das maiores fabricantes nacio-

nais de medicamentos genéricos. Negrão continuou à frente da empresa e Jorge Coelho como diretor industrial.

A proposta do IQC e a necessidade urgente de novos medicamentos contra AIDS haviam tornado a possibilidade de ganhos econômicos real e iminente: o faturamento projetado para um remédio desse tipo não seria menor que US\$ 70 milhões somente no primeiro ano de vendas (Beccari e Fioravanti, 1992). Obviamente era muito mais do que Dr. Nunes havia gasto desde o início de seu trabalho com os fungos: a criação e desenvolvimento do SB-73 deve ter consumido metade de seus rendimentos como médico por cerca de 40 anos (Nunes, 1993); ele já havia comentado que o SB-73 ainda traria muito dinheiro, mas ele dificilmente veria (Brito, 2008). O IQC comprometia-se a cuidar do registro do medicamento no Ministério da Saúde, depois de concluídos os testes clínicos, estimados em mais dois anos de trabalho.

Personalismos

Pouco familiarizado com a complexidade de ensaios clínicos e registro de fármacos e com negociações com empresas, Dr. Nunes adiava seguidamente a assinatura do contrato de licenciamento que colocaria em andamento os trabalhos que poderiam levar ao registro final do fármaco. Desse modo, ele entrou em conflito com os pesquisadores que haviam se reunidos em torno do Cedecab para levar adiante o desenvolvimento do composto de acordo com as regras convencionais. Com forte senso de propriedade, Dr. Nunes repetia que o composto era dele, “é meu, é meu”, e que não abriria mão de seus próprios planos, que naquele momento consistiam em ele próprio fazer os testes clínicos com voluntários, em sua clínica particular, ainda que essa decisão contrariasse as regras científicas de pesquisa clínica e pudesse levar todo o trabalho a ser fortemente criticado, como advertia Iseu e os outros pesquisadores do Cedecab. O hábito de agir sozinho predominou.

Dr. Nunes recusava-se a assinar o contrato do mesmo modo que havia se recusado a ser um simples médico desde o momento em que decidiu prestar vestibular para o curso de medicina com o propósito de chegar ao medicamento que idealizava. Havia recusado também as estruturas tradicionais de produção de conhecimento científico, criado os próprios métodos de trabalho e avançado, poderia dizer, às próprias custas, embora nos últimos anos contasse com a ajuda de cientistas acadêmicos. Por que teria agora de ceder e, sob sua óptica, perder sua independência e enquadrar-se a situações e ritmos que nunca lhe satisfizeram?

“‘Estou pensando’, ele dizia”, rememorou Iseu Nunes. “Em Birigui ele era quase um deus, que oferecia um medicamento que curava câncer. Ele não queria ser um simples médico”. Segundo ele, Dr. Nunes já estava profundamente desgostoso porque perdera liberdade de atender as pessoas no ritmo que desejasse depois da implantação de um modelo de atendimento público de saúde, o Instituto Nacional de Previdência Social (INPS), que o induzira a atender mais pessoas em menos tempo, e não queria perder ainda mais sua independência como médico (Nunes IS, 2008).

O capital simbólico era mais importante que o capital econômico. Dr. Nunes não precisava de dinheiro, mas aparentemente queria manter a pesquisa sob seu total controle para mostrar seu triunfo aos moradores de Birigui, principalmente os outros médicos, que haviam duvidado dele ao longo de décadas. Ele e o fungo mantinham uma associação (ou, sob o risco de ser piegas, uma amizade) de 50 anos; o fungo e o composto que ele lhe oferecia era parte de sua trajetória pessoal e profissional. Já com 70 anos, Dr. Nunes pode ter se sentido desorientado com a perspectiva de se separar do fungo, de compartilhá-lo com estranhos e de se expor em espaços, como os empresariais, que lhe eram estranhos. Se o acordo avançasse, ele seria um consultor no desenvolvimento final do composto, não mais o dono ou o centro da pesquisa. A perspectiva de separar-se do fungo e perder autoridade sobre a pesquisa que havia iniciado e conduzido durante décadas, ainda que fosse para concluí-la, pode ter lhe parecido insuportavelmente dolorosa.

Ennio Silva já havia detectado esse forte senso de propriedade de Dr. Nunes: “A pesquisa era dele, para ele, era ele. Por isso não quis sair [de Birigui]”. Segundo Silva, aquela era também “uma briga de herança, como se o SB-73 fosse uma propriedade a ser dividida, cada um vendo quem vai ficar com o quê; não é trivial” (Silva, 2009). Iseu Nunes, com senso prático e organizacional que se acentuaria nos anos seguintes, havia tirado Dr. Nunes do ostracismo “ao qual ele próprio tinha se condenado” (Nunes IS, 2007). Trabalhara à sombra dele e ao lado de Nelson Duran para fazer com que a pesquisa avançasse, mas não contava com os impasses gerados pelo senso de propriedade de Dr. Nunes. O impasse se prolongou a ponto de impedir a conclusão dos acordos com empresas interessadas em produzir e registrar o SB-73 no Brasil e nos Estados Unidos. “Desistimos”, lamentou Jorge Coelho, do IQC, atual Medley. “Não produzimos um grama.”

Cansado de esperar os trâmites normais e pressionado pela demanda crescente de pacientes, Dr. Nunes havia iniciado em 1991 um protocolo particular de atendimento de pessoas com câncer em seu próprio consultório, independentemente dos testes clínicos em planejamento com hospitais de São Paulo e de outros estados. Os pesquisadores reunidos pelo Cedecab e Iseu Nunes dis-

cordaram, argumentando que sua decisão poderia levar a pesquisa ao descrédito e pôr fim ao diálogo com a equipe do Ministério da Saúde que insistia na realização de testes clínicos controlados em instituições públicas. Iseu Nunes, como diretor geral do Cedecab, exigiu que Dr. Nunes parasse de fornecer aos pacientes o composto cujo desenvolvimento não estava concluído. Dr. Nunes não lhe deu atenção e seguiu adiante.

Iseu convocou uma reunião formal do Cedecab. Dr. Nunes compareceu a contragosto e dispensou os pesquisadores afirmando que não precisava mais deles. Iseu Nunes alertou que, nesse caso, Dr. Nunes corria o risco de ficar sozinho, sem o apoio dos pesquisadores do Cedecab e do Ministério, e possivelmente perderia a chance de fechar o acordo com a empresa que poderia concluir o desenvolvimento do composto. Dr. Nunes, irredutível, saiu da sala. Naquele momento o plano que os havia unido nos anos anteriores com o propósito de concluírem o desenvolvimento do composto se desfazia. “Odilon era semelhante a Pasteur, do tipo *faço porque quero*. Não parou para refletir. Ser gênio não é sinônimo de sensatez”, avalia Iseu Nunes (2006).

Iseu Nunes continuou com o grupo do Cedecab, abdicando do relacionamento familiar, por entender que o caminho que Dr. Nunes havia tomado era incompatível com os ideais do grupo que ele mesmo, Dr. Nunes, havia ajudado a construir (Nunes IS, 2006). Iseu Nunes e Nelson Duran não conseguiram convencer Dr. Nunes a não seguir adiante com seu protocolo particular. Em consequência, Iseu e Duran se afastaram de Dr. Nunes e comunicaram o rompimento aos demais colaboradores. As conexões construídas pelo Cedecab se desfizeram. Como Iseu havia prevenido, as equipes do Ministério da Saúde e do Centro Corsini se afastaram; a articulação com hospitais que haviam mostrado interesse em realizar os testes clínicos se desfez. Quase 15 anos depois, Silvia Bellucci ainda se mostrava ressentida com as situações constrangedoras que viveu ao interromper o tratamento com SB-73 das pessoas com HIV/AIDS que atendia no Centro Corsini. Indagada se voltaria a usar o composto, se pudesse, ela respondeu, simplesmente: “Sim” (Bellucci, 2008).

Em 1995 o Controle de Vigilância Sanitária inspecionou e lacrou o laboratório de Dr. Nunes, que não possuía a documentação necessária, já que o medicamento não estava registrado no Ministério da Saúde. Dr. Nunes reagiu e reabriu o laboratório, amparado por uma autorização do juiz Emerson Sumariva Jr., de Araçatuba. Naquele momento, de acordo com o processo judicial que lhe concedia essa autorização, centenas de pessoas se tratavam com o SB-73. Em uma reportagem publicada em 1998 no *Estado de São Paulo* que descrevia esse embate jurídico, Iseu Nunes, entrevistado como diretor do Cedecab, mostrava precaução:

“Embora a droga seja importante, é necessário seguir rigorosamente a orientação médica e não abandonar as terapias em uso por algo que é uma promessa”, avisa o diretor-geral do Cedecab. Ele teme que a decisão do juiz de Araçatuba possa diminuir a credibilidade conquistada com as pesquisas já realizadas com o SB-73.

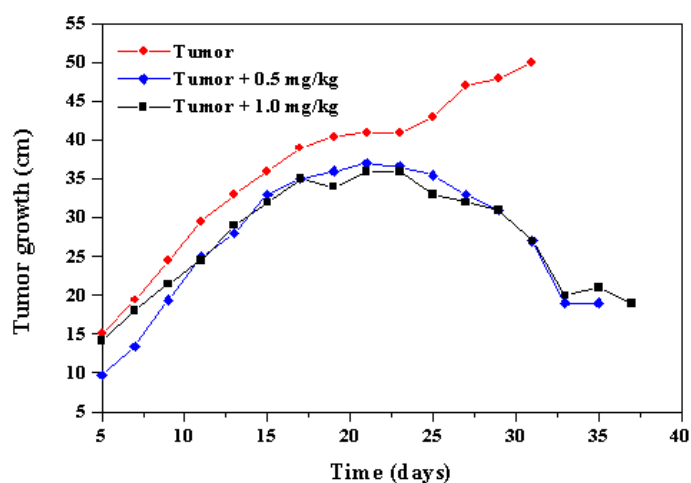
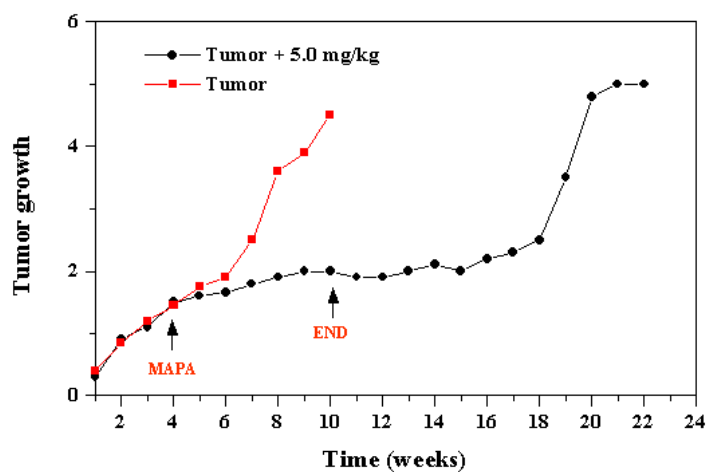
Para o advogado, o juiz de Araçatuba que concedeu a liminar liberando o uso do SB-73 teria ignorado a legislação de registro de fármacos e o Código de Defesa do Consumidor (Fiori, 1998).

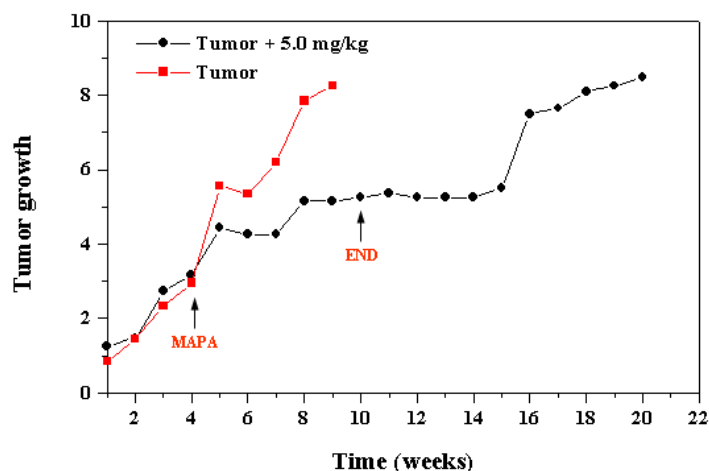
A liminar do juiz determinava que a Vigilância Sanitária retirasse o lacre do laboratório de produção de Dr. Nunes e se abstivesse de tomar qualquer medida que interrompesse o fluxo de produção de medicamento destinado às pesquisas e ao tratamento dos pacientes de Dr. Nunes. De certo modo, essa medida permitiu, ainda que por caminhos incomuns, uma liberação oficial de uso do medicamento, embora só pudesse ser livremente receitado por um médico e em benefício de seus próprios pacientes.

Dr. Nunes continuou a produzir e a atender em seu consultório, receitando o SB-73, por mais sete anos. Iseu Nunes (2009) estimou que Dr. Nunes deve ter atendido centenas de pacientes do final dos anos 90 até falecer repentinamente em 2001. Essa iniciativa de Dr. Nunes contribuiu muito pouco para o desenvolvimento do composto. A maioria dos registros médicos se perdeu, mas uma parte foi preservada e está sendo compilada com o propósito de embasar estudos históricos de casos e análises estatísticas (Nunes, 2009).

Iseu Nunes e Nelson Duran continuaram a trabalhar com a linhagem dos fungos, mantendo apenas experimentos em animais. Anos depois, eles definiram novos métodos de produção, modificando também a molécula, por meio da variação da proporção de dois componentes, o ácido linoleico e o ácido palmitoleico, ampliando a capacidade de ativação das defesas do organismo. Refletindo essas mudanças, a nova molécula ganhou outro nome químico – agregado polimérico de fosfolinoleato-palmitoleato de magnésio e amônio proteico – e outra sigla, P-Mapa. Ganhava também uma identidade mais exata: antes visto como antibiótico ou imunoestimulante, tornava-se um imunomodulador, face à capacidade de ampliar a produção de células ou moléculas cuja quantidade estivesse momentaneamente baixa e de reduzir a de células ou moléculas cujo nível estivesse além do normal. A nova definição ajudava a explicar sua capacidade de agir sobre diferentes doenças.

O grupo de pesquisadores havia se reduzido bastante. Nesse momento Nelson Duran contava apenas com uma de suas estudantes de doutorado, Giselle Zenker Justo, trabalhando com o P-Mapa. Ao longo do doutorado, de 1992 a 1996, e depois no pós-doutorado, de 1997 a 1999, Giselle Justo verificou em camundongos que o composto poderia efetivamente deter o crescimento de tumores como plasmacitoma (câncer de medula óssea), Walker 256 (semelhante do tumor de Ehrlich, mas mais agressivo) e câncer de mama, mesmo em dosagens baixas, de 0,1 miligramas por kg (Gráficos 4.1, 4.2 e 4.3). O grupo de pesquisadores que haviam participado da construção desse medicamento encontrava-se tão desmobilizado que esses resultados circularam apenas pela Unicamp.





Gráficos 4.1, 4.2 e 4.3 – Avaliação de crescimento de tumores (plasmacitoma, Walker 256 e carcinoma espontâneo de mama) em camundongos não-tratados e tratados com P-Mapa em diferentes dosagens (Justo, 1996; Farmabrazilis, Monografia, 2008).

Em 1996, o mesmo ano em que Giselle Justo terminou o doutorado que apresentava novas perspectivas de uso para o P-Mapa, o Programa Nacional de DST e AIDS iniciou a distribuição irrestrita e gratuita de medicamentos anti-retrovirais por meio do Sistema Único de Saúde (SUS). O número de pessoas tratadas quase triplicou de 1997 a 2003 e a mortalidade caiu, atendendo a antigas reivindicações de ONGs que defendiam os portadores do vírus da AIDS, embora a incidência da doença continuasse a crescer (Dourado, 2006). Em agosto desse ano Lair Guerra sofreu em Recife um sério acidente de carro que a afastou do Ministério da Saúde (Suwwan, 2001); a equipe que ela havia montado em Brasília se dispersou e a articulação dos cientistas e médicos ligados aos pesquisadores do Cedecab com o governo federal, que Lair Guerra havia incentivado, se desfez.

Ainda em 1996, o ministro da saúde autorizou a quebra de patentes de medicamentos anti-retrovirais para ampliar o acesso e reduzir custos. Um laboratório federal quase inativo nos anos anteriores, Far-Manguinhos, o primeiro a implantar essa política, multiplicou a produção por sete e a receita por 20 de 1995 a 2002. Outros laboratórios públicos e privados haviam começado nessa época a copiar e produzir medicamentos para tratar AIDS, incluindo o AZT (Cassier e Correa, 2003 e 2007). Não convém, porém, justificar com um nebuloso conceito de poder as explicações que podem estar em objetos e seres concretos (Latour, 2005: 64). O AZT e outros medicamentos contra AIDS não haviam avançado e chegado aos usuários porque representavam estruturas econômicas e organizacionais mais poderosas, mas porque os atores de instituições diferentes estavam integrados

e preparados para agir, um esperando a ação do outro (o governo os papéis do fabricante, os médicos a liberação do governo, os usuários a receita médica).

Nesse mesmo ano, cientistas e médicos anunciaram na 11ª. Conferência Internacional de AIDS, realizada em Vancouver, Canadá, os resultados obtidos com um coquetel de drogas, outra abordagem terapêutica contra uma doença cujo agente causador, estimava-se, já havia infectado 21 milhões de pessoas no mundo, das quais 700 mil no Brasil. Eurípedes Alcântara relatou de Nova York para a *Veja*:

O coquetel é 100 vezes mais poderoso que o AZT, até então o único remédio disponível contra o vírus da AIDS. As experiências são animadoras. Pacientes terminais ganham peso, controlam as infecções oportunistas típicas da doença e voltam a caminhar. Alguns retornam ao trabalho (Alcântara, 1996).

A pesquisa do SB-73 havia passado de edículas de uma casa em Birigui para laboratórios acadêmicos. Havia também cumprido as quatro etapas da translação propostas por Callon no estudo sobre os moluscos da baía de Saint Bric: um problema claro (identificar e caracterizar uma molécula com potencial terapêutico) havia emergido e atraído especialistas de áreas distintas, motivado a formação de associações (dos Nunes com cientistas profissionais, empresas e voluntários), definido papéis (inventores, coordenadores e cientistas) e gerado situações que mobilizaram, expuseram publicamente os representantes do grupo e causaram dissidências (os testes do composto contra AIDS haviam atraído a hostilidade dos médicos e o grupo de pesquisa se fragmentado).

Por causa das oposições e dissidências naquele momento o composto brasileiro que havia funcionado contra AIDS não era mais necessário. Sem a coesão e as alianças indispensáveis para seguir adiante, os cientistas e médicos que haviam aparecido na televisão apresentando o remédio brasileiro contra AIDS submergiram e não falaram mais publicamente sobre esse assunto por muitos anos.

Capítulo 5

Reconstruções

A terceira parte desta narrativa, apresentada neste capítulo e no próximo, consiste no renascimento da pesquisa e na reconfiguração da rede de atores. Iseu Nunes refaz a equipe e formula uma proposta de desenvolvimento de fármacos mais ampla, coletiva e descentralizada, por meio de alianças com grupos e instituições internacionais. Ele e Nelson Duran priorizam as pesquisas e desenvolvimento do P-Mapa em doenças infecciosas, em especial as mais comuns em países mais pobres, como forma de aproveitar as possibilidades mais amplas de uso do composto, que se tornaram mais claras a partir de 2000.

P-Mapa como imunomodulador

As pesquisas sobre o P-Mapa seguiram apenas na Unicamp e em ritmo menos intenso. Em 1997, duas pesquisadoras da Unicamp, Giselle Justo e Mary Luci de Souza Queiroz, orientaram a bióloga Adriana Melo a fazer os experimentos que embasaram sua dissertação de mestrado. Nesse trabalho, apresentado em dezembro de 1999, Adriana Melo mostrou que o P-Mapa estimulava os neutrófilos, um tipo de células de defesa, a eliminar fungos *Candida albicans* e *Candida kefyr in vitro* por meio de um mecanismo conhecido como fagocitose, que poderia ser mediada pelo magnésio, elemento químico abundante na molécula do P-Mapa (Melo, 1999). Os resultados indicavam que o composto poderia também estimular a produção de óxido nítrico, substância liberada pelos macrófagos que elimina microrganismos, como evidenciado mais tarde em outro experimento (Bromberg, 2006). O trabalho de Adriana Melo ajudava a elucidar a redução da candidíase, infecção oportunista causada por esses fungos, nos portadores de HIV/ AIDS tratados anos antes com SB-73 no Centro Corsini e até então inexplicada.

Adriana Melo fez também experimentos *in vivo*, infectando camundongos Balb/c com *Listeria monocytogenes*, bactéria causadora de infecções graves, especialmente em mulheres grávidas, usada como modelo experimental para estudo de doenças como a tuberculose. O experimento indicou que o composto aumentava a resistência à infecção por essa bactéria estimulando o crescimento e a diferenciação de células de defesa na medula óssea (Melo, 1999; Melo, 2009). Em paralelo,

Giselle Justo avaliou em profundidade os efeitos do P-Mapa sobre o tumor de Ehrlich, um dos tipos com que Dr. Nunes havia iniciado a pesquisa, 50 anos antes.

Como a rede de atores havia se desfeito e os testes em portadores de HIV/AIDS no Centro Corsini haviam sido interrompidos, a investigação formal sobre as propriedades biológicas do P-Mapa corriam agora apenas em centros tradicionais de pesquisa biológica e em animais de laboratórios, seguindo as regras formais de produção de conhecimento científico, que valorizam a divulgação de resultados em revistas especializadas e encontros científicos. Os resultados mostrando a inibição de tumor de Ehrlich foram apresentados em 1999 em um congresso na Itália e em uma revista científica publicada na Grécia, o *Internacional Journal of Molecular Medicine* (Justo *et al.*, 1999; Duran *et al.*, 1999). Em fevereiro de 2000, a *European Journal of Pharmacology* publicou um artigo que demonstrava, com base nos resultados experimentais de Giselle Justo, a capacidade de o P-Mapa deter o crescimento de tumores em camundongos e contribuir para a restauração das defesas do organismo (Justo *et al.*, 2000). Outro estudo, de Adriana Melo, Giselle Justo e Mary Queiroz, publicado no ano seguinte, apresentava os experimentos com camundongos infectados com a bactéria *Listeria monocytogenes* que atestaram que o P-Mapa também estimulava a atividade de macrófagos, células que comandam as defesas do organismo (De Melo *et al.*, 2001).

Em 2000 Nelson Duran começou a orientar o doutorado da química Natália Bromberg. Ela pretendia avaliar a ação do P-Mapa como imunomodulador e da violaceína como antitumoral em células de câncer renal chamadas Renca, que mimetizam a progressão de tumores em células renais humanas. Esse estudo integrava um projeto de pesquisa mais abrangente, que Nelson Duran, como coordenador, entregou em 17 de outubro de 2000 à Fapesp na esperança de obter financiamento que o viabilizasse. Por meio desse projeto, classificado como temático, Nelson Duran pretendia estudar sistemas de liberação controlada de violaceína e de P-Mapa encapsulados em outras moléculas para tratar câncer renal experimental. Por meio de uma carta enviada em 7 de fevereiro de 2001 a Duran, a fundação atestou a impossibilidade de financiar o projeto de pesquisa, com base nos pareceres de dois assessores externos que o haviam examinado.

Além da carta, assinada pelo então diretor científico da fundação, José Fernando Perez, Duran recebeu uma cópia das avaliações dos dois assessores, cujos nomes permanecem em sigilo, de acordo com as regras de avaliação de projetos de pesquisa seguidas pela instituição. Um dos assessores observou que Duran era “um pesquisador de altíssima produtividade” e que, como “não há tratamentos eficazes para carcinoma de rim humano, qualquer avanço nesse terreno é urgente, por

pequeno que fosse, seria muito importante”. A seu ver, porém, “nem violaceína nem Mapa mostram potencial de especificidade para o tratamento proposto; é, hoje em dia, razoável cobrar esta exigência de um projeto dessa natureza, atualmente sabe-se muito sobre a biologia molecular e bioquímica de câncer e desenho de drogas com alvos específicos já é uma realidade neste campo, embora ainda primitiva e de alto risco”, “o plano de desenvolvimento do veículo de encapsulamento de violaceína não prevê transporte com potencial de endereçamento específico para o tecido e a célula cancerosa, especificidade de alvo é presentemente um objetivo explícito em projetos desta categoria”, “a equipe é constituída por gente de pouca experiência, estudantes e bolsistas, dependerá muito da experiência de N. Duran, embora conte com alguns consultores de grande credibilidade”.

O segundo assessor declarou:

O contra-senso nos parece total. No caso da violaceína, partir para encapsular um composto cujo efeito foi estudado apenas a nível de cultura celular! No caso do Mapa, tendo em vista que a principal justificativa para o uso de lipossomas e microesferas é a redução de toxicidade, onde está o racional para encapsular este composto, uma vez que os autores demonstraram que ele é virtualmente atóxico? Um outro detalhe exótico: embora a violaceína tenha mostrado efeito citotóxico em seis linhagens celulares oncológicas, em tumores tão importantes como o de pulmão, mama e próstata, os autores pretendem centrar os seus esforços experimentais em tumor de célula renal, onde a resistência a todo o arsenal quimioterápico existente neste início de milênio é notória. A estratégia, baseada na observação da citotoxicidade, é incompreensível!³⁴

Para esse assessor, o coordenador do projeto proposto apresentava “produção científica ou tecnológica que não atesta significativo rendimento da atividade de pesquisa” e o projeto tinha “objetivos mal definidos, excessivos ou incongruentes”, era “pouco original” e apresentava “contribuição pouco significativa para a área de conhecimento”, “fundamentação científica deficiente/metodologia inadequada”, “viabilidade de execução questionável” e “custo excessivo [ante] a contribuição científica ou tecnológica esperada ou à probabilidade de sucesso do projeto”.

Em uma carta de 15 de fevereiro de 2001 endereçada ao diretor científico da fundação, Nelson Duran anexava nove páginas de comentários às observações do primeiro assessor, detalhava os testes já feitos em células com os dois compostos e concluía: “Embora não tenhamos resultados

³⁴ Cartas e pareceres fornecidos por Nelson Duran. Cópias com o autor.

prévios em câncer renal (por isto nosso Projeto Temático), podemos sugerir que tanto a violaceína, que já mostrou efeito antitumoral em cultura de células tumorais renais, como o MAPA devem apresentar bons resultados em camundongos transplantados com RENCA.” E detalhava a qualificação da equipe de 27 pesquisadores que se dispunham a trabalhar no projeto, que incluía especialistas da Unicamp, da USP de Ribeirão Preto e de universidades do Chile e da Espanha. Ao segundo assessor, a quem dedicara oito páginas, Nelson Duran discordava da afirmação de que “o contra-senso nos parece total”, argumentando que os compostos encapsulados apresentavam propriedades diferentes das apresentadas pelas formas livres, e detalhava sua própria produção acadêmica fornecendo os índices de impacto científico das revistas especializadas em que havia publicado seus trabalhos. Os dois assessores analisaram a argumentação, mas não mudaram a avaliação final, de acordo com a correspondência enviada a Duran em 18 de maio de 2001.

Nelson Duran pediu a reconsideração do pedido, reavaliado por outros dois assessores, sempre anônimos. Desta vez a argumentação de Duran incluía uma carta de Dante Alario Jr., diretor geral das empresas Biolab Sanus Farmacêutica Ltda. e da União Química Farmacêutica Nacional S.A., encaminhada por fax em 18 de março de 2002 ao diretor científico da Fapesp. Dante Alario Jr. afirmava que havia anos acompanhava as pesquisas e desenvolvimento de novos fármacos do grupo de Nelson Duran e em seguida declarava:

O potencial imunomodulador do composto Mapa é evidente ao se considerar os trabalhos que vêm sendo publicados desde 1990, incluindo os trabalhos já submetidos e outros em preparação. Entretanto, é importante esclarecer, mesmo considerando o atual avanço das pesquisas com o composto Mapa, que nesta fase de ensaios pré-clínicos, que é o enfoque do projeto temático submetido à Fapesp, ainda estão sendo estudados vários aspectos básicos dos efeitos biológicos dos compostos, não justificando ainda a participação direta da indústria. (...) Além dos especialistas envolvidos, eu pessoalmente tenho acompanhado suas pesquisas e, em várias oportunidades dei sugestões quanto a importância dos diferentes ensaios propostos no projeto. (...) Foi nossa a sugestão do estudo de atividade utilizando-se sistemas de transporte, mais especificamente complexos de inclusão com ciclodextrinas. Os excelentes resultados obtidos (vide por ex. De Azevedo e col., J. Incl. Phen. Macrocyclic Chem. 37:67, 2000 e 37:93, 2000) atestam a importância de dar continuidade a este trabalho.

Após completados os ensaios pré-clínicos propostos no projeto temático do Prof. Duran e obtidos resultados promissores (assim acreditamos), estamos interessados em discutir as possibilidades de apli-

cação e o desenvolvimento industrial destes compostos, atingindo desta forma o enfoque tecnológico desejado.

Com tais esclarecimentos, espero que possa ser revisto o parecer dos Assessores da FAPESP e permitam a aprovação deste promissor projeto que poderá transformar-se em futuro produto a ser oferecido à sociedade.³⁵

A carta do diretor científico da Fapesp encaminhada a Nelson Duran em 4 de julho de 2002 com a recusa final do pedido de financiamento continha trechos dos pareceres dos assessores que embasavam a decisão. O parecer do primeiro assessor indicava que a carta de Dante Alario Jr. surtira o efeito oposto ao esperado:

Reitero minha convicção de que, da maneira como o projeto está elaborado, ele já deveria estar associado com uma indústria farmacêutica devido ao seu elevado componente tecnológico. Naturalmente, isto não tira de forma alguma o seu forte componente científico, especialmente no que se refere a ciência básica, área de maior experiência do coordenador e alguns dos membros da equipe. Sem essa componente, como ocorre nos processos de desenvolvimento de novos medicamentos, não é possível fazer inovação. Por esta e outras razões, projetos desta natureza têm em geral um elevado risco devido aos desafios científicos envolvidos e também em função do longo tempo de maturação. O interesse demonstrado pelas indústrias BioLab Sanus Farmacêutica e União Química (...) é praxe entre as indústrias farmacêuticas e não caracteriza, na minha opinião, de forma alguma, o envolvimento das indústrias no desenvolvimento do projeto, sobretudo nos riscos inerentes ao seu desenvolvimento. (...) Embora o coordenador insista em afirmar que trata-se de um projeto eminentemente acadêmico, não é essa a opinião da assessoria.

Esse assessor recomendava que o projeto de pesquisa fosse reformulado e adotasse um enfoque claramente acadêmico:

O coordenador e sua equipe deveriam definir claramente os alvos moleculares a serem estudados com vista a esclarecer os possíveis mecanismos de ação destes compostos em nível molecular. Estes resultados, se bem conduzidos, permitiriam ao grupo, num tempo relativamente curto, responder perguntas fundamentais como por exemplo sobre a seletividade e sítio de ação dos mesmos e toxicidade seletiva, fatores esses fundamentais para que se possa avaliar mais concretamente as potencialidades dos mes-

³⁵ Em entrevista ao autor, Alario confirmou o envio da carta e o interesse pelo composto (Alario, 2009).

mos para o desenvolvimento de um novo medicamento para o tratamento do câncer. Além disso, o grupo como um todo poderia dar também mais ênfase na componente de formação de recursos humanos. (...) Além disso, a possibilidade de gerar publicações em revistas internacionais de elevado prestígio e/ou patentes também internacionais deveriam ser também fatores importantes a serem considerados por ocasião da reformulação do projeto de pesquisa.

O parecer do quarto assessor retomou pontos desfavoráveis ao projeto apresentados pelo primeiro assessor, como a “falta de especificidade dos compostos estudados”, pelo segundo assessor, como a “ausência de estudos de toxicidade em modelos animais e o não direcionamento do projeto para a conclusão dos estudos pré-clínicos e comprovação da ação antitumoral, possibilitando os estudos de fase 1”, e pelo terceiro assessor, como o “fato do projeto ser de caráter tecnológico, mas concebido dentro de uma visão essencialmente acadêmica”, além de falta de “parceria mais clara com uma indústria farmacêutica”. Por fim, concluiu:

Esta assessoria concorda com os três assessores em todos os aspectos discutidos acima e considera prematuro o estudo do encapsulamento de tais compostos visto a deficiência de informações quanto ao mecanismo de ação e toxicidade de tais compostos. Além disso, é evidente que o projeto necessita de ser reestruturado de forma ampla, incorporando a participação mais direta de uma indústria farmacêutica, tendo-se em vista potencial terapêutico dos dois compostos.

Mesmo com a recusa de financiamento, Natália Bromberg, apoiada por Giselle Justo e Nelson Duran, examinou os efeitos do P-Mapa e da violaceína em células Renca. Seus experimentos mostraram que a violaceína era de uso limitado, por causar danos irreversíveis nas células sadias dos tecidos cujos tumores deveria eliminar, e que o P-Mapa contribuía para a sobrevida dos animais. Concluído em 2005, seu trabalho incluiu um estágio de seis meses, de janeiro a julho de 2003, na seção de terapias experimentais do laboratório de imunologia experimental do Instituto Nacional do Câncer (NCI), em Frederick, Maryland, Estados Unidos. Sua pesquisa resultou em uma apresentação em um congresso organizado pela Sociedade Brasileira de Imunologia e um artigo publicado na *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* em 2001 (Bromberg *et al.*, 2001a e 2001b). Os dois trabalhos e um pôster apresentado em 2006 em um congresso nos Estados Unidos mostravam que o P-Mapa induzia uma intensa liberação de óxido nítrico pelos macrófagos, indicando mais um dos possíveis mecanismos de ação dessa molécula (Bromberg *et al.*, 2006). Até

esse momento o apoio financeiro das agências nacionais de pesquisa ao estudo do P-Mapa, na forma de bolsas de pós-graduação e apoio a apresentação de trabalhos em congressos, totalizava R\$ 268.833,31, o equivalente a 1,52% de um custo total de pesquisa e desenvolvimento avaliado em US\$ 8 milhões (estimativa dos pesquisadores).³⁶

Longos anos de reflexões

No final de 2000, seis anos depois de terem se separado, Dr. Nunes telefonou para Iseu Nunes e lhe pediu para mediar o conflito instaurado entre ele, Dr. Nunes, e os pesquisadores e para ajudá-lo a terminar a pesquisa que ele havia iniciado (Nunes, 2006). Dr. Nunes faleceu em 26 de março de 2001.

Meses depois que Dr. Nunes morreu, Iseu mudou-se de Promissão, cidade próxima a Birigui onde trabalhara em seu escritório de advocacia durante seis anos, para Campinas. Continuou a trabalhar como advogado e, em paralelo, começou a avaliar o que havia sido feito até então, com o propósito de reavivar e concluir a pesquisa com o P-Mapa. Como essa retomada exigia uma reavaliação da trajetória do grupo e composto, inicialmente ele verificou que o estudo das propriedades biológicas do P-Mapa havia avançado bastante, embora ainda apresentasse lacunas; a maioria dos resultados obtidos dos novos experimentos ainda não havia sido publicada na forma de artigos científicos, já que os pesquisadores que haviam participado dessa empreitada tinham outras prioridades.

Em 2001, os objetivos de Iseu Nunes eram os mesmos de quando ele voltou a Birigui para ajudar Dr. Nunes, em 1984: levar o composto à aprovação pelas autoridades regulatórias, à produção em escala industrial e ao uso amplo da população. Essas metas pareciam ainda mais desafiadoras naquele momento: depois do rompimento do Cedecab com Dr. Nunes, a equipe que trabalhava com o P-Mapa não só havia se reduzido bastante, mas estava também espalhada e desmotivada. Iseu Nunes teria de recomeçar quase do zero – permaneciam apenas as conexões com Nelson Duran – desta vez não para formar, mas para reconstruir um grupo em escombros.

A equipe do Ministério da Saúde que apoiara o composto havia se desfeito com o afastamento de Lair Guerra; alguns de seus assistentes haviam se transferido para a sede da Organização Mundial da Saúde (OMS) em Genebra, Suíça. Dr. Nunes havia afastado a perspectiva de produção in-

³⁶ Dólar a R\$ 2,2, em 18 de abril de 2009. Detalhando os financiamentos: Bolsa de doutorado do CNPq para Giselle Zenker Justo (1992-96): R\$ 76.463,15; bolsa de pós-doutoramento da Fapesp para Giselle Zenker Justo (1997-99): R\$ 61.680,00; apoio a viagem da Fapesp para apresentação de trabalho de Giselle Zenker Justo na Reunião BioTrans, Taormina, Itália (7 a 10 de outubro de 1999): R\$ 7.786,16; bolsa de doutorado da Fapesp para Natália Bromberg (2000-2005): R\$ 105.144,00; bolsa de mestrado da Capes para Adriana de Melo (1998-99): R\$ 17.760,00. Informações fornecidas pelos pesquisadores.

dustrial e distribuição do SB-73 ao ter se recusado a assinar o contrato com o IQC, atual Medley. A rede estava pronta para ganhar um novo aliado quando ele, sozinho, resolveu desestruturar a rede completamente, valendo-se de seus privilégios de inventor. A dissidência de um dos atores – neste caso humano, diferentemente das ostras de Callon (1996) – levou à dissidência de outros, fragmentou o grupo de pesquisa e desacelerou o ritmo da pesquisa.

Inicialmente Iseu Nunes não sabia que aliados buscar – nem por onde recomençar – para retomar o desenvolvimento do composto. Os diretores da Medley, depois de tantos imprevistos, dificilmente aceitariam colaborar outra vez. Reconhecendo as conseqüências do voluntarismo de Dr. Nunes, reavaliando as tentativas anteriores de contatos com empresas farmacêuticas no Brasil e buscando uma visão de conjunto que lhe indicasse novas possibilidades de ação, ele concluiu que

a maioria das empresas farmacêuticas nacionais não tinha interesse em investir em novos medicamentos, que ofereciam riscos desnecessários face às taxas de retorno garantidas por incentivos fiscais ou pelas constantes compras do governo pela produção de medicamentos genéricos ou de formulações novas para velhos produtos. Os órgãos de governo ainda não haviam conseguido articular programas de pesquisa que resultassem em medicamentos inovadores, voltados para as necessidades da população. O estágio avançado de desenvolvimento do P-Mapa não se encaixava mais nos programas de apoio das agências regionais e nacionais de fomento à pesquisa científica (Nunes, 2006).

Por raciocínios próprios, ele concluía que o Sistema Nacional de Inovação no Brasil era pouco articulado e as empresas, pouco propensas a investir em pesquisa e desenvolvimento de fármacos, coincidindo, em boa parte, com a visão de autores como Marsili (2007), Bonacelli e Salles-Fillho (1998), Valente (2006) e Cohen (2006). O modo convencional de desenvolvimento de fármacos praticado pelas grandes empresas multinacionais, ao qual a equipe do Cedecab havia tentado se conectar, então lhe pareceu muito concentrado e injusto. Normalmente, as grandes empresas farmacêuticas eram os atores exclusivos, com recursos financeiros abundantes o suficiente para manter a pesquisa e coordenar todos os testes exigidos pelas autoridades regulatórias. Em vista do gigantismo das empresas, os custos finais da pesquisa eram altos, forçando a busca de moléculas que proporcionassem lucros também elevados. Como resultado, os medicamentos produzidos pelas empresas farmacêuticas eram caros e inacessíveis para a maioria da população em países em desenvolvimento. As empresas farmacêuticas, ele concluiu, eram regidas pelas expectativas de lucro e

não se preocupavam em resolver os problemas de saúde de populações mais vulneráveis (Nunes, 2006).

Para evitar que as decepções se repetissem caso seguisse pelos mesmos caminhos, ele começou a procurar outros modelos organizacionais. Então conheceu e começou a examinar atentamente a estratégia de trabalho coletivo lançada nos anos 90 pelo estudante de computação Linus Torvalds, que usou a então nascente internet para buscar mundo afora quem o ajudasse a desenvolver o sistema operacional Linux como alternativa ao Windows. Torvalds liberava o código-fonte (as informações básicas de um programa, normalmente sigilosas) em troca da colaboração no desenvolvimento dos programas; mais tarde, por meio de uma estratégia que ganhou o nome de *free for all*, os produtos resultantes do trabalho em equipe poderiam ser compartilhados sem cobrança de *royalties* (Wayner, 2000). Quinze anos depois essa forma de trabalho aberto se disseminou, originando grupos de desenvolvimento de programas de computador com 1 milhão de participantes que trabalham em cerca de 100 mil projetos (Munos, 2006). Nunes examinou também uma estratégia semelhante adotada pelo Apache Group, criado para desenvolver programas de computador de uso livre para provedores de serviços de internet. Uma instituição civil hoje chamada Fundação Apache fornecia apoio organizacional, legal e financeiro para o desenvolvimento de programas de computador que seriam distribuídos gratuitamente depois de concluídos.

Nunes concluiu que uma abordagem igualmente aberta poderia ajudar a concluir o desenvolvimento do P-Mapa. Para fazer o conhecimento produzido sobre o P-Mapa chegar aos usuários, ele pensou, uma saída possível seria deixar de lado o modelo tradicional de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos, focado na indústria e na propriedade intelectual privada, aproveitando a possibilidade de interligação de competências por meio da internet e a emergência de novos atores, representados por grupos da sociedade civil como os que haviam feito o Apache e o Linux. Começava a nascer a ideia de que uma grande indústria farmacêutica poderia não ser o único caminho de pesquisa e produção de medicamentos caso o conhecimento pudesse ser produzido em conjunto e compartilhado e a produção realizada em unidades pequenas e descentralizadas, semelhantes às que ele, Dr. Nunes e Nelson Duran haviam criado para produzir o P-Mapa (Nunes, 2007).

A Farmabrilis

Ao concluir que os novos modelos de trabalho propiciados pela internet poderiam ampliar a uma escala global a pesquisa colaborativa que ele havia iniciado com o Cedecab e, ao mesmo tempo, transpor as barreiras que ele havia encontrado no Brasil, Nunes criou uma nova organização, que ganhou o nome de Farmabrilis. A nova organização emergiu em 2004 como uma rede virtual de pesquisa farmacêutica internacional sem fins lucrativos, assentada em 20 anos de pesquisas sobre o P-Mapa. Nunes via claramente a diferença entre as duas instituições:

Antes, em 1985, queríamos entrar na fôrma. O Cedecab esperava aceitação e apoio das instituições brasileiras. Conseguiu [apoio] de pesquisadores de duas universidades e da população, mas os contatos com governo e indústrias não vingaram.³⁷ A Farmabrilis não espera mais e olha para o mundo. Desenvolvemos a própria fôrma! Talvez desde o início já estivéssemos fora da fôrma (Nunes, 2007).

Ele explica:

Hávamos construído um corpo de conhecimento que permitiu a transformação de um pó branco em um medicamento. Ao perceber que nosso negócio era na verdade criar e oferecer conhecimento e não produzir e distribuir fármacos, demos um salto conceitual: desde que nos dispuséssemos a abrir mão da propriedade intelectual, o conhecimento que havíamos construído poderia ser compartilhado e expandido, unindo pessoas com visão semelhante em uma escala bem mais ampla. E o instrumento para essas novas conexões agora estava à mão: a internet. Por meio dessa abordagem aberta, ampliamos nossa visão. Não excluímos as empresas farmacêuticas, mas não dependemos necessariamente delas para concluir o desenvolvimento do produto e permitir o acesso das pessoas aos resultados de nosso trabalho (Nunes, 2007).

Como antes Dr. Nunes havia se aliado com o fungo para dar corpo ao SB-73, Iseu Nunes aliava-se com a internet para concluir o desenvolvimento do P-Mapa e fazer o composto chegar a quem quisesse usá-lo. Dr. Nunes teve de aprender a negociar com o fungo; Iseu Nunes, com a linguagem de computador que lhe permitia dar forma ao *site* da Farmabrilis com as informações sobre o P-Mapa e as propostas de uso que amadureciam lentamente. Por meio do *site* ele entrava na

³⁷ Em varias ocasiões, Nunes (2006, 2007, 2008) reconheceu que os acordos do grupo de pesquisa com representantes de órgãos de governo e com empresários não avançaram inicialmente por causa de interesses divergentes e, mais tarde, principalmente, por causa da inflexibilidade decisória de Dr. Nunes.

imensa ágora representada pela internet, em busca de colaborações com instituições, grupos ou pessoas com quem pudesse concluir os testes com o P-Mapa. A estratégia que adotava era oposta à de Dr. Nunes: em vez do isolamento, a comunicação; em vez do silêncio, o diálogo; em vez do controle absoluto sobre a produção e uso do conhecimento, a interação com outros atores capazes de produzir e usar o conhecimento; em vez da solenidade e do orgulho, a humildade em reconhecer os limites, falhas e necessidades.

Em 2005 o *site* da Farmabrazilis entrou no ar. Propositadamente, era (e permanece) um *site* impessoal, sem rostos, nomes ou endereços postais; o *e-mail* para contato também era impessoal, contato@farmabrazilis.org.br. “O Cedecab era personalista, a Farmabrazilis não quer ser”, disse Nunes (2007). Além dos resultados dos estudos pré-clínicos e estudos pilotos do P-Mapa em seres humanos em AIDS e câncer, o *site* apresenta uma estratégia de ação com dois pontos essenciais – um modelo coletivo de desenvolvimento de fármacos e a possibilidade de repasse dos dados e de licenciamento da tecnologia sem custos. Desse modo, Nunes procurava integrar a produção de conhecimento científico com uma política para produção e distribuição de medicamentos – uma *policy* – “sem incorrer nos altos custos usuais da indústria, que frequentemente elevam o preço para o consumidor e colocam os medicamentos fora de alcance da maior parte da população do mundo”, como declarado no *site*.

O argumento apresentado é que universidades e centros de pesquisa em países em desenvolvimento dispõem de recursos humanos e materiais para trabalhar em novos medicamentos. “Entretanto, esses recursos estão dispersos e raramente se organizam em projetos multidisciplinares de longo prazo como os de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos”.³⁸ Nunes (2007) contou que acreditava que, por meio da internet, cientistas conectados em uma rede de pesquisa internacional poderiam detectar e selecionar compostos químicos promissores e fazer parcerias com organizações não-lucrativas, agências governamentais, centros de pesquisa e mesmo empresas que completariam as etapas de pesquisa clínica, licenças de tecnologia, produção e distribuição desses novos medicamentos, especialmente para populações pobres. Até aquele momento, porém, não havia evidências de que essa abordagem mais descentralizada, participativa e econômica poderia realmente funcionar.

A Farmabrazilis era pequena, mas pretensiosa, comparada a outras instituições como a Fundação Gates, Malaria Ventures, TB Alliance ou Iniciativa de Drogas para Doenças Negligenciadas

³⁸ Farmabrazilis. Disponível em: <www.farmabrazilis.org.br. Acessado em 10 de abril de 2007.

(DNDi), que nessa época também começavam a promover o desenvolvimento de medicamentos por meio de parcerias público-privadas. Enquanto essas organizações mundiais consideravam as parceiras com empresas como uma condição *sine qua non* para o avanço na pesquisa de novas drogas, a ONG brasileira considerava a possibilidade de produzir fármacos *sem* a indústria farmacêutica tradicional. Nunes cogitava a possibilidade de produzir o P-Mapa – ou qualquer outro medicamento desenvolvido coletivamente –, quando necessário, por meio de unidades de produção pequenas e descentralizadas como a da planta piloto usada para produzir o P-Mapa, em fermentadores de 100 litros instalados em um cômodo de dez metros quadrados com água corrente e energia elétrica. Alguns detalhes da produção, como a lavagem dos cristais em um meio bastante básico, asseguravam que o composto já saísse da linha de produção praticamente isento de contaminantes que pudessem prejudicar sua ação. Ele explica:

Como hoje, ainda na fase de planta piloto, produzimos de 150 a 200 miligramas de P-Mapa por litro de meio de cultura, uma produção considerada alta mesmo para uma indústria farmacêutica, hipoteticamente apenas um fermentador de 100 litros, em produção contínua, permitiria produzir o suficiente para atender 1.000 pessoas por ano. Pequenas unidades de produção, com fermentadores de porte pequeno ou médio, podem funcionar próximas aos locais de consumo dos medicamentos, gerando empregos e movimentando a economia local, com a participação de empresas públicas ou privadas que cuidariam da purificação final, da avaliação da qualidade e da embalagem adequada do composto, etapas indispensáveis para garantir seu uso seguro, de acordo com normas internacionalmente aceitas (Nunes, 2007).

Patente liga-desliga

Para permitir o acesso amplo aos resultados da pesquisa, Nunes incorporou na Farmabrilis outra estratégia adotada pela equipe do Linux, além da perspectiva de trabalho em conjunto em escala mundial por meio de internet: a possibilidade de liberação de cobrança de *royalties* dos produtos que emergissem do esforço do grupo – o *free for all* (Wayner, 2000). Ele havia concluído que o P-Mapa ou qualquer outro medicamento, como os programas de computador, poderia ou não ter finalidade lucrativa.

Sob o lema “Ciência com Responsabilidade Social”, a Farmabrilis entrou na internet assegurando que seus novos medicamentos poderiam ser “licenciados sem *royalties* quando necessário, de modo a estender o uso para populações que de outro modo seriam incapazes de comprá-

los”. A ONG também se prevenia contra o mau uso das informações: “Deve ser notado que a Farmabrilis estenderá essa oferta a seu próprio critério e pode, para outras populações, requerer o pagamento de *royalties*”. Ao objetivo primordial das patentes, assegurar a propriedade, Nunes acrescentara outro: prevenir o mau uso. “Pode parecer óbvio, mas [qualquer pessoa] tem de ter para poder dar”, afirmou (Nunes, 2008).

Como advogado que havia se especializado em patentes e escrito as do SB-73 e do P-Mapa, Nunes adotou um mecanismo flexível de licenciamento da propriedade intelectual da Farmabrilis, mais amplo que o do Cedecab. Era a patente liga-desliga: poderia ser *ligada*, impedindo que empresas farmacêuticas se apropriassem do composto para exploração comercial, ou *desligada*, permitindo a livre produção, sem cobrança de *royalties*, no caso de atendimento a doenças negligenciadas ou em programas de saúde pública no Brasil ou em outros países.

Com essa estratégia, a Farmabrilis tornava-se um ator híbrido: atuava como um desenvolvedor de fármaco, como uma empresa ou universidade, e detinha as informações e os direitos de propriedade intelectual, embora se propondo a liberar tanto as informações quanto o direito de uso a quem se dispusesse a pôr o composto em uso, sem ganhos econômicos; ao mesmo tempo, atuava com uma parceria público-privada e pretendia acelerar o desenvolvimento e o uso de compostos contra doenças negligenciadas por meio de colaborações com outras instituições, com a diferença de que possuía autonomia sobre os possíveis usos do fármaco que pretendia levar adiante. Diferentemente, instituições como a Fundação Gates, Malaria Ventures e a DNDi desenvolviam compostos criados por empresas farmacêuticas que pudessem servir para tratar doenças negligenciadas, mas *a priori* não tinham autonomia sobre a propriedade intelectual e sobre a produção de medicamento, porque as empresas é que detinham, às vezes cedendo, os direitos sobre a propriedade intelectual.

Nunes expôs seu raciocínio sobre a patente liga-desliga a Nelson Duran, um dos autores das patentes, que o apoiou e também abdicou das possibilidades de ganhos econômicos caso o P-Mapa viesse a ser usado por populações negligenciadas que não pudessem pagar *royalties*. Nunes argumentou: “Se não fizermos todos os esforços para por o P-Mapa em uso amplo, repetiremos erros personalistas de nosso grupo e de outros. Não podemos perder o conhecimento que construímos. Conhecimento não transmitido é conhecimento morto” (Nunes, 2007).

Experiências semelhantes às da Farmabrilis ainda são raras. Os físicos haviam começado nos anos 70 a compartilhar bases de dados e problemas diante do volume elevado de informações que saem dos experimentos realizados nos equipamentos conhecidos como aceleradores de partícu-

las como o Fermilab nos Estados Unidos e o Large Hadron Collider (LHC) na Europa. “Não podemos demorar 50 anos para analisar os dados produzidos em apenas 1 ano de trabalho”, argumentou o físico da Unesp Sergio Ferraz Novaes (Fioravanti, 2008b). Desde 1991 físicos, matemáticos e especialistas em computação depositam seus artigos, mesmo antes de serem aceitos para publicação em revistas científicas, em um diretório de acesso livre na internet, o arXiv.org, criado e operado pela Universidade de Cornell, Estados Unidos. Em 1993 os biólogos criaram uma base mundial de sequências de DNA, o GenBank, ligado ao Centro Nacional para Informação em Biotecnologia (NCBI) dos NIH dos Estados Unidos.³⁹ A Public Library of Science (PloS), uma organização não-lucrativa de cientistas e médicos sediada em São Francisco, Califórnia, começou a operar em 2004 e atualmente publica seis revistas científicas eletrônicas mensais que podem ser acessadas, lidas e reproduzidas sem custos para os leitores, diferentemente da maioria das publicações científicas.

A possibilidade de compartilhar dados ainda causava desconfiança. Em 2003 Paul Allen reuniu os líderes na pesquisa em neurociência como o propósito de encontrar formas de avançar mais rapidamente nos estudos sobre o cérebro. Concordaram que precisavam de uma base de trabalho comum que oferecesse mais informação do que qualquer laboratório isoladamente. Nesse ano Allen criou o Instituto Allen para Ciência do Cérebro, que três anos depois colocava um atlas do cérebro na internet. *Free*. Allen (2008) observou:

Quando colocamos o atlas do cérebro de rato *online free*, o mundo da pesquisa olhou com suspeita. As pessoas se perguntavam qual era a pegadinha. A pesquisa científica por muito tempo tem sido um esforço solitário – um pesquisador, um microscópio. Os achados são protegidos de modo que o crédito da descoberta pode ser claramente definido e premiado. Esse é um modelo bem-sucedido e continuará a ser.

No entanto, ele argumentava, o Projeto Genoma Humano mostrou um caminho diferente: muitos grupos trabalhando em colaboração com uma meta comum: “Acredito que uma aceleração real no progresso e na inovação venha do compartilhamento aberto de ideias”. No início ninguém acreditava que os dados eram realmente de uso livre, mas aos poucos os neurocientistas começaram

³⁹ O GenBank armazena 111 sequenciamentos de cromossomos ou de genomas completos de microrganismos, animais e plantas encontrados no Brasil, com informações bastante detalhadas. O Laboratório de Bioinformática da Unicamp (bioinfo03.ibi.unicamp.br/lbi/index.html) armazena 14 genomas sequenciados no Brasil, cujo acesso requer senhas e autorizações. Uma síntese dos genomas brasileiros e das respectivas patentes encontra-se em *Brazilian Genome Sequencing Projects: State of the Art*, Xavier *et al.* (2008, 22 págs., US\$ 104).

a usar o atlas em pesquisas sobre Alzheimer, Parkinson, epilepsia, alcoolismo, obesidade e memória. Iniciativas como essas, para ele, ajudava a “democratizar a paisagem científica”:

Acredito que estamos perto de um *tipping-point* na pesquisa do cérebro onde as descobertas, tratamentos e curas virão muito mais rapidamente que as perguntas. Dólares privados, combinados com uma adoção mais ampla de modelos de colaboração aberta e dados compartilhados, ajudarão a chegarmos ao topo (Allen, 2008, tradução própria).

Allen acreditava que a estratégia de pesquisa aberta e colaborativa em âmbito mundial pode facilitar a descoberta e o desenvolvimento de novos medicamentos. Examinando essa possibilidade, Bernard Munos (2006), consultor da empresa farmacêutica Eli Lilly, lembrou que as diferenças próprias entre as duas áreas, programas de computador e biologia, como os requisitos regulatórios (programas não precisam ser registrados em órgãos governamentais) têm limitado a replicação do modelo aberto e coletivo de pesquisa científica. Para ser desenvolvido, um programa de computador necessita apenas de um computador e de mentes criativas, enquanto um fármaco, além de mentes criativas e habilidosas, necessita de laboratórios, animais e seres humanos para testes, que têm de ser pagos por alguém.

No entanto, as parcerias público-privadas haviam adaptado o conceito de *open source* (fonte aberta) e mostrado que o modelo de trabalho aberto poderia ser uma forma de acelerar a descoberta de novos tratamentos contra doenças negligenciadas – *open source* não se refere mais ao código-fonte (informações básicas, normalmente sigilosas) de um programa de computador, mas à origem aberta dos resultados de uma pesquisa. Compartilhando informações, propósitos e riscos, os desenvolvedores de fármacos poderiam economizar tempo e dinheiro e atrair mentes criativas para projetos que se tornariam mais focados e potencialmente de maior impacto e mais fáceis de serem financiados e aplicados que os que seguem a abordagem tradicional, fechada e proprietária. Para funcionar, porém, essa estratégia necessita de uma liderança forte e de profunda especialização em pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos, encontrada mais facilmente nos laboratórios das grandes empresas farmacêuticas. À dúvida se alguém trabalharia sem ganhar, Munos (2006) responde que sim, em busca de desafios intelectuais ou profissionais. O trabalho dos pesquisadores acadêmicos e médicos com o SB-73 nos anos 80 e 90 fortalece essa possibilidade.

Por meio do *site*, a Farmabrilis expressava essas tendências de compartilhamento de informações e desafios científicos, ampliando as abordagens até então adotadas por outras organizações

dedicadas ao desenvolvimento de fármacos para doenças infecciosas. A DNDi, por exemplo, explicitava a “necessidade de assegurar que os medicamentos sejam oferecidos a preços compatíveis com as possibilidades financeiras das populações ou governos e distribuídos de forma equitativa para pacientes que deles necessitam”.⁴⁰ Tamanha é a pobreza de muitos países do mundo que reduzir os preços pode não ser o bastante. Em fevereiro de 2009 Andrew Witty anunciou na Escola Médica de Harvard, em Boston, Estados Unidos, que a GlaxoSmithKline (GSK), da qual era diretor executivo, reduziria os preços de todos seus medicamentos nos países mais pobres do mundo a não mais de 25% do preço cobrado nos países mais ricos. Sua proposta foi criticada sob o argumento de que a população desses países só teve acesso amplo a medicamentos quando os fabricantes de genéricos reduziram os preços em 99% (Butler, 2007).

Colaboração com o NIAID

Nunes havia começado em 2003 a analisar os experimentos realizados até então, para entender resultados dispersos e criar os textos e os gráficos que davam forma à monografia do P-Mapa no *site*. Seu interlocutor científico era Nelson Duran. Juntos, eles reinterpretaram resultados experimentais antigos e novos, que, tomados em conjunto, confirmavam que o P-Mapa era um imunomodulador de amplo espectro de ação. Seu mecanismo de ação, concluíram, poderia ser explicado ao menos parcialmente pela habilidade do composto de estimular o organismo a produzir mais intensamente moléculas-chave do sistema imune chamadas interferons, principalmente os interferons-gama. O interferon-gama apresenta propriedades antivirais, imunorreguladoras e antitumorais: entre outras funções, pode ativar a expressão de genes importantes para o sistema imune, induzir o reconhecimento de patógenos e estimular a produção de anticorpos e células de defesa, especialmente linfócitos, orquestrando as defesas do organismo (Schroder, 2004).

Disposto a confirmar e explorar essas propriedades do P-Mapa, Nunes descobriu no início de 2006 que o Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID), um dos braços dos Institutos Nacionais de Saúde (NIH) dos Estados Unidos, estava à procura de compostos que pudessem deter a ação de vírus e bactérias.⁴¹ Enviou um *e-mail* com uma síntese dos resultados com o P-Mapa, formalizando o interesse em testar o medicamento contra cerca de 30 doenças causadas por

⁴⁰ A política de propriedade industrial da DNDi encontra-se em www.dndi.org.br/Portugues/politica_propriedade_intelectual_dndi.aspx. Acesso em: 4 mar. 2009.

⁴¹ Uma visão geral do NIAID encontra-se em: www3.niaid.nih.gov/about/overview/niaid_overview.htm. Acesso em: 13 ago. 2008.

vírus, entre elas herpes, hepatites B e C, vírus do oeste do Nilo, síndrome respiratória aguda grave (SARS) e papiloma vírus humano (HPV), que constituíam as alternativas apresentadas no formulário em que Nunes acreditou que o P-Mapa poderia ser de alguma serventia. Em 12 de maio, duas semanas depois de ter enviado a consulta por internet, Nunes recebia pelo correio um contrato para a realização dos testes já assinado pelo NIAID.

O interesse do NIAID chegava em meio a sucessivas recusas no Brasil. A mais recente tinha sido da Faculdade de Medicina (Famed) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), em Porto Alegre. Nunes havia conversado com o médico Gilberto Schwartzmann, que estava de volta ao Brasil depois de ter trabalhado na Europa, de onde ajudara a equipe do Cedecab a contatar o NCI dos Estados Unidos e testar em 1992 o então chamado SB-73 contra o vírus HIV. De volta à UFRGS, Schwartzmann havia se interessado em testar o agora chamado P-Mapa como antitumoral e formalizou um projeto de pesquisa, entregue em 15 de fevereiro de 2006 ao grupo de pesquisa e pós-graduação do Hospital das Clínicas de Porto Alegre (HCPA) da Famed com o título “Estudo de fase I com o imunomodulador com atividade antitumoral P-Mapa em pacientes com tumores sólidos refratários” (Famed, 2006).

Apesar de seus esforços, o projeto de pesquisa não avançou. Segundo Nunes, os médicos da Comissão de Ética exigiram que os participantes do estudo tivessem seguro médico e que o composto fosse aplicado por via oral e não injetável. Também não estava claro quem faria e pagaria os exames laboratoriais que avaliariam os resultados do composto. Nunes encontrou uma instituição financeira que fazia seguro para participantes de estudos clínicos, enviou uma amostra de P-Mapa para que os pesquisadores de Porto Alegre tentassem melhorar a solubilidade e disse que ele próprio poderia pagar os exames laboratoriais. As demandas prosseguiram:

Eu resolvia um obstáculo e do nada aparecia outro. Não estavam muito interessados nem entusiasmados. Tenho a impressão que barraram Gilberto Schwartzmann. Ele não escreveu mais, [ele e a equipe que ele havia montado para testar o P-Mapa] pararam de escrever. Nunca deram retorno (Nunes, 2008).

Entrevistado em 2009, Gilberto Schwartzmann comentou: “Quando o pessoal [da Comissão de Ética] analisou, solicitou mais evidências [da ação experimental] em modelos experimentais”. Os argumentos do P-Mapa não eram tão impressionantes quanto os dos outros candidatos a medicamentos a serem testados: “[O P-Mapa] tinha atividade antitumoral, mas era parecida com a de

outros compostos que recebíamos”. Face às evidências preliminares de eficácia dos compostos concorrentes, os médicos da Famed de Porto Alegre optaram por testar um antitumoral extraído de um organismo marinho, empregado três anos depois para tratar o vice-presidente José Alencar no centro MD Andersen, da Universidade do Texas, Estados Unidos (Swartzmann, 2009).

No início de junho Nelson Duran recebeu uma carta da Fapesp informando que outra solicitação de financiamento que ele havia feito fora recusada. Desta vez se tratava de um projeto de pesquisa aplicada, elaborado de acordo com as exigências do Programa de Inovação Tecnológica em Pequenas Empresas (Pipe) da fundação. Duran havia solicitado financiamento para ampliar, otimizar e certificar a produção do P-Mapa, etapas essenciais para a realização de testes em seres humanos e fabricação de produtos farmacêuticos no Brasil. A carta datada de 7 de junho de 2006, assinada pelo então diretor científico da Fapesp, Carlos Henrique de Brito Cruz, recusando o pedido de financiamento, encerrava um longo debate com os assessores que haviam rejeitado a proposta de trabalho, protocolada 14 meses antes, em 1º. de agosto de 2005.

Os estudiosos da TAR, a quem Latour recomenda que sejam míopes para examinarem com atenção e em profundidade o que está próximo, às vezes fazem perguntas grosseiras e tolas, em uma tradução livre do original *gross, silly questions* (Latour, 2005: 175). Então, vamos lá: por que o NIAID aceitou o P-Mapa, um composto brasileiro, para testes a serem pagos pelo contribuinte norte-americano? A pergunta é ainda mais intrigante se considerado que os testes nos Estados Unidos poderiam impulsionar o desenvolvimento de um medicamento que poderia ser liberado gratuitamente e beneficiar não só os moradores dos Estados Unidos, mas também de outros países, incluindo do Brasil.⁴² Seria como se o Brasil fizesse voluntariamente pesquisas para algum dos países mais pobres da América Latina, em benefício dos moradores desse país.

Dizer que o composto foi aceito simplesmente porque parecia bom implica valorizar apenas suas qualidades intrínsecas e não o fato de ele ter se encaixado com interesses de outros atores ou grupos que o tornavam conveniente e necessário. Então: por que ele se tornou conveniente nos Estados Unidos? O P-Mapa foi aceito – e se tornou conveniente e necessário – porque o NIAID procura permanentemente novos produtos por meio dos quais possa enfrentar desafios de saúde pública e apresentar resultados concretos que lhe permitam manter ou ampliar o orçamento e seus programas de pesquisa. Essa é a preocupação constante dos líderes de pesquisa dos 27 institutos que

⁴² A resposta a essa pergunta se fundamentará em hipóteses, fatos e menos entrevistas do que o desejado, já que o sigilo contratual entre a Farmabasilis e o NIAID impede a divulgação dos nomes e de depoimentos dos participantes da colaboração até que os resultados se tornem públicos.

formam os NIH. Todo ano os diretores dos NIH, do qual o NIAID faz parte, têm de negociar no Senado, em audiências públicas, o orçamento anual de cerca de US\$ 28 bilhões, argumentando com base nos avanços práticos e socialmente relevantes que obteve ou pretende obter para melhorar a saúde pública nos Estados Unidos e manter a liderança na pesquisa biomédica mundial (Zerhouni, 2007).

Em resposta à pressão do público e do Congresso para os NIH encontrarem medicamentos efetivos depois que o orçamento de cinco anos, que terminou em 2003, dobrou, os NIH agora incentivam a pesquisa translacional (*translational research*), um modo de fazer com que os achados científicos saiam do laboratório e cheguem ao ambulatório médico (Kaiser, 2006a e 2006b; Erickson, 2006). Em 2006, uma ramificação do NIH, o Centro Nacional para Recursos de Pesquisa (National Center for Research Resources, NCRR) lançou o programa Clinical and Translational Science Awards (CTSA) para acelerar a transformação de descobertas laboratoriais em produtos comerciais de uso amplo. Atualmente financiando projetos de pesquisa em 46 instituições em 26 estados dos Estados Unidos, o CTSA opera com “rigor, flexibilidade e produtividade”, enfatiza Heng Xie, supervisor médico do NCRR. “Os pesquisadores veem que não podem fazer tudo sozinhos e que têm de colaborar entre si. Quem colabora vai mais rápido”, comentou. O trabalho conjunto entre centros de pesquisa acadêmicos, hospitais e órgãos regulatórios já teria permitido que o tempo de aprovação das propostas de testes clínicos de novos medicamentos caísse de seis meses para 45 ou 30 dias (Xie, 2009).

As equipes dos projetos do CTSA reúnem especialistas de instituições acadêmicas, centros médicos, associações profissionais e organizações comunitárias locais, que podem ampliar as colaborações por meio das páginas do programa na internet. O financiamento para as pesquisas e as colaborações pode vir também, simultaneamente, de empresas farmacêuticas, vistas como indispensáveis na pesquisa médica translacional, já que cuidarão das etapas de produção e comercialização (Coller e Califf, 2009). “Tem havido uma enorme separação entre empresas e centros médicos acadêmicos, mas eles têm de trabalhar mais próximos, por causa das exigências das agências regulatórias, cada vez mais complicadas”, observa Anthony Hayward, diretor da divisão para recursos de pesquisa clínica do NCRR. Para ele, outra justificativa para essas parcerias é que os custos de desenvolvimento de novos medicamentos ou produtos médicos têm aumentado “e os centros acadêmicos não têm condições de bancar” (Hayward, 2009).

Esse episódio, a aceitação do NIAID, mostra como um ator não-humano pode ter impactos diferentes dependendo da rede e dos outros atores. O P-Mapa não havia conseguido mobilizar aliados e estabelecer as redes que viabilizassem novos estudos sobre suas possibilidades de uso terapêutico no Brasil. Nos Estados Unidos, ao ingressar em um programa de pesquisa e desenvolvimento aberto a pesquisadores nacionais e a estrangeiros, integrava-se a uma rede em que cada ator estava preparado para receber, avaliar, continuar e ampliar o que outro ator oferecesse. O composto brasileiro interessou por representar uma possibilidade de deter doenças virais altamente contagiosas como o antraz, a peste e agentes de bioterrorismo. O NIAID havia priorizado a pesquisa de possibilidades de defesa contra esses desafios de saúde pública, que seriam devastadoras se atingissem os norte-americanos, mas aparentemente ainda não tinha nenhuma nova alternativa à mão (Alibek e Liu, 2006).

Caso novos compostos emergissem dos laboratórios de pesquisa, já havia um caminho possível para atores não-humanos correrem e chegarem a outros atores que, exercendo o papel de mediadores, os transformariam em algo de maior valor. Conectando cientistas e empresários com o propósito de levar as inovações o mais rapidamente possível aos usuários, os NIH oferecem oportunidades de colaborações com empresas nascentes (*start ups*) e apoio financeiro para transferência de tecnologias: os investimentos liberados em dois programas de financiamento para pequenas empresas chegaram a US\$ 640 milhões em 2005 (Ben-Mena-chem *et al.*, 2006).

Os planos convergiam: o NIAID, como uma das ramificações dos NIH, expressava o interesse em resolver problemas públicos de saúde e a Farmabrilis, em fazer o P-Mapa chegar aos usuários. Os avaliadores do P-Mapa no NIAID aceitaram os resultados experimentais acumulados e resolveram correr riscos e seguir adiante. Por ter trabalhado como pesquisador na Universidade Harvard durante nove anos, o biomédico brasileiro Luiz Zerbini conheceu bem a realidade de produção científica nos Estados Unidos, em que os cientistas têm não só de fazer pesquisas, mas também trazer projetos, visibilidade e dinheiro para as instituições a que pertencem. “O que vale [para os projetos de pesquisa serem aceitos] são resultados preliminares consistentes, não importa de quem vem, de um Prêmio Nobel ou de alguém totalmente desconhecido”, comentou Zerbini (2009), atualmente pesquisador do Centro Internacional de Engenharia Genética e Biotecnologia (ICGEB), na Cidade do Cabo, África do Sul.

A necessidade de resultados motivou a aceitação. Os resultados a serem obtidos com os testes a serem feitos, se positivos, poderiam ajudar os programas de pesquisa do NIAID a se manterem, à

medida que oferecessem soluções possíveis para os problemas previamente definidos. Já os médicos da Famed de Porto Alegre preferiram evitar os riscos representados pelos resultados preliminares aparentemente insuficientes, optando por compostos que pareceram mais seguros. Cada instituição respondeu de acordo com seus interesses, objetivos e necessidades.

Nunes conseguia um aliado que possivelmente ajudaria a levar a pesquisa adiante e também obtinha ganhos imediatos, a seu ver, porque, “aceitando o P-Mapa para testes, os diretores e pesquisadores do NIAID souberam que uma espécie de fungo, o *Aspergillus orizae*, até então relacionado apenas com a produção de enzimas para a indústria alimentícia, poderia produzir imunomoduladores”. Ele acreditava que essa informação era preciosa e abriu ou abriria novos caminhos de pesquisa (Nunes, 2008). O fato de nessa época o *site* da Farmabrilis registrar centenas de acessos e usuários – da Austrália, Mongólia, Arábia, Iêmen, Portugal, França, Estados Unidos e outros países – que ativamente copiavam o conteúdo de dezenas de páginas com os resultados dos experimentos com o P-Mapa o fez pensar que a Farmabrilis tinha passado “a dar orientação de novas linhas de pesquisa para muita gente” além do NIAID. A seu ver, por meio da internet, a Farmabrilis estabelecia conexões com outros grupos desenvolvedores de fármacos e distribuía informação livre para todos: o *free for all* que ele havia imaginado parecia estar funcionando (Nunes, 2008).

Iseu Nunes e Nelson Duran admiraram-se com a aceitação do pedido para o NIAID testar o P-Mapa, que lhes pareceu rápida, e com o diálogo que se estabeleceu entre eles e os pesquisadores do NIAID com quem planejavam os experimentos a serem feitos. Estabelecida a rede, o diálogo fluíu. O coordenador de pesquisas do NIAID pedia mais informações sobre experimentos com o P-Mapa, eles as enviavam; mais de uma vez os pesquisadores contratados pelo NIAID para fazer os testes nos Estados Unidos pediram a opinião dos brasileiros sobre detalhes dos experimentos que planejavam. Como em 1985, quando Iseu Nunes encontrou Nelson Duran, houve uma concatenação de mediadores dispostos a colaborar em busca de novos medicamentos.⁴³

Nunes verificou que o programa do NIAID começava com testes de compostos *in vitro* e seguia para os testes *in vivo* apenas se mostrassem resultados relevantes. Ele expôs seu receio de que o P-Mapa dificilmente funcionaria *in vitro* – por ser imunomodulador e depender do sistema imunológico para poder agir – e perguntou sobre a possibilidade de começar diretamente com as avaliações *in vivo*, muito mais caras, mas mais indicadas para avaliar a eficácia desse composto. Os líderes de pesquisa do NIAID disseram que eles poderiam ir direto para os *in vivo* se ele apresentasse

⁴³ Nem os nomes nem as mensagens que documentam essa negociação podem ser apresentadas neste trabalho, em respeito ao sigilo contratual entre a Farmabrilis e o NIAID. Documentação conferida pelo autor.

uma argumentação convincente; ele se pôs então a trabalhar os argumentos. “Coloquei-me como advogado defendendo uma causa, a do P-Mapa”, contou Nunes (2007). Argumentando com base em imunologia, ele conseguiu ser eficiente na tradução das propriedades biológicas do composto: os administradores do NIAID se convenceram e concordaram em começar os testes diretamente em animais.

Nunes se surpreendeu com a capacidade de os líderes de pesquisa do NIAID intervirem sobre as regras de funcionamento da instituição. Não havia no NIAID uma linha de pesquisa específica para imunomoduladores, talvez porque não tivessem recebido ainda nenhum, mas eles a abriram pouco tempo depois, ainda em 2006, para atender ao P-Mapa, e a mantiveram (Nunes, 2007). Desta vez a organização não foi maior que aqueles que a integravam (Latour, 2005: 179). A rede ajustou-se a um ator não-humano em vista do interesse dos atores humanos.

Iseu Nunes e Nelson Duran preferiam avaliar a resposta do P-Mapa contra herpes e hepatite, duas das possibilidades que constavam do questionário enviado ao NIAID no início de maio de 2000. O diálogo levou a outra direção. Elaborado com base no sumário enviado pela Farmabrilis e realizado em menos de seis meses, o primeiro experimento realizado nos Estados Unidos avaliou a resposta do composto brasileiro contra o Punta Toro Virus (PTV), que produz em camundongos e em hamsters uma doença fatal hepática similar à causada em seres humanos pelo vírus da febre do Rift Valley, endêmica na África subsaariana. A infecção pelo Punta Toro Virus e a doença em camundongos geralmente respondem bem a imunomoduladores como o P-Mapa, capazes de induzir a produção de interferons ou de interferons-gama (Gowen, 2006).

O efeito do P-Mapa em camundongos foi comparado com grupos de animais controle tratados com salina ou com ribavirin, o único medicamento aprovado pela FDA para o tratamento de hepatite C, em combinação com interferons. Uma dose única de P-Mapa, administrado 24 horas depois da aplicação dos vírus, foi altamente eficaz para prevenir as mortes pelo Punta Toro Vírus, com sobrevivência de 100% dos animais tratados, além de reduzir a quantidade de vírus em circulação no organismo dos animais. O P-Mapa aplicado em dose única apresentou o mesmo efeito que o ribavirin usado em cinco doses, começando quatro horas antes da inoculação do vírus, em uma dosagem 2,5 vezes maior, de acordo com o relato do NIAID enviado à Farmabrilis no início de fevereiro de 2007.

O primeiro experimento realizado fora do Brasil e por um grupo externo ao da Farmabrilis atestava a eficácia do composto contra vírus em experimentos controlados. Nelson Duran surpreen-

deu-se: “Pensei que [o P-Mapa] não iria funcionar [contra esse vírus]” (Duran, 2008). Os resultados deixaram claro que parte dos efeitos do P-Mapa estava ligada à ativação e restauração de funções do sistema imune por meio do estímulo à produção de interferon-gama, confirmando um dos mecanismos básicos de ação formulado por Nunes e Duran a partir da análise dos resultados acumulados. Uma vez confirmada, a hipótese conectava resultados que permaneciam dispersos. Até então os experimentos em animais e os estudos clínicos com o P-Mapa haviam mostrado de modo disperso os ecos dos interferon-gama, como a intensificação da produção de células do tipo NK (*natural killer*), e a redução da produção de moléculas que suprimem a ação do sistema imune, como a interleucina-10 (Duran, 2008; Nunes, 2007).

A capacidade de reconstruir as defesas do organismo – por meio do estímulo à produção de interferon-gama e provavelmente por meio de outros mecanismos ainda não conhecidos – ajudava a explicar os efeitos benéficos do uso desse composto observado no tratamento de pessoas com infecções virais e tumores. Muitos anos antes, os médicos que testaram o composto em portadores do vírus HIV notavam não só a regressão dos sintomas da AIDS, mas também o desaparecimento de infecções oportunistas como candidíase, que usualmente progride quando o sistema de defesas do organismo se encontra debilitado. Ao aproximar os resultados antigos com os novos, Nunes (2007) observou: “Os efeitos do P-Mapa sobre as infecções oportunistas permaneciam inexplicados até os primeiros resultados dos testes no NIAID confirmarem as hipóteses de mecanismos de ação e permitirem a releitura dos dados históricos”.

A versatilidade da molécula começava a ganhar uma explicação. Os resultados aparentemente contraditórios de um composto que atuava contra tumores em camundongos e vírus em galinhas, cães e seres humanos, longe de representarem experimentos mal feitos ou mal interpretados, estavam ligados precisamente a essa propriedade do P-Mapa de mobilizar as defesas do organismo. Os resultados do primeiro teste no NIAID – aos quais se seguiram outros dois, também com resultados positivos – ampliavam o espectro de ação do P-Mapa, tornando-o uma potencial alternativa terapêutica para doenças para as quais ainda não havia sido cogitado, como algumas formas de hepatites tratadas com interferons e ribavirin. Os limites de sua ação se expandiam e permaneciam incertos.

Iseu Nunes e Nelson Duran examinaram os dados do NIAID para entender o que o conjunto de dados realmente significava. Os dois concluíram o que depois pareceu evidente por si mesmo: a habilidade do P-Mapa de aumentar a concentração ou restabelecer a produção de interferon-gama

poderia ser útil para tratar outras doenças infecciosas comuns em países pobres – as doenças negligenciadas – como tuberculose, malária, leishmaniose e hanseníase, também associadas à redução da produção de interferon-gama. A evolução de muitas doenças infecciosas não se deve à ação direta de um agente agressor, mas a respostas imunes anormais (Machado *et al.*, 2004).

Iseu Nunes e Nelson Duran reconheceram que uma molécula capaz de estimular a produção de interferon-gama e ampliar a eficácia de outros medicamentos, se usada como adjuvante, poderia beneficiar o tratamento dessas enfermidades, para as quais medicamentos novos eram bastante escassos. As grandes empresas farmacêuticas argumentam que é muito caro e arriscado investir em fármacos para essas doenças, normalmente ligadas a países e populações pobres, que raramente compram medicamentos. Depois de procurar por resultados da pesquisa e desenvolvimento farmacêutico e examinar iniciativas públicas e privadas, Troulier *et al.* (2002) encontraram 1.393 novas moléculas comercializadas entre 1975 e 1999, das quais somente 16 destinavam-se a doenças tropicais e tuberculose.

Iseu Nunes e Nelson Duran concordaram em outro ponto: a possibilidade de uso do P-Mapa em doenças negligenciadas poderia facilitar a aceitação do composto e das propostas de desenvolvimento aberto e coletivo de medicamentos apresentadas na internet. Os dados do NIAID favoreceram o amadurecimento em 2007 de uma proposta científico-política focada em doenças infecciosas e negligenciadas, com a perspectiva de transferência de tecnologia a custos baixos ou mesmo sem custos para países ou instituições que não pudessem pagar. O foco em doenças infecciosas retomava a estratégia de força-tarefa, implicando o esforço concentrado em tarefas específicas e evitando a dispersão de recursos. Também completava o salto conceitual e organizacional que Iseu Nunes havia preparado quatro anos antes ao criar a Farmabrilis e uma proposta de desenvolvimento de fármacos com o propósito de atender as necessidades de países pobres. A entrada nessa área, se bem-sucedida, poderia ajudar a reunir informações sobre a eficácia do P-Mapa que poderiam ser úteis mais tarde em outras áreas como o câncer (Nunes, 2007).

Os impasses na pesquisa de medicamentos para doenças negligenciadas indicavam que tanto o composto quanto as propostas da Farmabrilis poderiam ser bem-vindas. Para reduzir o impacto das doenças negligenciadas ou tropicais, o desafio não era mais falta de financiamentos, mas a deficiência estrutural em todos os níveis, do envolvimento das autoridades regulatórias à capacidade de pesquisa (O’Connell, 2007). Segundo Ford (2004), o monopólio de produção gerado pelas patentes e o preço dos medicamentos restringem o acesso a medicamentos a ponto de um terço da população

do mundo não ter como comprar medicamentos essenciais, principalmente nos países pobres, os mais atingidos pelas doenças infecciosas, que matam 14 milhões de pessoas por ano no mundo.

A partir dessa estratégia de ação, a equipe de trabalho com o P-Mapa, desfeita sete anos antes quando Giselle Justo encerrou o pós-doutoramento, começou a se recompor. Motivado outra vez a liderar o grupo de pesquisas, Nelson Duran expôs ao biólogo Fábio Maranhão Trindade Costa, professor do Instituto de Biologia da Unicamp com quem há anos estudava os efeitos da violaceína contra malária, os argumentos que justificavam o uso do P-Mapa em doenças infecciosas. Costa concordou e se dispôs a testar o composto em camundongos infectados com o protozoário causador da malária, sua especialidade, com recursos que havia trazido do Instituto Pasteur, de Paris, onde havia trabalhado antes.

Em julho de 2007 os resultados preliminares dos experimentos indicaram que o composto derivado de um fungo, que havia sido usado contra tumores e bactérias em camundongos e vírus em galinhas, cães e pessoas, funcionava contra malária, doença causada por outra categoria de microrganismo, um protozoário, reduzindo em 60% a 100% a quantidade de *Plasmodium* em camundongos, em comparação com o grupo controle (Nunes, 2007).

Com base na hipótese ainda mais consistente de que o P-Mapa poderia realmente agir em doenças infecciosas, Duran, Costa e Nunes atraíram outros grupos da Unicamp e da Unesp de Araçatuba. Os testes preliminares confirmavam essa possibilidade ao mostrarem que a molécula poderia funcionar contra *Leishmania*, protozoário causador da leishmaniose, enfermidade transmitida pelo mosquito-palha ou birigui, o mesmo que deu o nome ao povoado que os Nunes ajudaram a fundar em 1911 (Cyrino, 2008).

Capítulo 6

Diálogo com o mundo

Iseu Nunes e Nelson Duran agora tinham um plano focado em doenças infecciosas e conseguiam novos aliados, mas não queriam viver novamente as decepções dos tempos do Cedecab contentando-se com interlocutores apenas no Brasil. Desde que havia escrito para o NIAID, Iseu Nunes sabia que as possibilidades de interação não estavam apenas no Brasil e poderiam ser encontradas por meio de um espaço com que aprendera a lidar: a internet.

Nunes testava sua hipótese de que os testes finais e a aprovação do P-Mapa para ampla distribuição poderiam realmente correr em outros países. Em 2006, ele encontrou uma empresa – uma Contract Research Organization (CRO) – na Cidade do Cabo, na África do Sul, que poderia realizar os testes clínicos de fase I e II em doenças negligenciadas por cerca de US\$ 500 mil, bem menos do que esperava, com base nos valores apresentados por indústrias farmacêuticas. A previsão que ele recebeu é que os testes poderiam ser examinados pelos comitês governamentais em um prazo de três meses e, se aprovados, poderiam ser realizados em seis meses. “Muito mais rápido que no Brasil. Aqui, só a aprovação demora pelo menos um ano”, observou Nunes (2007). Os testes seguiam os critérios de avaliação da FDA e, portanto, poderiam ser aceitos nos Estados Unidos e em outros países. Havia uma possibilidade, mas faltava o dinheiro para seguir adiante.

Em 2006, em busca de outros aliados que pudessem acelerar a pesquisa sobre o P-Mapa, Nunes começou a escrever para instituições de outros países apresentando o composto e propondo colaborações; quando voltava uma resposta, era negativa. Mesmo manifestações iniciais de interesse terminavam em recusa. Em dezembro de 2006 ele escrevera para a Cancer Research UK, uma fundação sem fins lucrativos (*charity*), mantida por meio de doações regulares de quase 1 milhão de pessoas e do trabalho de 45 mil voluntários, que desenvolve medicamentos, tratamentos e diagnósticos para câncer; um dos programas de pesquisa, o Parceria de Desenvolvimento Clínico (CDP), promove colaborações com empresas e centros de pesquisa da Inglaterra e de outros países. Em dezembro de 2006, um dos coordenadores de pesquisa pediu mais informações sobre o P-Mapa, mas no final de janeiro de 2007 outra mensagem, vinda do departamento de licenciamento

da Cancer Research, informava que o P-Mapa não se enquadrava no CDP, dirigido prioritariamente para grandes empresas farmacêuticas com amplos programas de pesquisa de fármacos.

A Oxfam, uma organização não-governamental sediada na Inglaterra e empenhada em reduzir as doenças associadas à pobreza no mundo, recebeu um *e-mail* do diretor da Farmabrilis em 19 de fevereiro de 2007. Em resposta, sugeriu que Nunes escrevesse para a filial do Peru, à qual ele enviou uma mensagem em 9 de março; não veio resposta. Duas semanas depois, em 23 de fevereiro, depois de uma pesquisadora brasileira nos Estados Unidos ter contado sobre o P-Mapa a um dos líderes de pesquisa do Instituto Ludwig em Nova York que conhecia o Brasil, uma assessora científica do instituto em Nova York escreveu a Nunes perguntando sobre a situação mundial das patentes, licenças e acordos mundiais da “promissora droga em imunoterapia contra câncer”. Nunes respondeu no mesmo dia, com cópia para os diretores do instituto, contando que não havia entendido a mensagem e pedindo que os diretores do Instituto entrassem em contato se realmente estivesse interessado em colaborações, de acordo com as diretrizes publicadas no *site* da Farmabrilis. Não recebeu qualquer resposta (Nunes, 2007).

Do final de 2006 até meados do primeiro semestre de 2007, enquanto corriam os primeiros testes no NIAID, Nunes reuniu e leu artigos científicos sobre a origem e desenvolvimento, do ponto de vista imunológico, de três doenças – tuberculose, AIDS e malária. Seu propósito era preparar, em conjunto com Duran, uma argumentação (um *rationale*) para aplicação do P-Mapa como terapia adjuvante (complementar) no tratamento de pessoas com malária e tuberculose, em testes que poderiam ser feitos na Cidade do Cabo.

Com base na leitura de cerca de 400 artigos ao longo de seis meses, Nunes e Duran verificaram que os microrganismos que causam tuberculose, AIDS e malária agem sobre duas proteínas de comunicação do sistema imune, com resultados opostos, ambos benéficos para a sobrevivência dos agentes causadores de doenças. Os microrganismos bloqueiam a produção de interferon-gama, que aciona as defesas do organismo, e estimulam a produção de interleucina-10, que suprime as defesas do organismo. “A capacidade de reduzir a eficácia do sistema imunológico do hospedeiro representa uma forma de adaptação evolucionária e de sobrevivência altamente especializada e eficaz para o microrganismo, embora possa se tornar desastrosa para o hospedeiro, entre eles a espécie humana”, comentou Nunes (2007). As doenças, eles concluíram, estavam ligadas, uma avançando à sombra da outra:

As pessoas que vivem em países de alta incidência de HIV normalmente têm outras doenças sexualmente transmissíveis, como clamídia, além de outras doenças derivadas da pobreza e da subnutrição. O sistema imune já está ativado e desgastado, provavelmente com tuberculose incubada. Nessas condições a AIDS progride rapidamente e pouco adianta dar remédio. E a tuberculose e a malária explodem e reforçam a AIDS. Tudo isso na periferia de países em colapso, sem sistemas de saúde adequados. A solução chama-se prevenção, até para ter chance de os remédios funcionarem. Adianta pouco dar antirretrovirais para quem tem malária e tuberculose (Nunes, 2007).

Ele concluiu que um composto que restabelecesse o sistema imune, elevando a produção de interferon-gama e reduzindo a de interleucina-10, como o P-Mapa fazia, poderia ser útil para deter a progressiva deterioração da resposta imune e evitar o efeito cumulativo das doenças. Seu objetivo era tratar pessoas com HIV antes que evoluíssem para AIDS que vivessem em regiões de alta prevalência de tuberculose e malária, tentando impedir o bloqueio do sistema imune e ampliando a ação dos tratamentos quimioterápicos normalmente usados. Seu plano consistia de três etapas: 1) realização de testes ampliados em animais com o propósito de estabelecer as dosagens mais adequadas do composto, como etapa preparatória para futuros ensaios clínicos; 2) definição de critérios de fabricação (onde, como e em que quantidade), considerando a possibilidade de instalar pequenas unidades de produção, sob supervisão inicial da Farmabrilis; 3) transferência de tecnologia sem *royalties* para o medicamento poder atingir populações incapazes de pagar até mesmo o mínimo por remédios.

Em junho de 2007 ele apresentou as quatro páginas de texto resumido a Nelson Duran para avaliação final e preparação de um *rationale* para propor testes clínicos. Nunes lembra:

O *rationale* propunha uma releitura das propriedades imunomoduladores do P-Mapa em câncer, aplicando-as a doenças infecciosas causadas por microrganismos intracelulares, como os da malária e tuberculose, e vírus. Os mesmos mecanismos acionados pelo P-Mapa em câncer (interferon-gama e interleucina 10) eram responsáveis pela reação imunológica diante de microrganismos invasores (Nunes, 2007).

Nelson Duran terminou de ler o racional e comentou: “Está perfeito.” (Duran, 2007). Em junho de 2007, Nunes enviou o plano da Farmabrilis à Fundação Bill e Mellinda Gates, enquadrando-o em um dos programas de pesquisa que tratava de grandes desafios mundiais de saúde pública.

Em resposta, poucos meses depois, a Fundação Gates se declarou impossibilitada de apoiar o projeto e sugeriu que ele procurasse outras instituições que atuavam em malária e tuberculose. Em 10 de setembro, a Fundação Rockefeller, também consultada, informava que naquele momento não estava apoiando propostas daquele tipo.⁴⁴ Apesar do esforço, até meados de 2007 Nunes não tinha conseguido construir nenhuma nova conexão.

Reconexões

Nunes buscava novos aliados, mas não esqueceu os antigos. Em 17 de novembro de 2007 ele telefonou para Alba Brito, farmacologista da Unicamp que havia coordenado os testes de toxicologia do SB-73. Não se viam nem se falavam há mais de 10 anos. “Contei da Farmabrilis na internet, ela ficou impressionada. ‘Antes os caras batiam na gente, lembra?’ ‘Claro.’ ‘Agora um dos sinais de que estamos no caminho certo é o absoluto silêncio da comunidade científica’, lembrou Nunes (2007). A pesquisa não era mais incipiente como no início dos anos 80: contava agora com um aliado internacional, o NIAID, uma hipótese sobre um dos mecanismos de ação, que poderia justificar o amplo espectro de ação do P-Mapa, e uma política de uso do medicamento.

Em 25 de novembro Nunes viajou para Araçatuba e Birigui, que não visitava há quase dez anos. Na Unesp de Araçatuba ele encontrou os pesquisadores que planejavam novos estudos com o P-Mapa e os que haviam feito os testes de toxicidade em macacos no início dos anos 90. José Américo de Oliveira, coordenador do Centro de Primatologia da Unesp de Araçatuba, examinou o *site* que ele lhe mostrava e comentou: “Vocês existem. Mantenham a linha e sigam adiante. Vocês já estão no mundo. Vocês têm um negócio totalmente diferente, muito além do que existe por aí.” Em seguida previu que as coisas agora iriam começar a acontecer e recomendou: “Vai chover o mundo, mas não se empolgue. Pergunte em que o trabalho [que propuserem] pode contribuir para o P-Mapa. Agora vai aparecer gente de todo lado. Seja seletivo”.

Depois Iseu foi a Birigui e visitou sua amiga Alda Maria Macedo no Laboratório BioAnálises. Em 1984 ela o havia ajudado a escrever o resumo para a SBPC. Revendo-a, comunicou: “‘Você vai ver no que deu o sonho daquele momento.’ Levei cópias dos exames de macacos que ela tinha feito e mostrei aonde eles tinham auxiliado a compreensão dos mecanismos de ação do P-Mapa”. Ele viajou de volta para Campinas com tranquilidade: “Mais uma vez estabelecemos um

⁴⁴ Cópias das cartas com o autor.

ponto de referência para as pessoas se aglutinarem, desta vez com alcance muito maior” (Nunes, 2007).

A equipe reunida pela Farmabril procurava novas possibilidades de ação também no Brasil. Dois meses antes o CNPq havia lançado um edital para seleção pública de propostas de projetos de pesquisa, desenvolvimento e inovação tecnológica para doenças negligenciadas. Raquel Coelho, coordenadora geral do programa de pesquisa em saúde do CNPq, contou como o edital tomou forma a partir da constatação de que as doenças negligenciadas “despertam pouco interesse do setor privado, faltando incentivos para a pesquisa, o desenvolvimento tecnológico e a inovação geradora de produtos necessários à saúde das populações desfavorecidas”.

Referência internacional na área de Doenças Negligenciadas, Dr. Carlos Morel, diretor do Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde da Fiocruz, destaca três tipos de “falhas” que precisam ser vencidas no combate às referidas patologias: as de ciência, as de mercado e, por fim, as relativas à saúde pública. A primeira, causada pelo conhecimento insuficiente. A segunda, pelos custos elevados. E a terceira, por incompetência, descaso, corrupção, crises e fatores culturais ou religiosos.

Desta forma, visando suprir as “falhas” de ciência, o Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, em conjunto com o CNPq e com a orientação do Prof. Carlos Morel, realizou em abril/2006 uma oficina técnica reunindo cerca de 70 pesquisadores e gestores de saúde para discutir as prioridades de pesquisa em Dengue, Doença de Chagas, Hanseníase, Leishmaniose, Malária e Tuberculose.

Com base no documento gerado nessa oficina, foi elaborado o Edital (Coelho R, 2009).

Como possíveis resultados do edital,

Espera-se gerar novos conhecimentos e/ou produtos que possam contribuir para a formulação, implementação e avaliação de ações públicas voltadas para melhoria das condições de saúde da população brasileira e para a superação de desigualdades regionais e socioeconômicas, nos aspectos que tangem essas patologias. (...)

Pretende-se realizar uma avaliação parcial dos projetos no primeiro semestre de 2008, quando será possível, então, obter uma visão mais clara dos resultados (pretendidos x alcançados). (...)

Não se espera que em apenas 2 anos [a duração dos projetos financiados] sejam completamente desenvolvidos novos produtos. Entretanto, esperamos obter avanços significativos, principalmente em produtos que já estavam em desenvolvimento. Os resultados e impactos desse desenvolvimento deverá

ser visível apenas a médio prazo. Alguns conhecimentos gerados, entretanto, deverão ser de aplicação imediata na tomada de decisões pelos gestores públicos da área da saúde. É o caso, por exemplo, dos dados epidemiológicos. (...)

Ressalte-se ainda que os produtos gerados envolvem não apenas medicamentos, como também kits diagnósticos, novos procedimentos clínicos e terapêuticos, modelos de predição de gravidade de doenças e de controle de vetores, etc.

Apesar de alguns desses resultados aparentarem ser pesquisas mais “básicas”, elas podem surtir grande efeito na melhoria da qualidade de vida das pessoas atingidas por estas enfermidades (Coelho R, 2009).

Nelson Duran, Fábio Costa e Iseu Nunes se interessaram pelo edital, que estabelecia critérios abertos de avaliação e valorizava a integração com empresa e com políticas públicas de saúde pública.⁴⁵ Motivado pelos resultados iniciais em malária, Fábio Costa reuniu outros especialistas da Unicamp, da Unifesp, da Universidade Federal do Amazonas (UFAM), da USP de Ribeirão Preto e da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e organizou um projeto de pesquisa que reunia também a Farmabrilis, que entraria com a tecnologia de produção como contrapartida ao apoio oficial.

Seguindo uma estratégia que Nelson Duran havia adotado antes, esse projeto tinha como objetivo a investigação dos estudos dos mecanismos de ação e a realização de testes de eficácia em macacos de dois compostos: a violaceína, pigmento produzido pela bactéria *Chromobacterium violaceum* que havia mostrado ação contra vírus, bactérias e protozoários em experimentos preliminares; e o P-Mapa, imunomodulador com atividade antitumoral e antiviral em estágio mais avançado de desenvolvimento. O projeto destacava que os produtos a serem gerados,

poderão ser disponibilizados a baixo custo e preços finais relativos, sendo mais acessíveis à população e aos programas de saúde pública, pelas características do modelo de desenvolvimento de produto e licenciamento de tecnologias adotado. Pode-se visualizar, inclusive, a possibilidade de exportação de

⁴⁵ Cada projeto receberia notas (de 1 a 5) para os seguintes itens: Participação financeira do setor privado no projeto; Mérito, originalidade, relevância, impacto e inovação do projeto de P&D no contexto do presente edital e da possibilidade de se alcançarem os resultados constantes do mesmo; Viabilidade de implementação do desenvolvimento ou inovação pretendida, respaldada na execução de atividades da fase final da cadeia; Atendimento às prioridades estabelecidas na Chamada Pública, bem como aderência e aplicação no Sistema Único de Saúde (SUS); Adequação da contrapartida destinada ao projeto; Etapa de desenvolvimento do produto; Abordagem interdisciplinar e de parceria institucional: Qualificação da(s) equipe(s) executora(s) de acordo com as atividades propostas; Adequação da infra-estrutura disponibilizada pela(s) instituição(ões) envolvida(s) na execução das atividades propostas; Clareza e coerência da metodologia a ser adotada para a execução do projeto; Adequação do orçamento, cronograma físico e indicadores de progresso; Outros critérios, particularmente impacto social e econômico. Edital CT-Biotecnologia/CT-Saúde/ MCT/CNPq-MS/SCTIE/Decit-Bioinova nº 20/2007. Disponível em: <www.mct.gov.br/index.php/content/view/62435html>. Acesso em: 29 de janeiro de 2008.

produtos e das tecnologias desenvolvidas para países em desenvolvimento com os quais o Brasil mantém fortes laços culturais e econômicos, que também enfrentam problemas de saúde pública similares. (...) A Farmabrilis está capacitada a fornecer os mecanismos legais e contratuais destinados a garantir a utilização de tecnologia e produtos livres de ônus em condições diferenciadas, podendo chegar até a dispensa total de pagamento de *royalties*, no caso de sua utilização efetiva por instituições públicas e/ou sem finalidades lucrativas no tratamento de doenças negligenciadas.⁴⁶

Os argumentos, porém, não atraíram o interesse dos avaliadores das propostas de pesquisa apresentadas neste edital do CNPq. Na carta enviada aos pesquisadores, o comitê de avaliação explicava que, após examinarem todas as propostas enviadas, o comitê de avaliação não considerou o P-Mapa promissor a ponto de ser selecionado. No dia seguinte, 3 de dezembro, saiu a relação com os 13 autores dos projetos selecionados para financiamento.⁴⁷ Mais uma tentativa de obter apoio financeiro para a pesquisa havia falhado.

Nessa mesma época, Nunes cuidava da segunda versão do *site*, que entrou no ar em 2008, e, com Duran, analisava as propostas de trabalho de grupos interessados no P-Mapa. A rede começava a se recompor: naquele momento o P-Mapa mobilizava no Brasil cerca de 30 pesquisadores, que

⁴⁶ O projeto encaminhado ao CNPq foi gentilmente cedido por Iseu Nunes.

⁴⁷ O comitê de avaliação: Luiz Juliano Neto (Unifesp), Maria Sueli Soares Felipe (UnB) e Arnaldo Zaha (UFRGS). Os coordenadores dos projetos selecionados: Celio Lopes Silva (USP-Ribeirão Preto), Diógenes Santiago Santos (PUC-RS), João Antonio Pegas Henriques (Ulbra), José Carlos Tavares Carvalho (Unifap), Luzia Kalyne Almeida Moreira Leal (UFC), Marco Antonio Botelho (UFC), Marize Campos Valadares (UFG), Milena Botelho Pereira Soares (Fiocruz), Osvaldo de Freitas (USP), Paulo Ivo Homem de Bittencourt Júnior (UFRGS), Robson Augusto Souza dos Santos (UFMG), Rommel Mario Rodríguez Burbano (UFPA) e Valdir Cechinel Filho (Univali). Edital CT-Biotecnologia/CT-Saúde/MCT/ CNPq-MS/SCTIE/Delit-Bioinova nº 20/2007. Disponível em: <www.mct.gov.br/index.php/content/view/62435.html>. Acesso em: 29 de janeiro de 2008. Uma das alegações dos pareceristas do julgamento do edital, de que o P-Mapa “ainda não estava maduro”, é intrigante, porque outros selecionados também não estavam. O composto desenvolvido pela equipe de Célio Lopes Silva na USP de Ribeirão Preto havia sido anunciado em 1999 como “a primeira vacina gênica contra a tuberculose” que deveria começar a ser testada em pessoas em breve (*Pesquisa Fapesp*, 1999). O composto ganhou outras aplicações e a possibilidade de ser usada contra câncer, ao longo do desenvolvimento e dos testes preliminares realizados em animais (Fioravanti, 2002). Os testes em 21 pessoas com câncer de cabeça e pescoço indicaram que o composto é seguro, mas com efeitos modestos (Michaluart *et al.*, 2008; Vitoria *et al.*, 2009; Changhong *et al.*, 2009). Célio Lopes criou uma empresa para desenvolver o composto que “ainda está em fase de experimentação e testes clínicos em cobaias” (*Notícias Finep*, 2008). Pivetta (2004) registrou o início dos testes de um composto metálico associado à isoniazida, o medicamento mais usado no tratamento contra tuberculose, identificado pela equipe de Diógenes Santiago Santos na PUC-RS. À frente da pesquisa, Santos estimava que os testes clínicos com a nova molécula deveriam tomar três anos de trabalho, “com pelo menos 2 mil pessoas” e cerca de US\$ 40 milhões (Pivetta, 2004). Uma pesquisa na base PubMed indica que a pesquisa não teria avançado, porque o grupo não publicou outros artigos, além da apresentação da molécula (Oliveira *et al.*, 2004). Os estudos da equipe de Santos têm descrito apenas alvos terapêuticos ou mecanismos bioquímicos da bactéria causadora de tuberculose (Thum *et al.*, 2009; Werlang *et al.*, 2009; Czekster *et al.*, 2009). Marcus Vinícius Nora de Souza, pesquisador do Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos), Rio de Janeiro observou que “(h)á 45 anos não temos nenhum fármaco novo contra a tuberculose” e Afrânio Kritski, da UFRJ, que “(t)emos muito *paper* e pouca coisa de aplicabilidade” (Fioravanti, 2008c). Kritski (2007) coordenou uma análise das publicações científicas sobre tuberculose no Brasil de 1986 a 2006 e detectou o abismo entre pesquisa básica e pesquisa aplicada, que dificulta a busca de novos medicamentos, a escassa participação de empresas e a dificuldade, principalmente burocrática, em realizar testes clínicos que possam levar a novos tratamentos.

havam se interessado por estudar as propriedades do P-Mapa sobre doenças causadas por microrganismos. Em paralelo, Nelson Duran, como coordenador da Rede Nacional de Nanobiotecnologia, obtinha nanocristais de P-Mapa, que, a seu ver, poderiam ampliar a eficiência terapêutica do composto (Duran *et al.*, 2008b; Figura 6.1).



Figura 6.1 – Cristais de P-Mapa ampliados 300 vezes (esquerda) e nanocristais homogeneizados sob alta pressão ampliados 37 mil e 80 mil vezes por microscopia de varredura eletrônica (Duran *et al.*, 2008b)

Como há 20 anos, nos tempos do Cedecab, Nunes participava do planejamento estratégico da pesquisa e atuava com Duran em busca de conexões que fizessem o trabalho prosseguir. Era, como antes, um especialista de referência (Collins e Evans, 2002), capaz de conciliar interesses e dialogar com grupos de áreas diferentes. Seu papel, porém, tornava-se mais evidente. Antes ele atuava nos bastidores, fazendo o que o Dr. Nunes não conseguia fazer e auxiliando o que Nelson Duran precisava fazer. Tinha permanecido à sombra de ambos: aparecera como coadjuvante silencioso em duas cenas no *Globo Repórter* e como um discreto diretor do Cedecab nas reportagens sobre o SB-73. Agora Iseu Nunes era um mediador com voz que, com Nelson Duran, havia construído a Farmabrilis e um modelo de organização capaz de atrair pesquisadores dos Estados Unidos que testavam o composto em usos que não haviam sido imaginados.

Aos poucos o que ele havia construído nos anos anteriores começou a atrair outros atores. Duas conferências internacionais sobre desenvolvimento de fármacos para países em desenvolvimento realizadas em julho de 2008 na Itália e na Nova Zelândia divulgaram o P-Mapa e as propostas da Farmabrilis (Nunes, 2008a e 2008b). Em agosto de 2008 uma reportagem mencionava o início dos experimentos com o P-Mapa em leishmaniose (Zorzetto, 2008) e um pôster em um congresso internacional de imunologia em outubro em Ribeirão Preto registrava os resultados dos experimentos em malária (Duran *et al.*, 2008a).

O diálogo com os pesquisadores do grupo que renascia o ajudou a amadurecer seu próprio conceito de rede de pesquisa: “É um movimento vivo e descentralizado, de criação contínua, não

um trabalho departamentalizado com uma abelha rainha e operárias por perto”, comentou (Nunes, 2007). Havia se estabelecido um acordo de ganhos recíprocos: a Farmabrilis, como antes o Cedecab, ganhava informações sobre o composto e os grupos acadêmicos ganhavam a oportunidade de explorar uma molécula que gerava novas pesquisas e oferecia resultados que poderiam ser convertidos em artigos científicos.

Ao avaliar o percurso que levou à formação da Farmabrilis, ao renascimento dos estudos com o P-Mapa e ao reinício da colaboração com outros grupos de pesquisa, Nunes ressaltou o que chamou de “a importância do não-apoio”:

Muitos não nos deram o rumo certo. Não estou esnobando. Olhando nossa história, em retrospecto, tenho de agradecer aos que nos rejeitaram, porque nos impediram de seguir por caminhos estéreis. Se tivéssemos nos tornado captadores habituais de recursos públicos oferecidos pelas agências de apoio a pesquisas, teríamos possivelmente entrado em outro universo de interesses. Temos independência e consequentemente podemos sonhar em fazer coisas para além dos *papers* (Nunes, 2009).

Tal qual Dr. Nunes, Iseu Nunes prezava a possibilidade de mover-se com independência de instituições formais, embora soubesse que teria de fazer concessões e aliar-se a grupos de pesquisa acadêmicos, quando necessário e possível, já que, ele próprio reconhecia, não conseguia fazer tudo sozinho. Dr. Nunes levava a independência ao extremo e se escondia. Iseu Nunes preferia expor-se, em busca de alianças, pagando o preço pelos deslocamentos e se valendo das decepções que enfrentava para redefinir suas estratégias de ação.

P-Mapa contra tuberculose

Em 2007, com base nos resultados dos experimentos com o Punta Toro Vírus, Nunes consultou outro programa de pesquisas do NIAID que poderia ter interesse em testar o P-Mapa – o Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility (TAACF). O TAACF é uma força-tarefa, criada em 1994 pelo NIAID para acelerar a busca de medicamentos eficazes contra tuberculose, que se espalha continuamente, mas não atrai o interesse de grandes empresas farmacêuticas por não ser tão lucrativa quanto outras doenças. Como a maioria dos laboratórios governamentais, acadêmicos ou privados não tem recursos ou condições de segurança adequados para avançar nas pesquisas nessa área, o TAACF se dispõe a avaliar compostos aparentemente promissores em modelos experimentais *in vitro* e *in vivo* sob confidencialidade e sem custos para quem os enviar.

Apresentado como um consórcio de contratos gerenciado e financiado pelo NIAID, o TAACF está conectado com instituições e grupos de pesquisa, que fazem os testes de avaliação de toxicidade e eficácia dos compostos. Desde 2002, testou 56.640 compostos, dos quais apenas 5.206 seguiram para a fase seguinte, de confirmação da eficácia e estudos de toxicidade, e, desses, apenas 18 (0,6%) chegaram à fase de testes *in vitro* (Ananthan *et al.*, 2007). O TAACF fornece assistência aos compostos que atenderem aos critérios mínimos de eficácia previamente definidos para facilitar parcerias com empresas farmacêuticas, por meio do Research Triangle International (RTI), um instituto público de transferência de tecnologia.

O TAACF aceitou o P-Mapa para testes em meados de 2007. No final de 2007 Nunes começou a negociar com os pesquisadores dos Estados Unidos a possibilidade de, mais uma vez, seguir direto para os testes *in vivo*. Enviou textos e gráficos que caracterizavam o composto como imunomodulador; o plano de usá-lo contra AIDS/TB/malária fazia parte da argumentação. Em fevereiro de 2008 Nunes recebeu um *e-mail* informando que um comitê do TAACF havia aprovado a possibilidade de começar pelos testes *in vivo*. “Ganhamos pelo mérito. Passamos em um vestibular com 60 mil candidatos e 18 vagas. Se [o composto] funcionar, [o resultado] vai despertar uma discussão intensa lá fora e facilitar a aceitação do P-Mapa”, comentou Nunes (2008).

Os argumentos que ele e Duran apresentaram haviam traduzido a pesquisa com eficiência. Como resultado, o P-Mapa havia mobilizado novos aliados e ingressado no TAACF para testes, ampliando a rede em torno do composto. Quatro anos antes, os dois coordenadores da Farmabril haviam tentado se conectar com um grupo de pesquisa em tuberculose da USP de Ribeirão Preto; o coordenador do grupo havia mostrado interesse em testar o P-Mapa, mas os planos não avançaram (Nunes, 2008).

Como os anteriores, em outro grupo do NIAID, os primeiros testes do TAACF em animais correram em menos de seis meses. Em 4 de dezembro de 2008 Nunes recebeu um *e-mail* de um dos diretores do TAACF contando e mostrando com gráficos que o P-Mapa, mesmo em pequenas doses (5 mg/kg), havia agido, de modo significativo, contra uma variedade de *Mycobacterium* causadora de uma forma grave de tuberculose em camundongos. Os resultados motivaram outros estudos, em doses maiores, realizados em meados de 2009; em dez anos, apenas três das quase 60 mil moléculas testadas pela TAACF haviam chegado a essa etapa (Ananthan *et al.*, 2007). Nunes (2008) previu:

Logo vamos vencer a barreira da incredulidade e com ajuda externa: depois que os cientistas dos Estados Unidos anunciarem o que nós e os cientistas que trabalhamos com o composto desde época do Cedecab sempre soubemos, ou seja, que o produto funciona, meio mundo por aqui vai aparecer dizendo que sempre acreditou.

No final de 2008, Nunes havia sido aceito em um fórum de organizações da sociedade civil em Washington, organizado pelo Fundo Monetário Internacional e pelo Banco Mundial, mas não pôde ir por causa de limitações financeiras. Com base nos dados que haviam recebido do NIAID e nos resultados preliminares em malária, Duran e Nunes arriscaram uma abordagem mais abrangente, com o conhecimento dos autores dos testes nos Estados Unidos, apresentando o P-Mapa em um artigo curto (*short communication*) como um composto potencialmente útil em doenças infecciosas. Primeiramente a *Science* e em seguida a *Journal of Emerging Infectious Diseases* recusaram o artigo, motivando os pesquisadores a reverem a estratégia e descreverem separadamente cada um dos novos efeitos do P-Mapa. Duran preparou o artigo detalhado sobre os resultados com Punta Toro Vírus e o enviou a uma revista especializada em virologia, a *Antiviral Research*, que mostrou boa receptividade, reconheceu a necessidade de novos antivirais, considerou o estudo bem feito e solicitou alguns ajustes.

O fórum da Stop TB

Em janeiro de 2009 Iseu Nunes soube que uma organização não-governamental internacional, a Stop TB Partnership, preparava para 22 a 25 de março seguinte no Rio de Janeiro o 3º. Fórum Mundial Stop TB. O objetivo desse encontro, realizado pela primeira vez no Brasil, era fortalecer a rede de organizações internacionais, países, doadores dos setores públicos e privados, organizações governamentais e não-governamentais e indivíduos interessados em trabalhar juntos para eliminar a tuberculose no mundo, o objetivo primordial da Stop TB.

Nunes inscreveu a Farmabrilis, que foi aceita e ganhou um estande de seis metros quadrados (sem custos). Em seguida Nunes inscreveu a Farmabrilis como membro ou parceiro – um *partner* – da Stop Partnership e no dia seguinte, 25 de fevereiro, recebeu um comunicado informando que havia sido aceito; no mesmo dia os dados sobre a Farmabrilis estavam na página dos 1017 parceiros da Stop TB ao redor do mundo. A organização que ele havia criado integrava-se a uma rede de atores que, ele pensou, poderia facilitar o andamento dos testes finais com o P-Mapa.

O comitê organizador do fórum indagou os integrantes da Stop TB sobre o que fariam para participar do Dia Internacional contra Tuberculose, 24 de março. O convite, a oportunidade de se tornar conhecido e de conseguir parcerias e os resultados iniciais do TAACF motivaram Nunes a retomar e editar a proposta de uso do P-Mapa como adjuvante no tratamento de doenças infecciosas e de uma nova estratégia de desenvolvimento de fármacos que havia sido proposta em 2007 à Fundação Gates. “Vamos fazer nossa proposta, sem nenhuma pretensão de que seja acatada”, disse. “A aceitação prévia faz toda diferença. Se está em encontro de *partners*, não precisa gritar.” Para anunciar a proposta da Farmabrilis ele se valeu de um instrumento de comunicação que até então não havia utilizado – um blog, criado pelos próprios organizadores do fórum, no qual Nunes depositou em 11 de março a mensagem intitulada *Farmabrilis proposal* (Figura 6.2). Diferentemente dos tempos da AIDS, quando a equipe do SB-73 apareceu abruptamente, desta vez o grupo à frente do P-Mapa avisava publicamente, por meio de um blog, que eles entrariam em cena. Nunca foram tão modernos!

HOME
ABOUT
LOG IN
REGISTER

WORLD TB DAY

March 24 2009

Wed 11 Mar 2009

Farmabrilis proposal

Posted by iseu nunes under [Events](#), [General](#), [Materials](#), [Uncategorized](#) |

Farmabrilis, a non-governmental, non-profit research network congregating scientists and people devoted to the research and development of new medicines and technologies for the benefit of economically disadvantaged populations, will be present at the 3rd Stop TB Partners Forum Rio de Janeiro, 2009.

Giving contribution to the global fight against TB, Farmabrilis will introduce a proposal for the treatment of infectious diseases, including TB, and strategies to large scale deployment of new medicines, outlined in the image below.

We will be glad to share this proposal with our partners in the Forum Rio 2009. Further persons and organizations, engaged in the fight against infectious diseases, may also access our website at www.farmabrilis.org

ARCHIVED ENTRY

Post Date :
Wednesday, Mar 11th, 2009
at 8:26 am

Category :
Events and General and
Materials and Uncategorized

Tags :

Do More :
You can leave a response,
or [trackback](#) from your own
site.

CATEGORIES

- Events
- General
- Materials
- Uncategorized

UPLOAD

- Materials / Media
- Events

RECENT ARTICLES

Figura 6.2 – Anúncio da proposta da Farmabrilis apresentada no 3º. Fórum Mundial Stop TB

A proposta da Farmabrilis consistia de três partes: um novo enfoque terapêutico, com base na restauração das defesas do organismo; um novo produto, o P-Mapa, experimentalmente apto a cumprir essa tarefa; e uma nova estratégia de disseminação desse fármaco, por meio de colaborações com outras instituições ou grupos que permitissem a realização dos testes finais e da transferência de conhecimento e de tecnologia de produção sem cobrança de *royalties*, no caso de populações e doenças negligenciadas. Iseu Nunes, Nelson Duran e Marcos Fávero Florence de Barros, engenheiro químico que auxiliava na tradução dos textos da Farmabrilis para o inglês, trabalha-

ram dois meses nessa proposta, colocada no *site* da Farmabrilis no dia 24 de março, para coincidir com o Dia Mundial de Luta contra a Tuberculose, e em três pôsteres levados para o Rio.

Um dos pôsteres apresentava o P-Mapa por meio da fórmula molecular, de uma imagem de microscopia eletrônica e de um quadro esquemático sobre suas atividades contra microrganismos e tumores destacando que o composto poderia ser licenciado sem *royalties* e que a Farmabrilis buscava parceiros para acelerar a liberação de novos medicamentos. Outro pôster descrevia a proposta, detalhando o enfoque terapêutico, o produto e a estratégia de disseminação de conhecimento e tecnologia de produção. O terceiro apresentava os termos de parcerias: os interessados deveriam concordar com os termos propostos pela Farmabrilis e não vender o composto nem dele tirar benefícios diretos ou indiretos. O terceiro pôster tomou também a forma de um impresso em formato A4, que seria distribuído entre os participantes com um miniCD-ROM contendo esse material e os artigos essenciais sobre o P-Mapa.

Mesmo que o conhecimento acumulado sobre o P-Mapa lhe parecesse suficiente para propor ensaios clínicos em fase I, II e III, a equipe da Farmabrilis sabia que teriam de ser cuidadosos “para não apresentar como pronto o que não está pronto”: “Podemos apenas propor. Não podemos obrigar ninguém a usar”, disse Nunes (2009). Ele acreditava que a definição de uma proposta que conciliava ciência, tecnologia e *policy* poderia facilitar o relacionamento com novos colaboradores.

Ao apresentar uma proposta de ação com um composto em fase adiantada de desenvolvimento, a Farmabrilis equiparava-se a uma das maiores organizações não-governamentais sem fins lucrativos dessa área, a TB Alliance, que desenvolve medicamentos contra tuberculose por meio de acordos de colaboração com empresas e universidades. Evidentemente, além do porte – a Farmabrilis ocupava uma sala em Campinas, ao passo que a TB Alliance tinha uma sede em Nova York e filiais em Bruxelas, Bélgica, e em Pretória, África do Sul –, havia outras diferenças entre as instituições. A TB Alliance movimentava-se em uma rede já formada; suas conexões incluíam empresas e universidades que testavam os compostos e governos (Estados Unidos, Unidos e Holanda) e instituições filantrópicas (Fundação Bill e Melinda Gates e Fundação Rockefeller) que financiavam as pesquisas, por meio de um orçamento de US\$ 30 milhões em 2007.

O P-Mapa, por sua vez, equiparava-se a uma dos compostos da TB Alliance em estágio mais avançado de desenvolvimento, o PA-824. O PA-824 representa uma nova classe de antibacterianos, com outro mecanismo de ação que os antibióticos até agora adotados contra tuberculose, e emergiu nos laboratórios da Chiron Corporation, empresa de biotecnologia da Califórnia. Por meio de um

acordo assinado em 2002, a TB Alliance recebeu os direitos mundiais de uso do PA-824 e seus análogos para tratamento de tuberculose e a Chiron se dispôs a tornar a tecnologia disponível sem cobrar royalties em países endêmicos, retendo os direitos de desenvolver e comercializar os compostos para outras indicações terapêuticas. Em junho de 2005 o PA-824 entrou na fase I de testes clínicos para avaliar segurança, tolerabilidade e farmacocinética em voluntários saudáveis.⁴⁸ O composto brasileiro também se encontrava na fase I/II de ensaios clínicos (Nunes, 2009; Duran, 2009).

Era a primeira vez que a Farmabrazilis aparecia publicamente. Não era mais apenas um *site*: ao apresentar-se no estande 22, tornava-se material e legítima, sem causar estranhamento ou hostilidade, por estar ao lado de outras ONGs. De 22 a 25 de março, no Centro de Convenções Sul-América, na Cidade Nova, Rio de Janeiro, a equipe de cinco pessoas da Farmabrazilis tratou de aproveitar ao máximo a oportunidade de interação pessoal para conhecer e ser conhecida. Sabiam que poderiam colher reações diferentes – espanto, ceticismo, adesões ou indiferença – ao apresentarem o P-Mapa e a proposta da Farmabrazilis, mas não hesitaram em correr riscos.

Dois dos integrantes da Farmabrazilis (os outros três revezam-se no atendimento a quem visitava o estande 22) entregaram pessoalmente o miniCD-ROM e os impressos com a proposta da Farmabrazilis e documentos sobre o P-Mapa a ministros de saúde e diretores de organizações internacionais como a própria Stop TB. Passo a passo, conversa a conversa, tentavam construir novos laços sociais, indicando que a ciência avança não só com equipamentos e financiamentos, mas também com diálogo. “Abordei Marcos Espinal [secretário executivo da Stop TB Partnership] e vários diretores de organizações internacionais, deixei nosso material com eles e a receptividade, pelo menos no momento, foi boa”, comentou Nunes (2009).

O número de contatos pode ser medido pelo próprio material, que terminou na tarde do terceiro dia: 80 miniCDs e 330 folhetos, a que chamavam de panfletos, com um resumo da proposta da

⁴⁸ O composto em estágio mais avançado de desenvolvimento no portfólio da TB Alliance é a moxifloxacina, um antibiótico da classe das quinolonas desenvolvido e comercializado pela Bayer em 141 países para tratar infecções respiratórias agudas. Em 2005 a TB Alliance e Bayer assinaram um acordo para realizar um programa de desenvolvimento clínico desse composto contra tuberculose. O acordo inclui um compromisso de assegurar o acesso do medicamento a países em desenvolvimento. A Bayer está doando o composto e patrocinará as demandas regulatórias, a TB Alliance gerencia os testes. Esse composto encontra-se no final de desenvolvimento clínico (fase III). Outro composto, a quinolona TBK-613, desenvolvido desde 2003 com o Instituto de Pesquisa de Tecnologia Química da Coreia (KRICT) e Universidade Yonsei, encontra-se em fase pré-clínica. A TB Alliance participa do desenvolvimento de famílias de compostos com a GlaxoSmithKline (GSK) e o Instituto de Materia Medica, da China, e de moléculas multifuncionais, que ampliam a ação de outros fármacos. Em junho de 2008 a TB Alliance anunciou um acordo com o Instituto Novartis para Doenças Tropicais (NITD), em Singapura, com o objetivo de encontrar novos medicamentos com tuberculose. A TB Alliance e o NITD devem compartilhar informações sobre novos fármacos. TB Alliance. Disponível em: <www.tballiance.org>. Acesso em: 29 mar. 2009.

Farmabrilis. Os CDs e os panfletos eram os veículos que traduziam o patrimônio e os planos da Farmabrilis com o propósito de unir produtores e usuários de medicamentos (ou representantes dos usuários, as organizações internacionais). “Sem transformações ou translações, nenhum veículo pode transportar nenhum efeito”, observa Latour (2005: 214). Os CDs e os panfletos eram o conhecimento sobre o P-Mapa que Nunes havia transformado em uma proposta de *policy* por meio da Farmabrilis.

O material de divulgação que Nunes havia preparado para o fórum gerou interesse de outros atores. Simone Iwasso, jornalista do *Estado de São Paulo*, viu o anúncio da proposta Farmabrilis no blog do encontro no Rio, entrevistou Nunes e escreveu uma reportagem que saiu na terça, 24, em alto de página e com chamada na capa do jornal. Com o título “Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose” e subtítulo “Substância ajuda a reconstruir o sistema imunológico; cientista quer liberar produto para uso na rede pública”, a reportagem apresentava o P-Mapa como uma alternativa contra doenças infecciosas, que “ajuda a reconstruir o sistema imunológico atingido por tumores, vírus ou bactérias, agindo como um imunomodulador” e poderia reduzir as doses dos medicamentos e a duração do tratamento contra tuberculose (Iwasso, 2009).

A reportagem integrou o conjunto de textos distribuídos diariamente pela Agência Estado, ligada ao jornal, e espalhou-se rapidamente. Já na manhã do dia 24 constava dos principais *sites* de notícias do país e de jornais de São Paulo, Rio Grande do Sul, Bahia, Paraná, Rio Grande do Norte, Minas Gerais, Mato Grosso do Sul e Amazonas. Um *site* de Lisboa, em Portugal, o Saúde Global, incluiu a notícia na seção Mundo. Nesse mesmo dia o P-Mapa entrava na Wikipédia como item do verbete Tuberculose e como verbete próprio; esses acréscimos à Wikipedia foram feitos provavelmente nesse dia porque a grafia do composto é a mesma da adotada pelo *Estado*, P-Mapa, o verbete sobre o composto cita um trecho do final do texto de Iwasso e as páginas da internet que constavam das referências haviam sido visitadas em 24 de março de 2009 (Wikipédia, 2009a e 2009b). No final do dia a matéria de Simone Iwasso integrava o *clipping* eletrônico *Jornal da Ciência*, elaborado e distribuído diariamente por uma equipe da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência (SBPC), e da Unesp, mencionada na reportagem. No dia seguinte, 25, a notícia sobre o fármaco brasileiro saía em espanhol em um *site* da China, o Xinhuanet.com, e no dia 26 aparecia em um *site* do Chile. Em poucos dias, 73 *sites* incorporaram a matéria publicada originalmente no *Estado de São Paulo*.⁴⁹

⁴⁹ Os *sites* encontram-se listados em Referências/Internet/Fórum Stop TB.

As notícias sobre o P-Mapa atraíram mais visitantes ao estande que no dia anterior, mas também geraram reações hostis. Segundo Nunes (2009), as conversas com a equipe do Ministério da Saúde, que corriam bem no dia anterior à publicação da reportagem, depois se tornaram nebulosas: “No primeiro dia estavam entusiasmados; no outro, fugiam da gente”. As conexões emergentes se desfaziam, sem agregar novos aliados à pesquisa com o P-Mapa. Uma das possíveis razões é que o P-Mapa pode ter colidido com os interesses do governo federal: na abertura do fórum o ministro da saúde havia anunciado um “novo medicamento contra tuberculose”, o TFC (dose fixa combinada) ou quatro-em-um, que reduzia de seis para dois comprimidos a dose diária de medicamentos utilizados no tratamento da tuberculose (Agência Brasil, 2009).⁵⁰ Mais uma vez, Nunes, Duran e o P-Mapa não conseguiram mobilizar um ator potencialmente chave, o Ministério da Saúde, que ocupava o estande central, o maior de todos, no encontro da STOP TB no Rio.

No final de abril a revista *Antiviral Research* comunicou a Nelson Duran a aceitação completa para publicação do artigo com os resultados do trabalho conjunto da Farmabrilis e do NIAID sobre ação do P-Mapa contra o Punta Toro Vírus, reconhecendo a validade de dados sobre a toxicologia e os estudos de toxicologia publicados no *site* da Farmabrilis. A versão preliminar do artigo saiu na PubMed, uma base eletrônica de artigos científicos, em 28 de abril.

No dia seguinte, 29 de abril, Paul Chinnoek noticiou na TropIKA.net, um portal de notícias sobre doenças infecciosas mantido pela OMS, que uma rede de pesquisas sediada no Brasil propunha uma nova abordagem para tratamento de outras doenças infecciosas como a tuberculose. O final da notícia reiterava o interesse por colaborações: “*Farmabrilis welcomes contact with other individuals and organizations interested in the further development of the proposed approach*” (Chinnoek, 2009). Era um sinal de que a estratégia de ação que Nunes havia adotado poderia atrair interessados fora do Brasil.

Em 3 de maio, Anil Jacob Purty, médico do Pondicherry Institute of Medical Sciences, na Índia, informou, como comentário à notícia na TropIKA.net, que gostaria de saber como poderia participar da pesquisa da Farmabrilis para prevenir ou tratar tuberculose. Em 11 de maio, Lovemore Nalishuwa, diretor executivo da Christian Health Foundation, em Zâmbia, escreveu: “Esta é uma excelente notícia especialmente para nós na África Subsaariana. Apenas para saber se há

⁵⁰ Os relatos publicados na internet durante o fórum no Rio nada contavam sobre quem produzia ou produziria o TFC. Um mês depois é que Galvão (2009) explicitou a origem do TFC ao relatar no jornal *Valor Econômico* que uma das parcerias público-privadas planejadas pelo governo federal previa a produção em Farmanguinhos de um medicamento contra tuberculose que resultaria da combinação de quatro fármacos elaborada pela empresa indiana Lupin.

planos de experimentar o P-Mapa em áreas de alta prevalência de HIV como Zâmbia (...). Obrigado e por favor continue seu nobre trabalho” (Chinnock, 2009). Em abril Nunes registrara 950 visitas ao *site* da Farmabrilis de moradores da Alemanha, Argentina, Áustria, Brasil, Canadá, Chile, China, Colômbia, Estados Unidos, Federação Russa, França, Itália, Holanda, Índia, Iugoslávia, México, Portugal, Reino Unido, Samoa, Suíça e Taiwan. A Farmabrilis e a proposta de uso do P-Mapa tornavam-se conhecidas.

Em meados de julho de 2009, um dos coordenadores de pesquisa do TAACF escreveu a Nunes pedindo mais 400 miligramas de P-Mapa porque ele havia ampliado os testes em tuberculose. Em seguida, perguntou se Nunes poderia fazer com que o composto, na quantidade solicitada, chegasse aos Estados Unidos até o dia 22. Em vista da urgência, pediu que ele enviasse o P-Mapa diretamente para o centro de pesquisa que cuidaria dos testes (as remessas anteriores tinham ido para uma espécie de central de recebimento e redistribuição de compostos a serem analisados); Nunes agiu rapidamente e a encomenda chegou antes da data-limite (Nunes, 2009).

A revista *Unesp Ciência* publicou em outubro de 2009 uma reportagem de seis páginas sobre o P-Mapa, descrevendo o percurso da pesquisa, desde os primeiros experimentos do médico Odilon da Silva Nunes em Birigui até os resultados mais recentes obtidos no NIH, e destacando a participação dos pesquisadores da Unesp em Araçatuba (Girardi, 2009). A página da revista na internet e o *site* G1, com quem a revista havia estabelecido um acordo de distribuição de textos, liberaram o acesso à reportagem por volta das seis horas da manhã do dia 2 de outubro, uma sexta-feira.

O impacto foi rápido e intenso. Ao longo do dia, 34 leitores deixaram seus comentários no *site* do G1. Mensagens de congratulações chegavam também ao *site* da Farmabrilis; as 21 mensagens que haviam chegado até o meio-dia expressavam também o interesse de estudantes de mestrado e doutorado em entrar no grupo de pesquisas e de quem queria de algum modo contribuir com o trabalho ou usar o medicamento. Até o final do dia o *site* da Farmabrilis havia recebido 341 visitas de 197 URLs (ou computadores, em uma explicação rápida) diferentes, dos quais um terço de outros países, e 1336 páginas com informações sobre o P-Mapa que estavam no *site* haviam sido copiadas. Em poucos dias, 118 *sites* haviam incorporado a reportagem da *Unesp Ciência*. No dia 4 de outubro, o escritório da agência de notícias China News no Rio de Janeiro publicou a versão eletrônica de uma notícia em espanhol sobre o P-Mapa e no dia seguinte a escritório brasileiro da

agência chinesa saiu com a versão em inglês. Até o final do dia seguinte, outros 23 sites, da China, Filipinas, Reino Unido, Cuba e Estados Unidos, incorporaram esse texto ao noticiário.⁵¹

Ainda em outubro de 2009, uma professora da Unesp em Araçatuba, Valéria Felix de Lima, recebeu uma carta informando que a Fapesp havia aprovado seu projeto de pesquisa para avaliação do P-Mapa contra leishmaniose em cães, em que já trabalhava desde o ano anterior. Orçado em R\$ 217.039,18, a aprovação chegava após quase dois anos de análises e solicitações de ajustes no projeto e de reforço na argumentação, para a qual devem ter contribuído o *paper* na *Antiviral Research*, a visibilidade internacional, reforçada pelo Tropika.Net, e uma reportagem publicada na revista *Pesquisa Fapesp* em setembro de 2008 contando do uso do P-Mapa em leishmaniose canina (Zorretto, 2008).

A aprovação do primeiro financiamento para um projeto de pesquisa sobre o P-Mapa por uma instituição pública nacional chegava 22 anos depois de Nelson Duran ter submetido uma proposta de pesquisa básica, tecnológica e clínica sobre o P-Mapa. Ao projeto de pesquisa sobre o P-Mapa proposto por Valéria Lima integravam-se duas bolsas de pesquisa que a fundação paulista havia aprovado meses antes para um estudante de mestrado e outro de iniciação científica, ambos sob sua orientação, avaliarem os efeitos do P-Mapa contra leishmaniose em cães. Valéria Lima poderia respirar com tranquilidade, porque não estava mais trabalhando com algo estranho ao mundo acadêmico, diferentemente do grupo pioneiro que havia trabalhado com o SB-73, e havia conseguido gente, dinheiro e dois anos de prazo para terminar o que já estava fazendo.

Da mesma forma, o médico norte-americano Judah Folkman viveu situações parecidas ao longo de sua pesquisa sobre angiogênese, a formação de vasos sanguíneos que permitem o crescimento dos tumores. As instituições do governo federal dos Estados Unidos haviam recusado repetidamente seus pedidos de financiamento durante quase 30 anos. Folkman persistiu e formou uma equipe de recursos financeiros escassos, mas com pesquisadores ousados como Michael O'Reilly, que no início dos anos 90 identificou a endostatina e a angiostatina, duas substâncias capazes de deter o crescimento de tumores em camundongos. O Instituto Nacional do Câncer havia recusado o primeiro pedido de financiamento a uma pesquisa de O'Reilly, mas “de repente tudo mudara”, observou o jornalista norte-americano Robert Cooke ao descrever a trajetória científica de Folkman:

⁵¹ Os sites encontram-se listados em Referências/Internet/Unesp Ciência.

Depois da gloriosa descoberta de que a angiostatina bloqueava o câncer do pulmão em camundongos, e que o artigo de O'Reilly fora aceito pela *Cell*, o Instituto Nacional do Câncer passou a ver tudo por um outro prisma. Folkman atualizou e reapresentou o seu pedido, anexando uma prova de prelo do artigo, a sair proximamente na *Cell*. Dessa vez, o comitê de avaliação julgou que, afinal, talvez o trabalho merecesse ser financiado. “É evidente que, depois que saiu na *Cell*, eles aceitam”, diria mais tarde Folkman, sarcasticamente. “O que demonstra o alto grau de sabedoria do comitê de avaliação, sua visão. Eles são nota zero, em termos de visão. São totalmente incapazes de lidar com ideias novas.” (Cooke, 2001: 312).

Talvez Folkman tenha exagerado, porque os pareceristas das instituições de financiamento à pesquisa nos Estados Unidos apenas seguiam com rigor as regras clássicas de produção de conhecimento científico, que ele não conseguira mudar. Uma reportagem de Gina Kolata publicada na primeira páginas do *New York Times* de 3 maio de 1998 gerou uma repercussão ainda maior que o artigo científico de 1994 na *Cell*, atraindo para o laboratório de Folkman pacientes do mundo inteiro centenas de pessoas interessadas em tomar as novas drogas antiangiogênicas, até então usadas ainda apenas em camundongos, e ampliando o interesse das agências governamentais em pesquisas sobre angiogênese (Kolata, 1998; Cooke, 2001: 338-9). Cooke relata:

Em 30 de julho de 1998, apenas três meses depois da explosiva publicação da matéria de Kolata, três unidades dos Institutos Nacionais de Saúde publicaram um edital lançando um grande programa de pesquisa sobre a biologia dos vasos sanguíneos, e convidando à apresentação de propostas. O Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue, o Instituto Nacional dos Olhos e o Instituto Nacional do Câncer haviam decidido “incentivar a tradução dos conhecimentos básicos sobre o processo antiangiogênico em aplicações terapêuticas. Em outras palavras, essas três grandes agências federais de financiamento à pesquisa anunciavam que estava na hora de levar a sério – muito a sério – o trabalho de Folkman. A chamada destinava-se a todos os pesquisadores, de instituições públicas ou privadas, americanos ou estrangeiros. As agências disponibilizavam um dinheiro altíssimo para o financiamento de projetos de pesquisa em faculdades, universidades, hospitais, agências governamentais, centros federais de pesquisa (Cooke, 2001: 340).

A aceitação de uma pesquisa até então marginal como a da angiogênese havia se tornado inevitável.

Era impossível negar a angiogênese e a antiangiogênese, mesmo para aqueles céticos que continuavam a resmungar sobre o excesso de otimismo e publicidade acerca de tratamentos que, afinal, só haviam sido testados em camundongos. O edital do programa dos Institutos Nacionais de Saúde era tão importante, tão crucial, que Folkman prometeu emoldurá-lo e pendurá-lo ao lado da carta de recusa do seu primeiro pedido de auxílio ao Instituto Nacional do Câncer, no início da década de 1970. O problema seria encontrar espaço para eles, em meio às dezenas de prêmios importantes que agora lhe eram concedidos (Cooke, 2001: 341).

Do mesmo modo, a aceitação de uma pesquisa sobre o P-Mapa por uma instituição nacional de apoio à pesquisa científica havia se tornado inevitável, com base nos argumentos e nas alianças que Nunes e Duran construíam desde 1985. Seguiu-se uma rápida apropriação simbólica do candidato a medicamento que havia seguido caminhos próprios de desenvolvimento. No dia 24 de novembro de 2009, pouco mais de um mês depois do comunicado de aprovação do financiamento para a pesquisa, Valéria Lima havia sido chamada à sede da fundação paulista para expor seu plano de pesquisa com o P-Mapa a outros pesquisadores e empresários à procura de medicamentos promissores contra leishmaniose. Segundo Castro (2009), a Wellcome Trust, instituição não-governamental de apoio à pesquisa biomédica no Reino Unido, por meio do Conselho Britânico, um dos organizadores da reunião em São Paulo, demonstrou interesse em estabelecer parcerias com grupos de pesquisa brasileiros que desenvolviam moléculas promissoras contra leishmaniose.

Em meados de novembro, Iseu Nunes recebeu os resultados de um teste de avaliação *in vitro* dos possíveis mecanismos de ação do P-Mapa, que a Farmabrilis havia encomendado um mês antes a uma empresa dos Estados Unidos. A molécula havia se ligado *in vitro* a duas das nove proteínas de superfície celular que acionam respostas de defesas contra agentes causadores de doenças em seres humanos; as duas proteínas (ou receptores) a que a molécula havia se ligado dispararam respostas contra vírus e bactérias, mobilizando células do sangue como os macrófagos e leucócitos e acionando a produção de anticorpos ou de moléculas como o interferon-gama. Esse era um resultado importante, que se ligava de imediato à história que corria havia décadas, além de abrir a perspectiva de fazer a tradução da pesquisa para outros atores. “Pela primeira vez, temos uma explicação sobre um dos mecanismos de ação do P-Mapa, partindo do receptor celular inicial até o desencadeamento da resposta imunológica completa”, comentou Nunes (2009). “Muitos efeitos biológicos do P-Mapa começam a ficar mais compreensíveis.”

A capacidade de ligar-se a essas proteínas ajuda a explicar como a molécula do P-Mapa havia sido eficaz contra os vírus Newcastle, parvovírus, HIV, herpes e Punta Toro, contra o fungo do gênero *Candida* e contra as bactérias *Salmonella*, *Listeria* e *Mycobacterium*. Essa habilidade explicava também a ação antitumoral, já que compostos como o Taxol, usado contra câncer, também acionam esses receptores celulares (Rakoff-Nahoum e Medzhitov, 2009; Reiling *et al.*, 2002). Diferentemente de Dr. Nunes, Iseu Nunes valorizava – e buscava – os métodos convencionais de produção de conhecimento científico, relevantes para estabelecer as conexões necessárias para concluir o desenvolvimento do medicamento nascido em Birigui nos anos 50.

Mais testes são indispensáveis para delimitar com precisão o campo de ação do composto e indicar se poderia agir também contra outras doenças, algo aparentemente possível diante dos mecanismos de ação dessa molécula no organismo descobertos até agora.⁵² A definição precisa dos limites e dos mecanismos de ação dessa molécula provavelmente não será simples nem rápida. Mesmo a definição desse composto ainda é um desafio. Em vez de imunomodulador, uma classificação mais exata seria *modificador de resposta biológica*, que Gisele Justo e Nelson Duran adotaram em 1996 (Justo, 1996). Mais abrangente que o termo imunomodulador, essa expressão sugere que o P-Mapa poderia agir de modo diferente, dependendo da doença (Duran, 2008; Nunes, 2008; Figura 21). “Nosso modelo de compreensão do P-Mapa é muito limitado”, reconheceu Nunes (2008). “Suspeitamos que essa molécula tenha alguma coisa sutil que não estamos vendo e talvez leve à descoberta de novos mecanismos de ação ou de componentes ainda desconhecidos do sistema imune.”

Ainda em novembro, na sexta-feira da mesma semana, dia 20, Nunes viajou a Espírito Santo do Pinhal para proferir uma palestra sobre seu trabalho à frente do P-Mapa no Centro Regional Universitário de Espírito Santo do Pinhal (Unipinhal). Ele havia sido convidado por uma das professoras da Unipinhal, Adriana Melo, bióloga que estudara os efeitos desse composto contra *Candida* dez anos antes e até aquele momento não o conhecia pessoalmente. Adriana Mello o apresentou ao reitor e a outros professores da Unipinhal e depois contou que desde 1999 guardava um conjunto de lâminas de microscópio, que ela não havia usado no mestrado, mostrando a ação do P-Mapa em sangue humano *in vitro* contra *Candida*. Iseu pediu que ela lhe emprestasse

⁵² O desenvolvimento do imunomodulador TGN-1412, anticorpo monoclonal (específico) que havia se provado seguro mesmo em doses altas em macacos, parou depois de causar falência múltipla de órgãos nos primeiros testes realizados em seres humanos em 2006 (Marshall, 2006).

as lâminas, fez-lhe o convite, imediatamente aceito, para que ela voltasse a trabalhar com o grupo de pesquisa e começou a ver com ela como ela poderia reingressar no grupo de pesquisa.

À noite, diante de uma plateia de cerca de 80 estudantes e professores, Nunes contou como o P-Mapa havia começado e evoluído. No final, concluiu:

A criação e o desenvolvimento do P-MAPA é uma jornada humana e científica agora se aproximando da meta final através do trabalho de cientistas, estudantes e pessoas da sociedade civil de todas as profissões, reunidos pelo desejo de pesquisar, sonhar, criar e finalmente concretizar o que a muitos poderia parecer impossível. O que queremos compartilhar com todos hoje: Não existem caminhos prontos... os caminhos se fazem ao caminhar. Portanto, acredite em você, nos seus sonhos e siga em frente! (Nunes, 2009)

De volta a Campinas, Iseu Nunes analisou em conjunto as informações que havia obtido nos dias anteriores. O fato de o P-Mapa agir sobre duas categorias de proteínas celulares que acionam as defesas contra microrganismos explicava os resultados de Adriana Melo com *Candida* e o que ela havia observado, mas ainda não explicado, nas lâminas de microscópio. Semanas depois, mostrou esse material e apresentou Adriana Mello às pesquisadoras da Unesp de Araçatuba, que começaram logo a planejar o que poderiam fazer em conjunto. Tendo à mão as evidências da ativação dos receptores celulares e uma série de artigos científicos complementares atestando, explicando e ampliando o valor terapêutico do P-Mapa, Nunes e Duran escreveram para os coordenadores do grupo de pesquisa com o P-Mapa nos Estados Unidos contando dos resultados mais recentes e propondo novas vertentes para o trabalho realizado em conjunto com uma equipe dos NIH desde 2006 (Figura 6.3).

Em paralelo, a *Folha da Região*, principal jornal de Araçatuba, noticiou em dezembro de 2009 que um centro de saúde público recém-inaugurado em Birigui ganharia o nome de Dr. Odilon da Silva Nunes. A inauguração integrava o plano da prefeitura de Birigui “rumo ao centenário” de fundação da cidade de Birigui, a ser completado em 7 de dezembro de 2011 (Alcântara, 2009). Quanta coincidência! Era como se as notícias recentes, as possibilidades de colaborações e a placa a ser fixada no centro de saúde permitissem aos Nunes vencer o destino e encerrar, como no livro homônimo de Gabriel García Márques, cem anos de solidão.

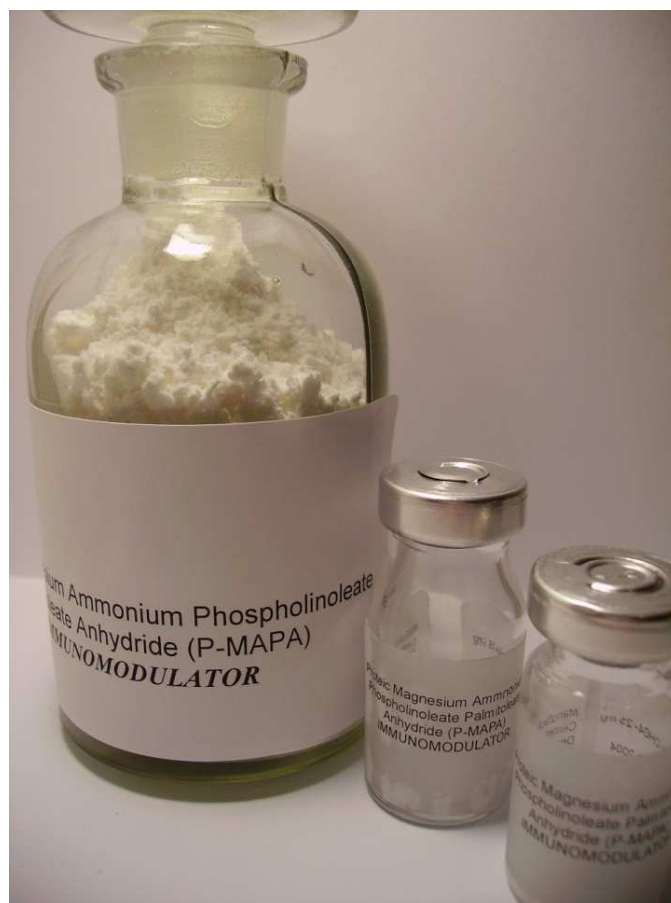


Figura 6.3 – P-Mapa purificado e embalado (Farmabrilis)

As três etapas

Os protagonistas, as abordagens de trabalho e a dimensão da rede de atores mudaram bastante ao longo das três etapas de desenvolvimento do P-Mapa.

A primeira etapa representa uma ciência particular: um médico fez da construção de um medicamento contra câncer uma missão secreta e trabalhou com métodos próprios, longe dos centros formais de pesquisa científica; suas alianças foram poucas e episódicas.

A segunda e a terceira etapas expressam a ciência como uma atividade coletiva – e as regras da ciência formal, antes desconsideradas, tornaram-se indispensáveis. A segunda etapa mobilizou uma equipe de cientistas profissionais e médicos, revelando o valor da complementação de competências ao longo dos estudos de validação das propriedades químicas e biológicas da molécula. A terceira etapa consistiu na reconstrução e redirecionamento do grupo de pesquisa, em vista do sucesso dos arranjos organizacionais adotados nas etapas anteriores.

Na segunda fase, a definição de objetivos claros e coletivos serviu para dar sentido e unidade às ações do grupo e aos resultados obtidos. A definição de objetivos deveria servir para aplacar personalismos e voluntarismos, já que cada ator da rede sabia (ou deveria saber) o que devia fazer e como e por que seu trabalho seria útil. A recusa de Dr. Nunes em assinar os contratos de produção com uma empresa, porém, mostrou que ainda havia espaço para interesses individuais prevalecerem sobre os coletivos.

A tendência a uma crescente descentralização da ação marca a trajetória de desenvolvimento do composto. No início Dr. Nunes centralizava a produção de conhecimento, que depois se descentralizou e se ampliou ao passar para os pesquisadores e médicos reunidos em torno do Cedecab e ainda mais, em escala mundial, com a Farmabrilis. O foco, inicialmente científico (a formulação de uma molécula com propriedades terapêuticas), ganhou uma vertente tecnológica (a ampliação da escala de produção) e econômica (a busca por empresas que produzissem o composto) com o Cedecab e tende a expandir-se, com uma vertente social (a possibilidade de repasse das informações e da tecnologia de produção sem cobrança de *royalties*), por meio da Farmabrilis.

Força-tarefa

O Cedecab e a Farmabrilis funcionaram como força-tarefa, formando equipes temporárias e concentrando esforços em tarefas específicas. Uma força-tarefa facilita o encontro e o surgimento de mediadores e é ela própria uma mediadora, por transformar problemas e levar outros à ação.

Essa estratégia tem sido aplicada internacionalmente para diagnosticar precocemente câncer de mama (Nelson *et al.*, 2009) e no Brasil proposta para diagnosticar e tratar tuberculose (Teixeira, 2000) distúrbios psiquiátricos (Moraes *et al.*, 2008). Bhattacharya (2008), ao relatar a erradicação da varíola na Índia por meio de uma força-tarefa, salienta “a flexibilidade operacional apresentada pelos funcionários de campo, na qual as lições aprendidas no trabalho de campo tornaram-se parte integrante da distribuição de campanhas locais”, “o cuidadoso engajamento com as comunidades-alvo” e “a contratação por curtos períodos de pessoal dessas mesmas comunidades”.

O desenvolvimento do P-Mapa avançou mais facilmente a partir de 2006 quando a Farmabrilis encontrou o TAACF, que funciona como uma força-tarefa em busca de novos medicamentos contra tuberculose. Para Nunes (2009), o TAACF

é um consórcio de contratos, com contratos-padrão com fornecedores de produtos a serem testados e com universidades que fazem os testes. Se o composto funciona *in vitro*, segue para a próxima etapa. Se passar nos testes, o RTI põe em contato com empresas que vão fazer os medicamentos.

Os resultados obtidos por meio da colaboração com o TAAF sugeriram-lhe que uma abordagem semelhante poderia funcionar também no Brasil: existem competências e instituições, mas faltam conexões. Nunes observou que a implantação da lei de medicamentos genéricos em 1999 mostrou que havia nas empresas profissionais habilitados para enfrentar novos desafios e estabeleceu as conexões necessárias:

O governo falou como as coisas tinham de funcionar, deu prioridade de compra para produtos nacionais e motivou as empresas. É um exemplo simples de como criar mercado, com intervenção estatal mínima. Com o mercado criado, os produtores aparecem (Nunes, 2009).

A seu ver, um TAACF brasileiro, do mesmo modo, poderia reunir pessoas e instituições para resolver problemas específicos, como o desenvolvimento e a produção de medicamentos contra doenças negligenciadas, o uso intensivo de vitaminas ou de antivermífugos ou a melhoria da saúde da população idosa. Segundo ele, uma força-tarefa teria de ser um programa federal,

com verbas específicas e adesão voluntária dos estados, para permitir a entrada das universidades e motivar os pesquisadores, também com adesão voluntária, e uma interface com a indústria. Cria-se um gerenciador, que vai contratar testes dos compostos em laboratórios ou centros de pesquisa especializados de universidades, que existem, mas são subutilizados, ou até mesmo centros de empresas privadas, porque [o gerenciador] vai contratar pela competência, não por licitação. O critério para avançar é a qualidade e relevância do próprio produto, não os nomes ou títulos de quem os fez; a discussão de onde veio ou como foi feito é irrelevante. Se o projeto for adiante, a universidade pode ganhar *royalties* com o licenciamento das patentes, mas o ideal que é uma lei impeça a universidade de entrar na negociação com as empresas produtoras; se entrar, dificilmente o licenciamento sai; se sair, vai demorar muito (Nunes, 2009).

A seu ver, os riscos são mínimos:

Se não aparecer nenhum composto, nenhum problema. Não perdeu nada. É um programa, não uma estatal! Não precisa de quadros de pessoal, de equipamentos ou de estruturas permanentes, nem de montar uma organização monstruosa, uma Cienciobrás, para fazer medicamentos. Uma força-tarefa é periodicamente reavaliada. Se for necessária, continua; se não, extingue. Mas tem de ter um plano, prazos e regras claras, transparentes e objetivas desde o início. E como é uma verba contingenciada, se não usar, volta para governo. [Uma iniciativa desse tipo] vai priorizar áreas e parar com o desperdício de dinheiro (Nunes, 2009).

Segundo ele, uma abordagem desse tipo difere dos projetos colaborativos colocados em prática no país como os editais promovidos pelo CNPq: nos editais a coordenação cabe aos próprios pesquisadores, enquanto em uma força-tarefa é responsabilidade de um gerenciador apto a selecionar, com autonomia e autoridade, as moléculas realmente promissoras. A seu ver, o gerenciador da força-tarefa pode fazer convênios de colaboração com grupos de pesquisa de outros países, “porque não precisa fazer todos os testes aqui.” Ele estimou que seria possível desenvolver 10 moléculas relevantes para o país com “não mais de US\$ 100 milhões”, porque os custos caem à medida que laboratórios especializados fossem mobilizados e os testes de avaliação de toxicidade e eficácia terapêutica se tornassem rotineiros.

“O que falta é alguém resolver fazer”, concluiu Nunes (2009). Outro problema seria a possibilidade de baixa colaboração entre os grupos de pesquisa, por causa principalmente do que ele chamou de “apropriação de equipamentos e laboratórios públicos por grupos fechados de pesquisa”:

Só testamos o P-Mapa contra tuberculose nos Estados Unidos porque eles estão abertos e trabalham como força-tarefa. Ou seja: testa-se de imediato e sem discussão o que os gestores definem como importante para o programa para o qual a força-tarefa foi criada e daí segue-se em frente, se der certo, até a indústria e aos pacientes no final do processo. No Brasil foi impossível. Tentamos, mas não conseguimos. Aqui muitos laboratórios das universidades, que deveriam ser públicos, têm donos. O acesso é controlado por pequenos grupos de pesquisadores que tendem a monopolizar as linhas de pesquisa e o tempo de utilização de equipamentos. Em termos práticos, só entra o que os donos querem e não necessariamente o que precisaria entrar em benefício do país (Nunes, 2009).

Nunes comentou que ele acreditava que, se essas resistências puderem ser superadas, a integração de grupos de pesquisa universitários e de empresas por meio de forças-tarefa poderia

ajudar a evitar a perda e promover a aplicação do conhecimento produzidos em instituições públicas de pesquisa. “Hoje o Brasil faz pesquisa, acumula, publica e perde, porque a pesquisa não tem continuidade nem está articulada com outros interesses”, concluiu Nunes (2009). Ennio Silva observou:

O que leva ao nosso fracasso não é um ou outro fator, que a gente pode consertar com um pouco de esforço, mas um conjunto de coisas erradas, que vai do governo ao pesquisador da universidade (...). Pulverizamos os recursos. Nós mesmos não sabemos trabalhar direito.

Examinada sob a Teoria Ator-Rede, a declaração de Silva expressa a falta de conexões, de traduções e de aliados que possam levar as pesquisas adiante. Expressa também como resultados fragmentados podem desapontar cientistas como ele, que querem ir além do habitual:

Para que serve um *paper*? Ao me aposentar, não quero mostrar uma pilha de *papers* e dizer que essa foi minha vida acadêmica, mas mostrar as máquinas que fiz e os outros estão usando (Silva, 2009).

Capítulo 7

O P-Mapa e a penicilina

Este capítulo apresenta semelhanças e contrastes entre as trajetórias de pesquisa e de desenvolvimento do P-Mapa e da penicilina. O propósito desta comparação é retratar os atores que participam de cada etapa, os limites de ação e as possibilidades de ampliação das redes estabelecidas em torno de dois medicamentos produzidos a partir de fungos. Mesmo que as épocas, circunstâncias e espaços sejam distintos, esse exame se justifica também porque, como mostrado no capítulo 2, Dr. Nunes inspirava-se em Alexander Fleming, que iniciou a pesquisa da penicilina, e acreditava ter desenvolvido um antibiótico, como Fleming.

Tanto Dr. Nunes quanto Fleming eram médicos que trabalharam – o primeiro muito mais tempo que o segundo – em compostos químicos obtidos de fungos. Diferentemente de Fleming, que extraiu uma substância que o fungo produzia naturalmente, Dr. Nunes fez o fungo produzir o que ele, Dr. Nunes, queria que o fungo produzisse; Fleming trabalhou *in vitro* e Dr. Nunes, *in vivo*. Ambos falharam em atrair a atenção de outros especialistas para suas descobertas. A limitação de conhecimento e de recursos humanos e financeiros os fez interromper o trabalho, que prosseguiu mais tarde com a participação de outros atores. O desenvolvimento da penicilina por um grupo de pesquisadores da Universidade de Oxford guarda semelhanças com o do SB-73 pela equipe do Cedecab: as duas abordagens foram multidisciplinares e integradas.

Os contrastes entre essas duas trajetórias são ainda mais notáveis. Fleming vivia e trabalhava em Londres, um dos centros econômicos do mundo, enquanto Dr. Nunes estava praticamente no fim do mundo, em uma pequena cidade do interior paulista. Dr. Nunes conheceu o trabalho de Fleming durante a Segunda Guerra Mundial, quando Birigui tinha cerca de 10.000 habitantes e a única forma de comunicação eram rádios rudimentares. Fleming era o modelo de persistência de Dr. Nunes: se Fleming tinha enfrentado a indiferença de cientistas e de outros médicos, mas depois chegado à penicilina, Dr. Nunes dizia que ele também poderia conseguir (Nunes IS, 2006). No início da década de 40 Dr. Nunes dizia que ele também tinha sua própria penicilina, que ele chamava de Penicilon (*Penicillina* mais *Odilon*), mas esse nome não vingou (Nunes OS, 1993).

Diferentemente de Dr. Nunes, que perseguiu um remédio contra câncer durante décadas, Fleming não estava procurando por um composto antibacteriano. Porém, depois de ter observado acidentalmente o efeito letal do bolor de *Penicillium* sobre bactérias em 1928, Fleming trabalhou avidamente nessa pesquisa em seu laboratório no Hospital St. Mary, em Londres (Figuras 7.1 e 7.2). Por achar que o caldo em que o fungo fermentava poderia ser um anti-séptico, Fleming fez testes ao acaso em animais e em seres humanos, tratando um olho humano infectado, um seio maxilar inflamado e a superfície inflamada de uma perna amputada, com resultados impressionantes, já que então não havia bactérias resistentes a antibióticos (Macfarlane, 1980:185-6; Brown, 2004; Friedman e Friedland, 2006: 213).



Figura 7.1 – Fachada do Hospital St. Mary, em Londres, e ampliação da placa indicativa do laboratório de Fleming (acima, ao lado da placa com o nome da rua) (Carlos Fioravanti, 2007).

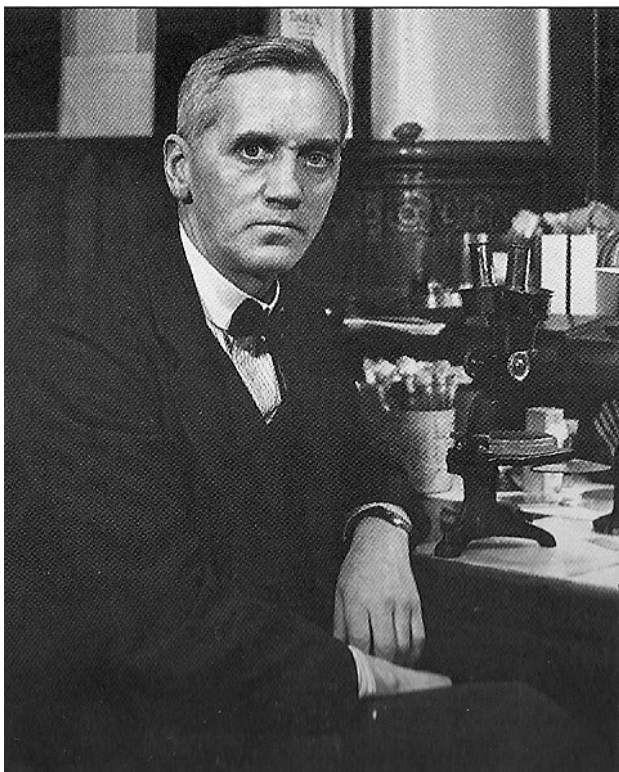


Figura 7.2 – Fleming na época da descoberta da penicilina e a placa de petri de 1929 com o fungo que inibia o crescimento de bactérias (Museu Fleming)

Dr. Nunes fez o fungo produzir o que ele, Dr. Nunes, queria que o fungo produzisse e isolou o princípio ativo do composto derivado do fungo, enquanto Fleming extraiu o extrato de *Penicillium*. Como ponto de partida, a diferença é grande: um composto puro pode garantir a reprodução e a confiabilidade dos resultados dos experimentos, uma vez que a substância testada não tem impurezas que poderiam mascarar os resultados ou levar a efeitos farmacológicos indesejados. Um extrato, por outro lado, poderia agir em consequência de apenas um componente, como felizmente aconteceu com a penicilina, ou de muitos componentes agindo em conjunto.

As atitudes científicas de Dr. Nunes e de Fleming foram bem diferentes, com consequências radicalmente distintas. Dr. Nunes nada publicou durante décadas e permaneceu isolado, sem credibilidade científica, enquanto Fleming publicou em 1929 no *British Journal of Experimental Pathology* (atualmente *International Journal of Experimental Pathology*) um artigo mostrando que um bolor poderia inibir a ação de bactérias patogênicas que cresciam em uma placa de Petri; esse estudo foi essencial para iniciar o desenvolvimento da penicilina (Fleming, 1929).

Meses depois Fleming perdeu interesse nessa pesquisa e a interrompeu. Não imaginou que uma injeção ou ingestão de um medicamento pudesse curar uma infecção bacteriana dentro do corpo e via a penicilina apenas como um líquido para limpar ferimentos, mesmo depois de ter sido o

primeiro médico da Inglaterra a usar em seus pacientes uma nova droga anti-sífilis, o Salvarsan, oferecido por seu próprio inventor, Paul Ehrlich. “Não foi a primeira vez nem será a última que o reconhecimento de uma descoberta científica foi atrasado de muitos anos pelo fato de o pensamento médico estar restrito por um paradigma de raciocínio obsoleto”, observam Friedman e Friedland (2006: 214).

Sua justificativa para interromper a pesquisa com a penicilina foi que o extrato do fungo logo perdia a potência – e nem ele nem seus assistentes conseguiram purificar a penicilina. Um bioquímico poderia ter resolvido esses problemas, mas seu chefe, sir Almroth Wright, não gostava de bioquímicos e não os queria por perto. Sem conexões nem mesmo dentro de seu próprio laboratório para avançar com a penicilina, Fleming dedicou os anos seguintes ao estudo das propriedades antibacterianas da lisozima, uma enzima que havia isolado do muco de seu próprio nariz (Friedman e Friedland, 2006: 214). Dr. Nunes, embora sem um treinamento em laboratório intenso quanto o de Fleming, mostrou-se mais imaginativo, ao planejar um medicamento a partir de uma teoria que ele próprio havia criado, e persistente, ao estudar química e criar métodos de purificação até isolar o princípio ativo do composto que lhe permitisse seguir nos experimentos em animais.

Ambos precisaram de ajuda de outros especialistas para concluir o desenvolvido do composto em que haviam começado a trabalhar. Dr. Nunes procurou e não conseguiu, Fleming não procurou e conseguiu. Dez anos mais tarde, um grupo da Universidade de Oxford encontrou o artigo de Fleming, reconheceu o potencial de sua descoberta para combater infecções e trabalhou intensamente para purificar e produzir a penicilina. A penicilina tornava-se *necessária*. A Segunda Guerra Mundial tinha acelerado a pesquisa de agentes microbianos: infecções, causadas principalmente por estafilococos, estavam matando mais homens que os danos imediatos causados por ferimentos a bala. Solicitações de financiamento para pesquisa científica normalmente negadas eram então aprovadas rapidamente (Goldsworthy e McFarlane, 2002).

O patologista australiano Howard Florey, que teria um papel fundamental no futuro desenvolvimento da penicilina, deve ter visto o trabalho de Fleming publicado em 1929. Florey era um dos editores da *British Journal of Experimental Pathology*, mas como todo mundo ele não fez nada: ainda não tinha visto a penicilina no estudo de Fleming (Harris, 1998; Harris, 1999). Não foi a única vez. No começo de 1930, o bacteriologista Cecil George Paine, da Enfermaria Real em Sheffield, Inglaterra, leu esse artigo, obteve de Fleming uma amostra de *Penicillium notatum*, fez cultura e depois aplicou o mofo aos olhos infectados de quatro bebês e de um adulto, evitando que perdes-

sem a visão. Entusiasmado, Paine informou dos resultados a Florey, naquela época professor de patologia da Universidade de Sheffield. Florey também foi incapaz de conceber que um medicamento pudesse curar uma infecção bacteriana sistêmica (Friedman e Friedland, 2006:215).

Como Fleming, Florey tinha outros interesses científicos e a penicilina foi um parêntesis em sua carreira científica, lembrou Henry Harris, sucessor de Florey como Professor de Patologia em Oxford, em 28 de setembro de 1998, na conferência comemorativa do centenário de Florey. Sua contribuição ao estudo dos antibióticos tinha se encerrado por volta de 1946, quando ele e seus colegas tinham terminado de escrever o tratado em dois volumes sobre esse tema. Os antibióticos ocuparam Florey por sete ou oito anos de uma trajetória ativa de trabalho de quase 40 anos (Harris, 1998; Harris, 1999), enquanto os Nunes trabalharam intensamente durante cerca de seis décadas no desenvolvimento do P-Mapa.

O papel de Florey no desenvolvimento da penicilina assemelha-se ao de Iseu Nunes. Ambos encontraram pessoas talentosas e dispostas a trabalhar na penicilina e no SB-73, administraram grupos de pesquisa e buscaram alianças com empresas e órgãos do governo. Diferentemente de Nunes, Florey, favorecido pelo interesse do governo dos Estados Unidos, que buscava novos medicamentos para reduzir as perdas humanas na Segunda Guerra, conseguiu mobilizar os atores que permitiram a produção da penicilina em quantidade suficiente para salvar a vida de combatentes feridos nas frentes de batalhas.

Como Professor de Patologia na Escola de Patologia Sir William Dunn na Universidade de Oxford (Figura 7.3) desde 1935, Florey convidou o bioquímico Ernst Chain, um refugiado judeu da Alemanha nazista, para trabalhar com ele introduzindo a bioquímica nos estudos sobre patologia. Depois de discutirem sobre o futuro programa de pesquisa da seção de bioquímica, Chain começou a estudar o modo de ação da lisozima, substância antibacteriana encontrada nas lágrimas, em secreções nasais e na clara de ovo, que tinha sido identificada por Fleming.

Chain ficou impressionado com a descrição de Fleming e fez um levantamento de outros agentes antibacterianos. “Tropecei, mais ou menos acidentalmente, no fenômeno bem conhecido do antagonismo microbiano, descrito primeiramente de modo bastante lúcido por Pasteur & Joubert (1877)”, escreveu Chain (1971)⁵³. Para ele não era de todo surpreendente que Pasteur, o primeiro cientista a crescer bactéria em cultura, tenha sido o primeiro a descobrir o antagonismo bacteriano,

⁵³ O estudo a que Chains se refere é Pasteur L, Joubert Jf. *C r Acad Sci Paris* 1877; 85: 101.

porque é praticamente impossível pesquisar cultivar bactérias sem encontrar contaminantes com propriedades antagonísticas.



Figura 7.3 – Fachada da Escola de Patologia Sir William Dunn na Universidade de Oxford (Carlos Fioravanti, 2007)

Em 1938 Chain coletou cerca de 200 referências bibliográficas sobre inibição de crescimento causado pela ação de bactérias, fungos e leveduras um sobre o outro. O trabalho de Fleming publicado em 1929 emergiu nessa busca como um dos mais bem descritos fenômenos de antagonismo bacteriano. Chain se interessou imediatamente pela possibilidade de estudar a bioquímica e as propriedades biológicas de substâncias antimicrobianas produzidas por microrganismos. Diferentemente de sir Wright, Florey incentivava pesquisas básicas (Friedman e Friedland, 2006: 218).

Chain animou-se ainda mais quando conheceu M. L. Campbell-Renton, ex-assistente de George Dreyer, professor e presidente da Escola de Patologia Sir William Dunn. Justamente naquele dia ela levava um frasco com o mofo de Fleming que ela cultivava desde 1929, a pedido de Dreyer, que antes de morrer, alguns anos antes, havia pedido para ela cultivar o fungo, que ainda poderia ser útil, a despeito de alguns experimentos com vírus que ele havia feito sem sucesso. “Chain ficou

surpreso e contente ao descobrir que ela possuía aquilo, porque até então não fazia ideia de que houvesse qualquer amostra de *Penicillium* em Oxford, e muito menos de que aquela amostra fora obtida do mofo do próprio Fleming”, descrevem Friedman e Friedland (2006:218).

Foi Florey quem sugeriu a Chain que estudasse lisozima, que levou à penicilina, mas foi Chain quem abriu os olhos de Florey para a penicilina. Chain e Florey estavam atraídos pelo mesmo objeto de estudo, mas com motivações diferentes: Chain estava intrigado com a suposta instabilidade da penicilina enquanto Florey parecia mais interessado no fato de a penicilina ser a única substância considerada ativa contra estafilococos, uma fonte de sérias infecções purulentas em homens. Para produzir uma preparação da penicilina que pudesse ser usada mais facilmente, Florey convidou o bioquímico Norman Heatley para integrar o grupo (Harris, 1998).

Começava o primeiro desenvolvimento coletivo de um fármaco. Chain purificou a penicilina, que, com alguns cuidados, mostrou-se estável e 20 vezes mais potente que a mais potente sulfa, até então o único composto, de origem química, usado contra microorganismos. Depois ele verificou que mesmo uma dose gigantesca de penicilina administrada em camundongos não produzia efeitos colaterais.

Chain sabia o suficiente da penicilina para saber que estava a ponto de fazer uma das mais abrangentes descobertas da história da medicina ocidental. Contou a Florey o que fizera. Florey ficou assombrado, parecia bom demais para ser verdade. Florey repetiu pessoalmente o experimento de Chain, para ter certeza de que não havia erro (Friedman e Friedland, 2006:220).

Chain e Florey verificaram que a penicilina se infiltrava nos fluídos de todo o corpo e concluíram que haviam produzido “a substância mais poderosa até então conhecida, que talvez pudesse ser injetada com segurança em seres humanos”, mas ainda tinham de demonstrar essa possibilidade.

A animação em Oxford foi intensa – tão intensa, de fato, que Florey fez uma coisa nunca vista na Grã-Bretanha: começou a pesquisa num sábado. Para o padrão britânico, a equipe de Oxford não estava simplesmente animada; estava quase desvairada (Friedman e Friedland, 2006: 220).

Florey tinha grande capacidade de liderança, um ágil senso de humor, era profundamente dedicado às tarefas com que se comprometia, contava com uma boa equipe e valorizava o trabalho em equipe (Figura 7.4).



Figura 7.4 – Florey (direita) e seu assistente Jim Kent, injetando penicilina em um camundongo (Universidade de Oxford)

Assinado por todo o grupo, em ordem alfabética de sobrenome, o primeiro artigo científico sobre os efeitos terapêuticos da penicilina em infecções bacterianas em camundongos saiu em 1940 na revista *The Lancet* e completava a translação do trabalho laboratorial de Fleming, apresentado 11 anos antes, para o mundo médico (Figura 7.5); os títulos dos artigos por si já evidenciam a transformação e complementação dos enfoques: *On the Antibacterial Action of Cultures of a Penicillium, with Special Reference to Their Use in the Isolation of B. influenzae* (Fleming, 1929) e *Penicillin as a Chemotherapeutic Agent* (Chain, 1940). Enquanto Florey e Chain exploravam as proprie-

dades biológicas da penicilina, Heatley descobria como extrair a penicilina, o princípio ativo, do caldo (meio de cultura) em que era o fungo era cultivado e desenvolvia técnicas para produzir penicilina o suficiente para iniciar os testes em seres humanos. Os estudos clínicos confirmaram o valor terapêutico da penicilina (Chain, 1940).

ON THE ANTIBACTERIAL ACTION OF CULTURES OF A
PENICILLIUM, WITH SPECIAL REFERENCE TO THEIR
USE IN THE ISOLATION OF *B. INFLUENZÆ*.

ALEXANDER FLEMING, F.R.C.S.

From the Laboratories of the Inoculation Department, St. Mary's Hospital, London.

Received for publication May 10th, 1929.

WHILE working with staphylococcus variants a number of culture-plates were set aside on the laboratory bench and examined from time to time. In the examinations these plates were necessarily exposed to the air and they became contaminated with various micro-organisms. It was noticed that around a large colony of a contaminating mould the staphylococcus colonies became transparent and were obviously undergoing lysis (see Fig. 1).

Subcultures of this mould were made and experiments conducted with a view to ascertaining something of the properties of the bacteriolytic substance which had evidently been formed in the mould culture and which had diffused into the surrounding medium. It was found that broth in which the mould had been grown at room temperature for one or two weeks had acquired marked inhibitory, bactericidal and bacteriolytic properties to many of the more common pathogenic bacteria.

CHARACTERS OF THE MOULD.

The colony appears as a white fluffy mass which rapidly increases in size and after a few days sporulates, the centre becoming dark green and later in old cultures darkens to almost black. In four or five days a bright yellow colour is produced which diffuses into the medium. In certain conditions a reddish colour can be observed in the growth.

In broth the mould grows on the surface as a white fluffy growth changing in a few days to a dark green felted mass. The broth becomes bright yellow and this yellow pigment is not extracted by CHCl_3 . The reaction of the broth becomes markedly alkaline, the pH varying from 8.5 to 9. Acid is produced in three or four days in glucose and saccharose broth. There is no acid production in 7 days in lactose, mannite or dulcitol broth.

Growth is slow at 37°C. and is most rapid about 20°C. No growth is observed under anaerobic conditions.

In its morphology this organism is a penicillium and in all its characters it most closely resembles *P. rubrum*. Biourge (1923) states that he has never found *P. rubrum* in nature and that it is an "animal de laboratoire." This penicillium is not uncommon in the air of the laboratory.

PENICILLIN AS A CHEMOTHERAPEUTIC
AGENT

BY

E. CHAIN, PH.D. CAMB.

H. W. FLOREY,
M.B. ADELAIDE,

A. D. GARDNER,
D.M. OXFORD, F.R.C.S.

M. A. JENNINGS,
B.M. OXFORD,

J. ORR-EWING,
B.M. OXFORD,

A. G. SANDERS,
M.B. LOND.

N. G. HEATLEY, PH.D. CAMB.

(From the Sir William Dunn School of Pathology, Oxford)

IN recent years interest in chemotherapeutic effects has been almost exclusively focused on the sulphonamides and their derivatives. There are, however, other possibilities, notably those connected with naturally occurring substances. It has been known for a long time that a number of bacteria and moulds inhibit the growth of pathogenic micro-organisms. Little, however, has been done to purify or to determine the properties of any of these substances. The antibacterial substances produced by *Pseudomonas pyocyanea* have been investigated in some detail, but without the isolation of any purified product of therapeutic value.

Recently, Dubos and collaborators (1939, 1940) have published interesting studies on the acquired bacterial antagonism of a soil bacterium which have led to the isolation from its culture medium of bactericidal substances active against a number of gram-positive micro-organisms.¹ Pneumococcal infections in mice were successfully treated with one of these substances, which, however, proved to be highly toxic to mice (Hotchkiss and Dubos 1940) and dogs (McLeod et al. 1940).

Following the work on lysozyme in this laboratory it occurred to two of us (E. C. and H. W. F.) that it would be profitable to conduct a systematic investigation of the chemical and biological properties of the antibacterial

1. See *Lancet*, 1940, 1, 1172.

Figura 7.5 – Primeiras páginas dos artigos sobre a penicilina assinados por Fleming na *British Journal of Experimental Pathology* em 1929 e por Chain et al. na *Lancet* em 1940

Florey tinha uma boa equipe e boas instalações, mas nenhum apoio do governo britânico além dos recursos habituais para financiar as pesquisas de seu laboratório em Oxford; todo seu trabalho foi em pequena escala, tanto no laboratório quanto nos estudos clínicos. Ele e sua equipe adaptaram equipamentos para o fungo fermentar e criaram o Departamento de Produção na Escola de Patologia, conduzido por um grupo de assistentes que ganharam o nome de *garotas da penicilina* (Figura 7.6). A produção, porém, ainda era aquém do necessário para suprir os testes: o primeiro teste em seres humanos foi em um paciente com câncer terminal que apresentou arrepios e febre alta depois de receber a medicação por via intravenosa, indicando que a substância continha impurezas, logo

removidas. Florey sabia que, se os testes seguintes confirmassem os benefícios da penicilina, ele teria que ampliar a produção rapidamente, para salvar o maior número possível de vidas (Friedman e Friedland, 2006:222).



Figura 7.6 – As garotas da penicilina cuidando da fermentação do *Penicillium* na Escola de Patologia Sir William Dunn em Oxford (Universidade de Oxford)

Florey e Iseu Nunes, como líderes de seus grupos, transformaram duas substâncias promissoras, a penicilina e o P-Mapa, em compostos estáveis, química e biologicamente bem caracterizados. Ambos se mostraram flexíveis e criativos, viram o mundo além das paredes do laboratório e encararam públicos diferentes traduzindo problemas científicos em busca de aliados.

Por meio de uma ONG, os pesquisadores brasileiros trabalharam com um enfoque de pesquisa integrada, reunindo ciência básica e aplicada, e patentearam a molécula promissora. Florey integrou a pesquisa básica e aplicada da penicilina, mas não a patenteou, apesar da insistência de Chain, e mais tarde o Reino Unido teve de comprar de volta dos Estados Unidos a tecnologia de produção industrial da penicilina. Florey foi severamente criticado por Chain e por outras pessoas por

não defender a patente britânica da penicilina, mas ele teve pouca escolha, uma vez que a prioridade do Reino Unido eram os assuntos relacionados diretamente com a Segunda Guerra Mundial. As patentes não tinham sido solicitadas porque então patentear era uma atitude contrária aos princípios da ética médica; além disso, era duvidoso se muita proteção comercial poderia realmente ser obtida por qualquer patente aplicável ao processo de produção da penicilina como os de então. Depois dessa experiência com a penicilina, o governo criou uma instituição, o National Research Development Corporation, para administrar a exploração comercial das descobertas e inventos da ciência acadêmica em geral (Macfarlane, 1980: 370).

Os líderes dos dois grupos não foram capazes de atrair as empresas farmacêuticas instaladas em seus países para levar adiante a produção em larga escala dos compostos em que trabalhavam, mostrando assim como a universidade e a indústria podem algumas vezes ser mundos diferentes e desconectados. Macfarlane apresenta um argumento que poderia ser usado tanto para a penicilina quanto para o P-Mapa: os resultados dos testes clínicos até então obtidos eram promissores, mas não conclusivos. Harris (1998) acentua o então conservadorismo característico das empresas farmacêuticas britânicas. Ampliar a produção da penicilina seria muito caro e arriscado, já que a prioridade era sobreviver à guerra. Ninguém poderia imaginar o valor estratégico que a penicilina teria alguns anos depois (Macfarlane, 1980: 334-5). O P-Mapa pode ter parecido lucrativo, mas as empresas farmacêuticas brasileiras preferiram adotar um enfoque conservador, sem correr riscos desnecessários, como as empresas britânicas durante a Segunda Guerra Mundial.

Florey sabia que todo o conhecimento pode se perder quando falta uma conexão. Não obteve o apoio que desejava, mas não desistiu. Em 1941, um ano depois de o grupo de Oxford ter anunciado a penicilina como antibiótico, ele recebeu um apoio financeiro da Rockefeller Foundation, que tinha recentemente se instalado em Londres, e foi aos Estados Unidos com o propósito de iniciar a produção da penicilina em escala industrial; até 1942 nenhuma empresa britânica havia mostrado interesse em trabalhar efetivamente com a penicilina. A equipe do P-Mapa também teve de unir forças com os Estados Unidos para concluir a pesquisa, em vista da impossibilidade de acordos com empresas nacionais.

O governo dos Estados Unidos recebeu bem o composto que poderia ser usado para tratar as infecções dos soldados feridos na guerra na Europa. E mobilizou as empresas farmacêuticas, que começaram a trabalhar na produção em massa da penicilina usando os métodos de Heatley. Em 1941 a produção comercial da penicilina progredia rapidamente nos Estados Unidos, enquanto no

Reino Unido seguia com dificuldade: nos EUA, 25 empresas, entre elas as maiores fabricantes de medicamentos, estavam conectadas em uma rede coordenada pelo War Production Board, enquanto o consórcio das empresas farmacêuticas britânicas, o Therapeutic Research Corporation (TRC), tinha se negado a ser uma fusão ou cartel de fabricantes e teve dificuldade para reunir as empresas e para estabelecer estratégias de ação comuns. As metas eram diferentes: as empresas norte-americanas, principalmente a Peoria e a Pfizer, queriam produzir um medicamento para consumo de massa e recuperar o capital investido; o TRC queria apenas produzir penicilina para abastecer as Forças Armadas durante a guerra (Libenau, 1987).

Os bons resultados obtidos durante os primeiros testes em soldados feridos nos campos de batalha em 1943 levaram as autoridades do governo dos Estados Unidos a dar prioridade à produção da penicilina. Assim, havia o bastante para a campanha da Normandia um ano mais tarde (Macfarlane, 1980: 368). Harrison (2004) diz que a penicilina exerceu um papel vital na vitória dos Aliados, mas esse sucesso não resultou só da inovação científica, mas também da organização e, como os casos de transfusão de sangue e de prevenção de doenças mostram claramente, da visão lúcida dos comandantes britânicos.

A guerra acelerou a transformação do extrato de penicilina, descoberto 14 anos antes, em um dos medicamentos mais usados no mundo, que salvou milhões de vidas desde que foi usado pela primeira vez, em 1941. Fleming, Florey e Chain dividiram o Prêmio Nobel de Medicina de 1945 (há um limite de três para esse prêmio). Heatley recebeu o título de doutor honorário em Medicina pela Universidade de Oxford em 1990; foi a primeira vez que alguém recebeu esse título.

Hoje Florey não teria necessariamente de ir aos Estados Unidos para completar o desenvolvimento da penicilina. Se quisesse, poderia abrir uma empresa de biotecnologia, pedir uma patente e ganhar muito dinheiro recebendo *royalties* de multinacionais, que produziriam a penicilina e a venderiam para todo o mundo. Diferentemente de sua época, o atual modelo britânico de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos é razoavelmente integrado, conectando universidades e empresas com fundações e órgãos de governo atuando como instituições de financiamento e apoio à pesquisa (Fioravanti, 2007; Fioravanti, 2008d). No atual ambiente regulatório, porém, a penicilina não seria aprovada, por causa dos 3% ou mais de risco de reações alérgicas; nos anos 1940, praticamente não havia regulação para registro de medicamentos.

Conclusões

Este relato expôs a diversidade de atores humanos e não-humanos – fungos, médicos, veterinários, camundongos, galinhas, cães, pacientes, pesquisadores acadêmicos, advogados, organizações não-governamentais, empresários, diretores de agências de financiamento, assessores *ad hoc*, ministros, assessores de ministérios, jornalistas, vírus, bactérias e computadores – que se encontraram, se desconstruíram, se conectaram (ou não) e se moveram em redes ora mais restritas, ora mais amplas, ao longo da construção social de um medicamento.

Tanto quanto a heterogeneidade, as transformações foram muitas – de protagonistas, nomes e arranjos organizacionais. Uma pesquisa que começou sob os desejos de um médico prosseguiu sob a liderança de um químico e depois de um administrador de empresas e advogado especializado em desenvolvimento de medicamentos, cada um agregando competências específicas necessárias para superar obstáculos e imprevistos. O nome do composto passou de Penicilon para SB-73 e depois para P-Mapa – e sua definição, de antibiótico para imunomodulador e mais recentemente para modificador de resposta biológica – à medida que a visão dos especialistas sobre suas propriedades terapêuticas amadurecia. As substituições de protagonistas e conceitos permitiram a continuidade do trabalho.

As mudanças nas estratégias organizacionais são igualmente notáveis. Inicialmente, um pesquisador não-acadêmico preferiu trabalhar em silêncio em seu laboratório particular, com escassas colaborações. Tinha ampla autonomia, fez um composto que se mostrou eficaz em testes preliminares em animais e em seres humanos, mas não conseguiu ir além porque seu estilo de trabalho havia divergido bastante das regras coletivas de produção de conhecimento científico. O isolamento o impediu de avançar.

Estratégias que valorizaram as interações com outros especialistas e instituições permitiram a retomada e a expansão da pesquisa. Pesquisadores acadêmicos, instituições e médicos que seguiram as regras habituais da produção científica avaliaram o composto e lhe deram credibilidade científica e visibilidade. Uma primeira organização não-governamental, o Cedecab, mostrou-se eficaz para reunir pessoas, instituições e empresas interessadas em desenvolver um medicamento no Brasil. Na terceira e atual fase do percurso do composto, outra organização não-governamental, Farmabrasilis, ampliou as colaborações com grupos de pesquisa acadêmica e médica no Brasil e em outros países

por meio de uma proposta de uso amplo do medicamento, que incluía a possibilidade de licenciamento sem cobrança de *royalties*, resultado da flexibilidade no uso das patentes sobre o composto (a patente liga-desliga).

As duas ONGs adotaram um estilo de trabalho baseado em forças-tarefa, com grupos temporários focados em tarefas específicas e integradas. Essa estratégia ajudou a vencer as resistências e as tensões entre produtores formais e informais de ciência que marcam esta narrativa. Ajudou também a otimizar o uso de recursos humanos, materiais e financeiros limitados.

De modo mais amplo, a flexibilidade e a readequação dos arranjos organizacionais, tanto quanto a estratégia da força-tarefa, podem facilitar a formação de grupos de trabalho e a implantação de políticas públicas de desenvolvimento científico e tecnológico, em especial na área de fármacos. O percurso do desenvolvimento do P-Mapa, ao expressar a criatividade de quem em princípio não deveria produzir ciência, sugere que os grupos formais de pesquisa e as instituições oficiais de apoio à ciência poderiam examinar com mais atenção as possíveis contribuições de produtores não acadêmicos de conhecimento científico e tecnológico e as situações ou objetos de estudo que saiam do habitual. O esforço poderia ser recompensador.

Os impasses, desvios e avanços do desenvolvimento do P-Mapa indicam que o desafio de criar medicamentos, além de dinheiro, necessita de integração, organização e planejamento conjunto dos líderes de centros de pesquisa, empresas e órgãos de governo em torno de objetivos claros e comuns. Sem conexões e sem mediadores que complementem as competências e busquem alternativas às portas que se fecham, o conhecimento dificilmente vence as paredes dos laboratórios e tende a tornar-se oportunidade perdida.

Os fracassos e êxitos em estabelecer alianças ao longo da trajetória do P-Mapa sugerem que associações e translações avançam quando os interesses se articulam e quando mediadores se encontram e se dispõem a trabalhar juntos em torno de objetivos comuns, que atendam também a seus interesses específicos. Nesses momentos o conhecimento e os resultados que um ator ou grupo de atores oferece é o que outro ator ou grupo precisa para continuar existindo ou para avançar em seus propósitos. O trabalho pode trocar de mãos, mas preserva a mesma direção e propósitos. Iseu Nunes ofereceu o que Nelson Duran procurava para levar adiante sua visão pessoal de universidade como instituição conectada a outros propósitos e grupos além dos acadêmicos. Depois os dois ofereceram o que Silvia Bellucci desejava para manter o Centro Corsini na vanguarda da pesquisa médica em AIDS naquele momento. O IQC e o Cedecab tinham interesses comuns – produzir, testar,

aprovar e distribuir o SB-73 – além de suas prioridades específicas de lucratividade e produção de conhecimento científico. A cisão do grupo, que se seguiu, indica que as associações só amadurecem quando os grupos estão coesos em termos de estratégias de ação e crenças sobre as possibilidades de produção e uso do conhecimento.

A colaboração entre a Farmabrilis e os NIH representa um encontro entre instituições abertas, regidas pelo mesmo estilo de força-tarefa e interessadas em resultados, tacitamente adeptas do Modo 2, e a possibilidade de conciliar interesses científicos, econômicos e sociais, como no modelo de Modo 3 de produção de conhecimento. Conquistada com base em esmerada argumentação, resultados de pesquisas e propostas de ação, a aliança com o NIAID ampliou o valor terapêutico e a perspectiva de uso do composto em seres humanos, além de alimentar a um só tempo a possibilidade de ganhos científicos, sociais, econômicos e políticos, atendendo a interesses recíprocos. O grupo de cientistas brasileiros, até então com dificuldade para se encaixar com outros grupos e estruturas organizacionais do Brasil, encontrou interlocutores com quem pode argumentar e dialogar. Latour observa:

...nenhum gigante é forte o bastante para não ser facilmente batido em seu sono por um anão; nenhuma coalizão é sólida o bastante para não ser superada por uma coalizão ainda maior (Latour, 2005: 66).

O percurso da pesquisa e desenvolvimento do P-Mapa expõe o valor e os limites de cientistas não-acadêmicos, as possibilidades de associações de pessoas e instituições da sociedade civil (Dr. Nunes e os veterinários; o Cedecab, os grupos das universidades e o Centro Corsini; a Farmabrilis e o NIAID), a dispersão de competências e o potencial de colaboração (e de conflitos) entre grupos de atores não-acadêmicos e acadêmicos. Uma vez conectados por meio de planos unificadores como os que nortearam o P-Mapa, especialistas de dentro e fora dos espaços tradicionais de produção de conhecimento perseguiram a possibilidades de ganhos múltiplos, incluindo a produção de *papers*.

Dessa narrativa – marcada pela persistência dos Nunes em seguir adiante – emerge o potencial de colaboração com – e entre – grupos acadêmicos engajados em um desafio ambicioso (produzir pela primeira vez um medicamento no Brasil e levá-lo a uso amplo pela população) e movidos por uma solidariedade hoje aparentemente rara. É difícil imaginar que o empenho dos Nunes e dos cientistas e médicos de Campinas para testar o SB-73 contra AIDS no final dos anos 80 teria hoje

espaço livre para avançar nas universidades paulistas. “Apática, sem maravilhamento, a universidade pós-moderna se esqueceu de sua dívida simbólica com as gerações passadas”, observou a filósofa da USP Olgária Matos (2009).

Uma ciência mais brasileira

A trajetória do P-Mapa é tortuosa como a das bolas conduzidas por Garrincha. Marcada por interrupções e reinícios, surpreende e emociona enquanto corre por caminhos inesperados, de resultados imprevisíveis. Seu percurso e os atores que tem mobilizado põem em campo um estilo mais brasileiro de fazer ciência. Em 1971 o cineasta italiano Pier Paolo Pasolini comentou que o futebol poderia ser jogado em prosa ou poesia: prosa era como um discurso linear, defensivo, com passes e mais passes que culminam no chute a gol; os brasileiros, atacantes e dribladores notáveis, jogavam o futebol-poesia, formavam times entusiasmados e criavam caminhos imprevisíveis rumo ao gol (Safatle e Derivi, 2008). Talvez os cientistas tenham algo a aprender com os jogadores de futebol (ou ao menos com os antigos) e possam construir uma ciência mais coletiva, vibrante, ousada – mais brasileira, sem perder o rigor indispensável à atividade científica.

Uma ciência mais brasileira valoriza o prazer e o direito (não a obrigação) de jogar, a interação entre pessoas e o próprio jogo, traduzido na perspectiva de benefícios de muitos tipos para muitos grupos de atores, até mesmo para os que não participaram diretamente, cada um incorporando os desejos do outro. Não implica apenas produção de conhecimento ou de bens materiais, mas também seu compartilhamento. E, como todo jogo, tem começo, meio e fim. No momento oportuno, a busca de abordagens mais autênticas de produção de conhecimento científico poderia nos fazer questionar o que nos fez importar modelos de produção de ciência do mesmo modo que, no caminho inverso, os estrangeiros tentam copiar o futebol brasileiro.

Uma ciência mais brasileira implica o fim do predomínio do Modo 1 de Produção de Conhecimento – disciplinar, especializado, teórico, centrado na universidade – e a valorização do Modo 2 – multidisciplinar, heterogêneo, orientado por problemas, com espaços diversificados – ou do Modo 3 – que integra interesses intelectuais, econômicos e sociais desde o início. Evidentemente a passagem não seria simples nem indolor, porque implica: mais atenção a problemas locais brasileiros, não só os estritamente acadêmicos; a diversificação de fontes de financiamentos à pesquisa científica e tecnológica; a ampliação das propostas de trabalho e dos resultados obtidos para além da revisão por pares os grupos de avaliação de qualidade; a ampliação de objetivos do trabalho ci-

entífico e das instituições que o abrigam; o incentivo a colaborações com grupos e organizações de pesquisa supranacionais (Gibbons *et al.*, 2000:156-66).

Para encerrar, um testemunho pessoal: meu olhar e minha visão de mundo se ampliaram ao longo desta pesquisa. Conheci Dr. Nunes em Birigui em 1992. Meses antes, em um escritório de advocacia de um prédio atrás do Teatro Municipal, no centro da cidade de São Paulo, seu filho Iseu Nunes havia me contado o que haviam feito, mostrou-me os resultados preliminares no tratamento de pessoas com HIV/AIDS e depois pediu: “Por favor, prove que estamos errados. Assim você vai nos libertar”. Dezoito anos depois, receio não ter conseguido nem uma coisa nem outra. Hoje desconfio que cientistas como eles não queiram se livrar de verdade do que lhes parece importante, ainda que seja difícil seguir adiante. Por sorte ninguém mais me pediu nada parecido.

Nesses anos, acompanhei as conquistas e as dificuldades da equipe do P-Mapa e, em paralelo, a produção científica acadêmica, como parte de meu trabalho como jornalista. Vi a ciência em ação, constatei o rigor dos mecanismos formais de legitimação científica, conheci muitos pesquisadores (alguns cientistas) e jornalistas e observei como normalmente se recusavam a examinar o que saía do comum. Besouros não deveriam voar, de acordo as leis da aerodinâmica, em razão da proporção entre seu peso, o tamanho da asa e o comprimento do corpo, mas voam.

Anexo Metodológico

Esta tese começou a nascer em 1991 em uma sala de entrevistas em um dos escritórios da Rhodia na cidade de São Paulo. Quando todos se preparavam para sair, Lineu Calderazzo Filho, professor da Unifesp, contou-me de um grupo de Campinas que, segundo ele, “estava usando musgo contra AIDS”, na época ainda um sério problema de saúde no Brasil. Dias depois ele me passou os primeiros artigos e resumos de trabalhos apresentados em congressos sobre o ainda chamado SB-73. Intrigado, comecei a investigar, cumprindo meu papel de repórter de ciência e tecnologia do jornal *Gazeta Mercantil*. A primeira coisa que descobri é que o jornal já havia mobilizado a sucursal de Campinas para cuidar da matéria, que, por fim, não saiu.

Não desisti. A então nascente revista *Globo Ciência* aceitou minha proposta de uma matéria jornalística sobre o SB-73, entrevistei Nelson Duran em seu antigo laboratório no Instituto de Química da Unicamp, conversei rapidamente com Dr. Nunes por telefone e, com a inesquecível consultoria de minha esposa, que tinha estudado Biologia, fiz o texto que saiu em agosto de 1991, na primeira edição da revista *Globo Ciência*, atualmente *Galileu*. Hora de confessar: Euclides Ribeiro, que assina a reportagem, era eu! Criado pelo jornalista que editou e também assinou o texto, o pseudônimo era conveniente porque os editores da hoje extinta *Gazeta Mercantil* não gostavam que os jornalistas escrevessem para outros lugares.

Em 1992, conheci pessoalmente Iseu Nunes, Dr. Nunes, Alba Brito e Silvia Bellucci, todos muito entusiasmados com os resultados da pesquisa em andamento, e os espaços em que trabalhavam – o laboratório de Dr. Nunes em Birigui, a sala do Cedecab em Araçatuba e o Centro Corsini em Campinas – para fazer outra reportagem sobre os avanços da pesquisa sobre o SB-73. A reportagem da *Globo Ciência* saiu, sob o pretensioso título *AIDS – Sob controle*, mas não consegui me aquietar, talvez por suspeitar que as coisas não seriam assim tão simples para um grupo com uma história tão própria; nessa época eu já havia começado a colecionar as notícias sobre o SB-73 e sobre desenvolvimento de novos remédios contra AIDS.

Durante dois dias, em abril de 1993, entrevistei Dr. Nunes, para conhecer melhor o que ele havia feito, pensado e sentido, nem de longe imaginando que as transcrições das sete fitas seriam importantes muitos anos depois como base de um dos capítulos desta tese. Nessa viagem vi pela primeira vez, ainda em um fermentador de fibra de vidro, os fungos crescendo no caldo de cultura do qual saíria o P-Mapa. Depois o grupo de pesquisadores se dispersou e me distanciei por alguns

anos. Em 2001, Iseu Nunes mudou-se para Campinas e retomou a pesquisa; nessa época eu ligava para ele umas poucas vezes por ano para saber das novidades.

A partir de 2006, como meu projeto de pesquisa no curso de pós-graduação na Unicamp centrava-se na história do P-Mapa, retomei com mais intensidade as conversas com Iseu Nunes e com Nelson Duran, agora instalado em um laboratório mais espaçoso no Instituto de Química da Unicamp; ambos sempre foram muito cordiais e prestativos, além de pacientes com minha limitação de conhecimentos científicos mais aprofundados. Em 2007, examinei o percurso do P-Mapa literalmente à distância, de Oxford, como bolsista do Reuters Institute for the Study of Journalism. Conversei com pesquisadores e empresários ligados à pesquisa de medicamentos na Inglaterra, visitei em Londres e em Oxford os espaços iniciais da penicilina, sobre a qual também estudei muito, e voltei convencido de qual algo realmente original estava correndo no Brasil. Os artigos científicos e reportagens que lia ou escrevia sobre outras moléculas promissoras me deixavam ainda mais motivado para examinar as estratégias por meio das quais a turma do P-Mapa conseguia sobreviver e avançar.

Em 2008 e 2009, em busca de mais informações para esta tese, visitei o Arquivo Público do Estado de São Paulo, reencontrei Alba Brito e Silva Bellucci em seus novos espaços de trabalho e conversei com dois empresários que haviam conhecido o P-Mapa. Por meio de entrevistas abertas, sem um roteiro específico, pedia para que contassem como haviam participado da pesquisa sobre o P-Mapa e como então a viam. Com os depoimentos e as leituras, aos poucos reconstituí as conexões que permitiram a retomada e os avanços da pesquisa de registros impressos tão escassos. Duas entrevistas recentes, em novembro de 2009, em um dos em Bethesda, nos Estados Unidos, ajudaram-me muito, também indiretamente, como na temporada de estudos na Inglaterra, a avaliar com mais profundidade a produção de ciência no Brasil, seja a realizada em centros tradicionais de pesquisa, à qual dedico a maior parte de meu tempo de trabalho como jornalista, seja a realizada por caminhos diferentes, como os da pesquisa retratada neste trabalho.

Entrevistados

(por ordem de sobrenome, com os títulos acadêmicos ou profissionais):

Dante Alário Jr., diretor geral da Biolab Sanus Farmacêutica

Dra. Sílvia Bellucci, diretora do Centro Corsini

Profa. Alba Brito, professora e pesquisadora da Unicamp

Prof. Lineu Calderazzo Filho, professor e pesquisador da Unifesp
Jorge Luiz Coelho, diretor industrial da Medley
Raquel Coelho, coordenadora geral do programa de pesquisa em saúde do CNPq
Prof. Nelson Duran, professor e pesquisador da Unicamp e diretor científico da Farmabrazilis
Dr. Anthony Hayward, diretor da divisão para recursos de pesquisa clínica do NCRR
Profa. Adriana Melo, professora e pesquisadora da UniPinhal
Prof. Fávio Fava de Moraes, diretor geral da Faculdade de Medicina da USP
Dr. Iseu da Silva Nunes, diretor geral da Farmabrazilis
Dr. Odilon da Silva Nunes, médico
Prof. Gilberto Schwartzmann, professor e pesquisador da UFRGS
Prof. Ennio Peres da Silva, professor e pesquisador da Unicamp
Dr. Heng XIE, supervisor médico do NCRR
Dr. Luiz Zerbini, pesquisador do ICGEB

Instituições visitadas:

Cedecab, Araçatuba, SP
Centro Corsini, Campinas, SP
Farmabrazilis, Campinas, SP
Laboratório de Dr. Nunes, Birigui, SP
Museu Fleming, Londres
NCRR/NIH, Bethesda, Estados Unidos
Unicamp (Instituto de Química, Instituto de Biologia e Instituto de Física), Campinas, SP
Unifesp, São Paulo, SP
Universidade de Oxford, Inglaterra
USP (Faculdade de Medicina), São Paulo, SP

Referências

ENTREVISTAS

- ALARIO Jr., Dante. Diretor geral da Biolab Sanus Farmacêutica Ltda. Entrevista concedida a Carlos Henrique Fioravanti, São Paulo, 15 set. 2009.
- BELLUCCI, Silvia. Diretora do Centro Corsini. Entrevista concedida a Carlos Henrique Fioravanti, Campinas, 12 ago. 2008.
- BRITO, Alba. Professora da Unicamp. Entrevista concedida a Carlos Henrique Fioravanti, Campinas, 4 ago. 2008.
- COELHO, Jorge Luiz. Ex-diretor industrial do IQC e diretor industrial da Medley. Entrevista concedida a Carlos Henrique Fioravanti, por telefone, 3 fev. 2009.
- COELHO, Raquel. Coordenadora geral do programa de pesquisa em saúde do CNPq. Entrevista concedida a Carlos Henrique Fioravanti, por e-mail, 21 dez. 2007.
- DURAN, Nelson. Professor da Unicamp e diretor científico da Farmabrilis. Entrevista concedida a Carlos Henrique Fioravanti, Campinas, jun. 1991, ago. 2006 e ago. 2008.
- HAYWARD, Anthony, diretor da divisão para recursos de pesquisa clínica do Centro Nacional de Recursos para Pesquisa (NCRR). Entrevista concedida a Carlos Henrique Fioravanti, Bethesda, 30 out. 2009.
- MELO, Adriana. Professora da UniPinhal. Entrevista concedida a Carlos Henrique Fioravanti, por telefone, 16 abr. 2009.
- MORAES, Flávio Fava de. Ex-diretor científico da Fapesp e diretor geral da Faculdade de Medicina da USP. Entrevista concedida a Carlos Henrique Fioravanti, São Paulo, 29 jan. 2009.
- NUNES, Iseu da Silva. Diretor geral da Farmabrilis. Entrevista concedida a Carlos Henrique Fioravanti, Campinas, set. 2006, 27 nov. 2007, 6 fev. 2008, 27 mar. 2009.
- NUNES, Odilon da Silva. Médico. Entrevista concedida a Carlos Henrique Fioravanti, Birigui, 9 e 10 abr. 1993.
- SCHWARTSMANN, Gilberto. Professor da UFRGS. Entrevista concedida a Carlos Henrique Fioravanti, por telefone, 27 mai. 2009.
- SILVA, Ennio Peres da. Professor da Unicamp. Entrevista concedida a Carlos Henrique Fioravanti, Campinas, 6 fev. 2009.
- XIE, Heng, supervisor médico do NCRR. Entrevista concedida a Carlos Henrique Fioravanti, Bethesda, 30 out. 2009.
- ZERBINI, Luiz. Pesquisador do ICGEB. Entrevista concedida a Carlos Henrique Fioravanti, por telefone, 27 jan. 2009.

PALESTRAS

- SCHULER, Joshua. Da ideia à invenção: Lições do MIT com os maiores inventores da atualidade. Faculdade de Economia e Administração (FEA) da Universidade de São Paulo (USP), 15 ago. 2008.

SCHULZ, Peter. Mudando o modo de ver o mundo: Indivíduos e *Zeitkontext* ou como o movimento browniano modificou o modo de fazer ciência. Exposição Einstein, São Paulo, 11 out. 2008.

ARTIGOS EM REVISTAS ESPECIALIZADAS, LIVROS, TESES E DISSERTAÇÕES, RELATÓRIOS E RESUMOS EM CONGRESSOS

AKRICH, Madeleine; CALLON, Michel; LATOUR, Bruno. The key to success in innovation Part I: The art of interessement. **International Journal of Innovation Management**, v. 6, n. 2, p. 187-206, 2002a.

AKRICH, Madeleine; CALLON, Michel; LATOUR, Bruno. The key to success in innovation Part II: The art of choosing good spokespersons. **International Journal of Innovation Management**, v. 6, n. 2, p. 207-5, 2002b.

ALIBEK, Ken; LIU, Ge. Biodefense shield and avian influenza. **Emerging Infectious Diseases**, v. 12, n. 5, maio 2006. Disponível em: <www.cdc.gov/ncidod/EID/vol12no05/05-1480.htm>. Acesso em: 22 set. 2008.

ALVARENGA, Herculano. **Tucanos das Américas**. Rio de Janeiro: M. Pontual Edições e Arte, 2004.

BARBAGALLO, Mario; DOMINGUEZ, Ligia; LICATA, Giuseppe; RESNICK, Lawrence. Effects of aging on serum ionized and cytosolic free calcium: relation to hypertension and diabetes. **Hypertension**, v. 34, p. 902-6, 1999.

BARBAGALLO, Mario; RESNICK, Lawrence; DOMINGUEZ, Ligia; LICATA, Giuseppe. Diabetes mellitus, hypertension and ageing: The ionic hypothesis of ageing and cardiovascular-metabolic diseases. **Diabetes & metabolism**, v. 23, p. 281-94, 1997.

BARROS, Henrique Lins de. **Santos-Dumont e a invenção do vôo**. Rio de Janeiro: Jorge Zahar, 2003.

BASALLA, George. The spread of western science. **Science**, v. 156, p. 611-22, 1967.

BHATTACHARYA, Sanjoy. Contribuições multifacetadas: trabalhadores da saúde e a erradicação da varíola na Índia. **Ciência & Saúde Coletiva**. Rio de Janeiro, v. 13, n. 3, p. 955-964, 2008.

BELLANTI, Joseph. **Imunologia, noções básicas**. Rio de Janeiro: Interamericana, 1981.

BELLUCCI, Silvia; ABREU, William; BERTAZZOLI, Rita de Cássia Brandão; TOMITA, Fernando; LOURENÇO, Cláudia; MACHADO, Luísa; SILVA, Odilon. SB-73 immunomodulator: Phase II clinical trial on HIV infection. In: VIII INTERNATIONAL CONFERENCE ON AIDS, 7, 1992, Amsterdã, Holanda. Disponível em: <www.gateway.nlm.nih.gov/MeetingAbstracts/ma?f=102202033.html>. Acesso em: 17 de julho de 2009.

BEN-MENACHEM, Gil; FERGUSON, Steven; BALAKRISHNAN, Krishna. Beyond patents and royalties: The perception and reality of doing business with the NIH. **Nature Biotechnology**, v. 24, n. 1, p. 1-4, 2006.

BIRMINGHAM, Karen. What is translational research? **Nature Medicine**, v. 20, p. 647, 2006.

BOBBIO, Norberto; MATTEUCCI, Nicola; PASQUINO, Gianfranco. Dicionário de política. Brasília : Universidade de Brasília (UnB) : São Paulo : Imprensa Oficial do Estado, 2000.

BONACELLI, Maria Beatriz; SALLES-FILHO, Sergio. The new biotechnology companies and the competitive conditions of markets: Some examples from France and Brazil. **Science, Technology & Society**, v. 3, p. 207-24, 1998.

- BOURDIEU, Pierre. **Os usos sociais da ciência – por uma sociologia clínica do campo científico**. São Paulo: Editora Unesp, 2004b.
- BOURDIEU, Pierre. **Science of science and reflexivity**. Cambridge, England: Polity Press, 2004a.
- BOURDIEU, Pierre. **Sobre a televisão**. Rio de Janeiro: Jorge Zahar, 1997.
- BROMBERG, Natalia. **Atividade antitumoral de metabólitos bacteriano e fúngico**. Campinas, 2005. 195 p. Tese (Doutorado) – Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Unicamp, 2005.
- BROMBERG, Natalia; JUSTO, Giselle Zenker; DURAN, Nelson. Nitric oxide (NO) production by MAPA-stimulated macrophages. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 34, p. 217, 2001a.
- BROMBERG, Natalia; JUSTO, Giselle Zenker; SEABRA, Amedea Barozzi; DURAN, Nelson. Macrophage nitric oxide (NO) stimulation by an immunomodulator: P-MAPA. In: NITRIC OXIDE SYMPOSIUM, 4, 2006, São Francisco, EUA. Anais, São Francisco: 2007, p. 37.
- BROOKE, Nigel; WITOSHYNSKY, Mary (orgs.). **Os 40 Anos da Fundação Ford no Brasil**. São Paulo / Rio de Janeiro: Editora da Universidade de São Paulo / Fundação Ford, 2002.
- BROWN, Kevin. **Penicillin man: Alexander Fleming and the antibiotic revolution**. London, England: Sutton Publishing, 2004.
- BUTLER, Declan. Lost in translation. **Nature**, v. 449, p. 158-9, 2007.
- CALLON, Michel. Some elements of a sociology of translation: Domestication of the scallops and the fishermen of St. Brieuc Bay. In: LAW, John (org.). **Power, action and belief: a new sociology of knowledge?** London, Routledge, 1986, p. 196-223.
- CAPANEMA XAVIER, Eduardo; PARREIRAL, Beatriz; RUIZ, Jerônimo et al. Brazilian genome sequencing projects: State of the Art. **Recent Patents On Dna & Gene Sequences**, v. 2, n. 2, p. 111-32, 2008.
- CASKEY, Thomas. Current model for financing drug development: from concept through approval. In: WIZEMAN, Theresa; ROBINSON, Sally; GIFFIN, Robert. **Breakthrough Business Models: Drug Development for Rare and Neglected Diseases and Individualized Therapies**. Washington, DC: The National Academies Press, 2009, p. 7-11.
- CASSIER, Maurice; CORREA, Marilena. Intellectual property and public health: Copying of HIV/Aids drugs by Brazilian public and private pharmaceutical laboratories. **RECHS – Electronic Journal of Communication, Information & Innovation in Health**, v. 1, n. 1, p. 83-90, 2007.
- CHAIN, Ernest. Thirty years of penicillin therapy. **Proceedings of the Royal Society of London B**, v. 179, p. 293-319, 1971.
- CHAIN, Ernest; FLOREY, Howard; GARDNER, Arthur et al. Penicillin as a chemotherapeutic agent. **Lancet**, v. 1, p. 226-8, 1940.
- CHANGHONG, Shi; HAI, Zhang; LIMEI, Wang et al. Therapeutic efficacy of a tuberculosis DNA vaccine encoding heat shock protein 65 of Mycobacterium tuberculosis and the human interleukin 2 fusion gene. **Tuberculosis**, v. 89, n. 1, p. 54-61, 2009.

- CHEN, Tzung-wen. Vaccine innovations in an age of uncertainty: BCG in France. **Technology in Society**, v. 27, p. 39-53, 2005.
- CLARKE, Adele; MONTINI, Theresa. The many faces of RU486: Tales of situated knowledges and technological contestations. **Science Technology Human Values**, v. 18, n. 1, p. 42-78, 1993.
- COHEN, Jillian Clare. Expanding drug access in Brazil: Lessons for Latin America and Canada. **Canadian Journal of Public Health**, v. 97, p. 115-8, 2006.
- COLLER, Barry; CALIFF, Robert. Traversing the valley of death: A guide to assessing prospects for translational success. **Science Translational Medicine**, v. 1, n. 10, p. 1-5, 2009.
- COLLINS, Harold; EVANS, Robert. The third wave of science studies: Studies of expertise and experience. **Social Studies of Science**, v. 32, n. 2, p. 235-96, 2002.
- COOKE, Robert. **A Guerra contra o câncer – A revolucionária descoberta da angiogênese e as novas perspectivas para a cura do câncer**. Rio de Janeiro, Editora Objetiva, 2001.
- CUNHA, Nair Mattos da. **A chave de Birigui – Nicolau da Silva Nunes, saga de um pioneiro**. Birigui, 1997.
- CZEKSTER, Clarissa; NETO, Brenno; LAPIS, Alexandre et al. Steady-state kinetics of indole-3-glycerol phosphate synthase from *Mycobacterium tuberculosis*. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 486, n. 1, p. 19-26, 2009.
- DE MELO, Adriana; JUSTO, Giselle Zenker; DE SOUZA QUEIROZ, Mary Luci. Stimulation of Myelopoiesis in *Listeria Monocytogenes*-Infected Mice by an Aggregated Polymer Isolated from *Aspergillus oryzae*. **Human & Experimental Toxicology**, v. 20, p. 38-45, 2001.
- DIMASI, Joseph; HANSEN, Ronald; GRABOWSKI, Henry. The price of innovation: New estimates of drug development costs. **Journal of Health Economics**, v. 22, p. 151-85, 2003.
- DOURADO, Inês. Tendências da epidemia de Aids no Brasil após a terapia anti-retroviral. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, p. 9-17, 2006.
- DOYLE, Cathal; PATEL, Preeti. Civil society organisations and global health initiatives: Problems of legitimacy. **Social Science & Medicine**, v. 66, n. 9, p. 1928-38, 2008.
- DUCHARME, Julie; DUDLEY, Adam. Pharmacokinetic issues in drug discovery. In: RANG, Humphrey (ed.). **Drug discovery and development – Technology in transition**. Edinburgh: Churchill Livingstone, Elsevier, 2006, p. 141-61.
- DURAN Marcela; MARCATO, Priscyla; TASIC, Ljubica; DURAN, Nelson. Nanonization on biotechnological product: Nanocrystals and its polymorphisms. In: ENCONTRO DA SBPMAT – SOCIEDADE BRASILEIRA DE PESQUISA DE MATERIAIS, 7, 2008, Guarujá. Anais, Guarujá: 2008b, p. 58.
- DURAN, Marcela; COSTA, Fábio; BROCCHI, Marcelo; LOPES, Stephanie; TASIC, Ljubica; NUNES, Iseu; DURAN, Nelson. An immunomodulator against malaria infection. In: IMMUNORIB2008, 33, 2008a, Ribeirão Preto. Anais, Ribeirão Preto: 2008: não paginado.

- DURAN, Nelson; CAMPOS, Vitoriano; RIVEROS, Raul et al.. Bacterial chemistry-III: Preliminary studies on trypanosomal activities of *Chromobacterium violaceum* products. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 61, p. 31, 1989.
- DURAN, Nelson; HAUN, Marcela; SILVA Luiz Pereira et al.. Comparison of the antiviral activity and toxicity of a protein magnesium ammonium phospholipoleate anhydride polymer with other antiviral drugs. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 23, p. 1303-13, 1990.
- DURAN, Nelson; JUSTO, Giselle Zenker; QUEIROZ, Mary Luci et al.. New perspective on immunomodulatory therapy of tumor induced by an extracellular aggregated polymer isolated from *Aspergillus oryzae*. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 4, p. S49, 1999.
- DURAN, Nelson; MENCK, Carlos. *Chromobacterium violaceum*: A review of pharmacological and industrial perspectives. **Critical Reviews in Microbiology**, v. 27, p. 201-22, 2001.
- DURAN, Nelson; NUNES, Odilon da Silva. Characterization of an Aggregated Polymer from *Penicillium* sp. (PB-7 Strain). **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 23, p. 1289-302, 1990.
- DURAN, Nelson; NUNES, Odilon da Silva; HAUN, Marcela et al. A new aggregated polymer with immunomodulating activities. In: INTERNATIONAL CONGRESS FOR INFECTIOUS DISEASES, 54, 1990, Montreal, Canadá. Anais, Montreal: 1990, não paginado.
- DURAN, Nelson; SOUZA BRITO, Alba; HAUN, Marcela et al.. SB-73: Immunomodulator agent. **Drugs of the Future**, v. 18, p. 327-34, 1993.
- EASDALE, Christine; VOSE, Colin. Clinical development. In: RANG, Humphrey (ed.). **Drug discovery and development – Technology in transition**. Edinburgh: Churchill Livingstone, Elsevier, 2006, p. 255-71.
- EKBOIR, Javier. Innovation systems and technology policy: Zero tillage in Brazil. **Research Policy**, v. 32, p. 573-86, 2003.
- ETZKOWITZ, Henry. Innovation in innovation: The triple helix of university-industry-government relations. **Social Science Information**, v. 42, n. 3, p. 293-337, 2003.
- FERRIS, Timothy. **O despertar da Via Láctea**. Rio de Janeiro: Campus, 1990.
- FIORAVANTI, Carlos. **New Perspectives on Drug Development in Developing Countries: a Case Study of the Brazilian Compound P-MAPA**. Oxford, UK, 2007. 78 p. Working research paper – Reuters Institute for the Study of Journalism, Oxford University, 2007.
- FLEMING, Alexander. On the Antibacterial Action of Cultures of a *Penicillium*, with Special Reference to Their Use in the Isolation of *B. influenzae*. **British Journal of Experimental Pathology**, v. 10, p. 226-236, 1929.
- FORD, Nathan. Patents, access to medicines and the role of non-governmental organizations. **Journal of Generic Medicines**, v. 1, p. 137-45, 2004.
- FREIRE, Letícia de Luna. Seguindo Bruno Latour: Notas para uma antropologia simétrica. **Comum**, v. 11, n. 26, p. 46-65, 2006.
- FRIEDMAN, Meyer; FRIEDLAND, Gerald. **As dez maiores descobertas da medicina**. São Paulo: Companhia de Bolso, 2006.

- GATENBY, Robert. Models of tumor- interaction host as competing populations: implications for tumor biology and treatment. **Journal of Theoretical Biology**, v. 174, n. 4, p. 447-55.
- GATENBY, Robert. The potential role of transformation-induced metabolic changes in tumor-host interaction. **Cancer Research**, v. 55, n. 18, p. 4151-6.
- GAUDI, Bohdan; BENNETT, David; UDALSKI Andrezej et al.. Discovery of a Jupiter/Saturn analog with gravitational microlensing, **Science**, v. 319, p. 927-30, 2008.
- GHIRARDELLO, Nilson. **À beira da linha: formações urbanas da Noroeste Paulista**. São Paulo: Ed. Unesp, 2002.
- GIBBONS, Michael; TROW, Martin; SCOTT, Peter et al.. **The new production of knowledge – The dynamics of science and research in contemporary societies**. London, England: Sage Publications, 2000.
- GOLDSWORTHY, Peter; MCFARLANE, Alexander. Howard Florey, Alexander Fleming and the fairy tale of penicillin. **The Medical Journal of Australia**, v. 176, p. 178-80, 2002.
- GOWEN, Brian. Recombinant Eimeria protozoan protein elicits resistance to acute Phlebovirus infection in mice but not hamsters. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 6, p. 2023-9, 2006.
- GRUBB, Philip. Patent issues in drug development. In: RANG, Humphrey (ed.). **Drug discovery and development – Technology in transition**. Edinburgh: Churchill Livingstone, Elsevier, 2006.
- HAGGLOF, Inger; HOLMGREN, Asa. Regulatory affairs. In: RANG, Humphrey (ed.). **Drug discovery and development – Technology in transition**. Edinburgh: Churchill Livingstone, Elsevier, 2006.
- HARRIS, Henry. Florey and penicillin. **Oxford Magazine**, v. 158, p. 1-5, 1998.
- HARRIS, Henry. Howard Florey and the development of penicillin. **Notes and records of the Royal Society of London**, v. 53, p. 243-52, 1999.
- HARGSTROM, Warren. Gift giving as an organizing principle in science. In: BARNES, Barry; EDGE, David (eds.). **Science in context. Readings in the sociology of science**. Milton Keynes, England: Open University Press, 1982.
- HAWKRIDGE, Anthony. Clinical studies of TB vaccines. **Human Vaccines**, v. 5, 11, 2009 (on line, ahead of print)
- HECKENBERGER, Michael; KUIKURO, Afukaka; KUIKURO, Urissapá et al.. Amazonia 1492: Pristine forest or cultural parkland? **Science**, v. 301, p. 1710-14, 2003.
- JACTENBERG, Thomas. **The social construction of science. A comparative study of goal direction, research evolution and legitimation**. Netherlands: R. Reidel Publishing Company, 1983.
- JIMÉNEZ, Jaime. Pesquisa socialmente responsável: Podemos falar de um Modo 3 de produção de conhecimento? **RECIIS**, v. 2, n. 1, p. 48-57, 2008.
- JOHNSON, Steven. **O mapa fantasma – Como a luta de dois homens contra o cólera mudou o destino de nossas metrópoles**. Rio de Janeiro: Jorge Zahar, 2008.
- JUSTO, Giselle Zenker. **Biodisponibilidade e atividade antineoplásica de um novo modificador da resposta biológica**. Campinas, 1996. 189 p. Tese (Doutoramento) – Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Unicamp, 1996.

- JUSTO, Giselle Zenker; DURAN, Nelson; QUEIROZ, Mary Luci. Effects on splenic T lymphocytes in Ehrlich ascites tumor-bearing mice (EAT) induced by MAPA. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 4, p. S49, 1999.
- JUSTO, Giselle Zenker; DURAN, Nelson; QUEIROZ, Mary Luci. Myelopoietic response in tumour-bearing mice by an aggregated polymer isolated from *Aspergillus oryzae*. **European Journal of Pharmacology**, v. 388, n. 2, p. 219-26, 2000.
- KERMANI, Faiz. The future of generics in Brazil. **Journal of Generic Medicines**, v. 3, p. 287-94, 2006.
- KING, David. The scientific impact of nations. **Nature**, v. 430, p. 311-6, 2004.
- KRITSKI, Afrânio; VILLA, Tereza; TRAJMAN, Anete et al. Duas décadas de pesquisa em tuberculose no Brasil: estado da arte das publicações científicas. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 41, p. 9-14, 2007.
- KROPF, Simone; LIMA, Nísia. Os valores e a prática institucional da ciência: As concepções de Robert Merton e Thomas Kuhn. **História, Ciências, Saúde – Manguinhos**, v. 3, p. 565-81, 1999.
- KUHN, Thomas. **A estrutura das revoluções científicas**. São Paulo: Perspectiva, 2000.
- KUHN, Thomas. **The structure of scientific revolutions**. Chicago, US: The University Chicago Press, 1996.
- LADLE, Richard; JEPSON, Paul; WHITTAKER, Robert. Scientists and the media: The struggle for legitimacy in climate change and conservation science. **Interdisciplinary Science Reviews**, v. 30, p. 221-30, 2005.
- LATOUR, Bruno. **Ciência em ação: como seguir cientistas e engenheiros sociedade afora**. São Paulo: Editora Unesp, 2000.
- LATOUR, Bruno. Give me a laboratory and I will move the world. In: KNORR, Karin; MULKAY, Michael (eds.). **Science observed**. London: Sage, 1983: 141-170.
- LATOUR, Bruno. **Jamais fomos modernos**. Rio de Janeiro: Editora 34, 1994.
- LATOUR, Bruno. **Reassembling the social: An introduction to Actor-Network Theory**. Oxford, UK: Oxford University Press, 2005.
- LATOUR, Bruno. When things strike back: A possible contribution of ‘science studies’ to the social sciences. **British Journal of Sociology**, v. 51, p. 107-23, 2000.
- LATOUR, Bruno; WOOLGAR, Steven. **Laboratory life: The construction of scientific facts**. Princeton, US: Princeton University Press, 2nd edition, 1986.
- LATOUR, Bruno; WOOLGAR, Steven. The cycle of credibility. In: BARNES, Barry; EDGE, David (eds.). **Science in context. Readings in the sociology of science**. Milton Keynes, England: Open University Press, 1982.
- LAW, John. After ANT: Complexity, naming and topology. In: LAW, John; HASSARD, John (eds.), **Actor Network Theory and after**. Oxford, UK: Blackwell Publishers, 1999:1-14.
- LAW, John. On the methods of long-distance control: vessels, navigators and the Portuguese route to India. In: LAW, John (ed.). **Power Action and Belief: A New Sociology of Knowledge?** London, UK: Routledge and Henley, 1986: 234-63.
- LIEBENAU, Jonathan. The British success with penicillin. **Social Studies of Science**, v. 17, p. 69-86, 1987.

- LOYOLA, Maria Andréa. Medicamentos e saúde pública em tempos de AIDS: metamorfoses de uma política dependente. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 13, p. 763-78, 2008.
- MACFARLANE, Gwyn. **Howard Florey: The making of a great scientist**. Oxford, UK: Oxford University Press, 1980.
- MACHADO, Paulo; ARAUJO, Maria Ilma; CARVALHO, Lucas et al.. Immune response mechanisms to infections. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 79, p. 647-62, 2004.
- MARANHÃO, Raul; TAVARES, Elaine; PADOVEZE, Amanda et al. Paclitaxel associated with cholesterol-rich nanoemulsions promotes atherosclerosis regression in the rabbit. **Atherosclerosis**, v. 197, n. 2, p. 959-66, 2008.
- MARQUES, Marília Bernardes. Pharmaceutical patents and the accessibility of drugs in Brazil. **História, Ciências, Saúde – Manguinhos**, v. 7, p. 7-21, 2000.
- MARQUES, Renato; GONÇALVES NETO, Cesar. The Brazilian system of innovation in biotechnology: A preliminary study. **Journal of Technology Management & Innovation**, v. 2, p. 55-63, 2007.
- MARSHALL, Ian. Physician and the pharmaceutical industry: a symbiotic relationship? In: COHEN, Jillian Clare; ILLINGWORTH, Patricia; SCHÜKLENK, Udo (orgs.). **The power of pills – Social, ethical and legal issues in drug development, marketing and prices**. London, UK: Pluto Press, 2006: 57-64.
- MATOS, Olgária. O crepúsculo dos sábios. **O Estado de São Paulo**, São Paulo, 15 nov. 2009. Disponível em <www.jornaldaciencia.org.br/Detalhe.jsp?id=67279>. Acesso em: 15 dez. 2009.
- MAZETTO, Murilo Nunes. **Relatório – Tratamento experimental com SB-73 em animais acometidos por cinomose**. Birigui: 1981a. 5 p.
- MAZETTO, Murilo Nunes. **Relatório – Tratamento experimental com SB-73 em animais acometidos por parvovirose**. Birigui: 1981b. 5 p.
- MELO, Adriana. **Modulação de parâmetros imunológicos da resposta não-específica pelo composto MAPA**. Campinas, 1999. 89 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de Campinas, Unicamp, 1999.
- MERTON, Robert. Os imperativos institucionais da ciência. In: DEUS, João de (org.). **A crítica da ciência: Sociologia e ideologia da ciência**. Rio de Janeiro: Zahar, 1979.
- MICHALUART, Pedro, ABDALLAH, Kald; LIMA, Fanny et al.. Phase I trial of DNA-hsp65 immunotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. **Cancer Gene Therapy**, v. 15, n. 10, p. 676-84, 2008.
- MORAES, César de; ABUJADI, Caio; CIASCA, Sylvia Maria; MOURA-RIBEIRO, Maria Valeriana. Força-tarefa brasileira de psiquiatras da infância e adolescência. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. São Paulo, v. 30, n. 3, p. 294-295, 2008.
- MOTOYAMA, Shozo (org.). **Fapesp – Uma história de política científica e tecnológica**. São Paulo: Fapesp, 1999.
- MUNOS, Bernard. Can open-source R&D reinvigorate drug research? **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 5, p. 723-9, 2006.

- MURDOCH, Jonathan. Towards a geography of heterogeneous associations. **Progress in Human Geography**, v. 21, n. 3, p. 321-37, 1997.
- NACHTIGALL, Maurício; MATA, Helena; BORNSCHEIN, Marcos et al. Hidden generic diversity in Neotropical birds: molecular and anatomical data support a new genus for the ‘Scytalopus’ indigoticus species-group (Aves: Rhinocryptidae). **Molecular Phylogenetics and Evolution**, v. 49, n. 1, p. 125-35, 2008.
- NELKIN, Dorothy. Controversy as a political change. In: BARNES, Barry; EDGE, David (eds.). **Science in context. Readings in the sociology of science**. Milton Keynes, England: Open University Press, 1982.
- NELSON, Heidi D.; TYNE, Kari; NAIK, Arpana *et al.* Screening for breast cancer: an update for the U.S. preventive services task force. **Annals of Internal Medicine**. Philadelphia, v. 151, n. 10, p. 727-37, 2009.
- NOWONTNY, Helga; SCOTT, Peter; GIBBONS, Michael. ‘Mode 2’ revisited: The new production of knowledge. **Minerva**, v. 41, p. 179-94, 2003.
- NUNES Odilon da Silva; BELUCCI, Silvia; CIAMPI, Denise; DURAN, Nelson. A new immunomodulador compound in the treatment of Aids patients. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON AIDS, 7, 1991, Florença, Itália. Anais, Florença, 1991: não paginado.
- NUNES, Iseu. A new model of pharmaceuticals. In: INTERNATIONAL SOCIAL PHARMACY WORKSHOP, 15, 2008, Queenstown, Nova Zelândia. Anais, Queenstown: 2008b, não paginado.
- NUNES, Iseu. Building a new model for pharmaceutical: P-MAPA, a novel immunomodulator against virus, bacterial, and protozoan infections. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON DRUG DESIGN AND DISCOVERY FOR DEVELOPING COUNTRIES, 1, 2008, Trieste, Itália. Anais, Trieste: 2008a, não paginado.
- NUNES, Odilon da Silva. Desenvolvimento de um novo antibiótico. In: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA PARA O PROGRESSO DA CIÊNCIA, 37, 1985, Belo Horizonte. Anais, Belo Horizonte, 1985, p. 823-4.
- O’CONNELL, David. Neglected diseases. **Nature**, v. 449, p. 157, 2007.
- OLIVEIRA, Jaim; SOUSA, Eduardo; BASSO, Luiz et al. An inorganic iron complex that inhibits wild-type and an isoniazid-resistant mutant 2-trans-enoyl-ACP (CoA) reductase from Mycobacterium tuberculosis. **Chemical Communications**, n. 3, p. 312-3, 2004.
- O’REGAN, Sean; CARSON, Stephen; CHESNEY, Russell et al. Electrolyte and acid-base disturbances in the management of leukemia. **Blood**, v. 49, p. 345-53, 1977.
- PAOLISSO, Giuseppe; BARBAGALLO, Mario. Hypertension, diabetes mellitus, and insulin resistance: The role of intracellular magnesium. **American Journal of Hypertension**, v. 10, n. 3, p. 346-55, 1997.
- PAULILLO, Antonio Carlos; DORETTO JR, Luciano. Doença de Newcastle. In: BERCHIERI Jr., Ângelo; MACARI, Marcos (orgs.). **Doenças das aves**. Campinas: Facta, 2000
- POLIDORI, Marlis Morosini; MARINHO-ARAUJO, Claisy M.; Barreyro, Gladys Beatriz. SINAES: Perspectivas e desafios na avaliação da educação superior brasileira. **Ensaio: Avaliação e Políticas Públicas em Educação**, v.14, n.53, p. 425-436, out./dez. 2006.

- POUILLARD, Jean. A forgotten discovery: Doctor of medicine Ernest Duchesne's thesis (1874-1912). **Histoire des Sciences Médicales**, v. 36, n. 1, p. 11-20, 2002.
- PRASAD, C. Shambu. Science and technology in civil society – Innovation trajectory of spirulina algal technology. **Economic and Political Weekly**, v. 40, n. 40, p. 4363-72, 2004.
- RAKOFF-NAHOUM, Seth; MEDZHITOV, Ruslan. Toll-like receptors and cancer. **Nature Reviews Cancer**, v. 9, p. 57-63, jan. 2009.
- RAMOS, Dorival Soares; MARTINS, Orentino. **A Cidade Pérola em Capítulos**. Birigui, 1961.
- RANG, Humphrey. "The drug discovery process: general principles and some case histories". In: RANG, Humphrey (ed.). **Drug discovery and development – Technology in transition**. Edinburgh: Churchill Livingstone, Elsevier, 2006.
- RANG, Humphrey. The development of pharmaceutical industry. In: RANG, Humphrey (ed.). **Drug discovery and development – Technology in transition**. Edinburgh: Churchill Livingstone, Elsevier, 2006.
- RANG, Humphrey. The drug discovery process: General principles and some case histories. In: RANG, Humphrey (ed.). **Drug discovery and development – Technology in transition**. Edinburgh: Churchill Livingstone, Elsevier, 2006.
- REILING, Norbert; HO'LSCHER, Christoph; FEHRENBACH, Alexandra et al. Cutting edge: Toll-Like Receptor (TLR)2- and TLR4-mediated pathogen recognition in resistance to airborne infection with Mycobacterium tuberculosis. **The Journal of Immunology**, v. 169, p. 3480–3484, 2002.
- RIVEROS, Raul; HAUN, Marcela; DURAN, Nelson. Bacterial chemistry-V: Effect of growth conditions on production of violacein by Chromobacterium violaceum BB-78 strain. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 22, p. 569, 1989.
- ROBEY, Ian; BAGGETT, Brenda; KIRKPATRICK, Nathaniel et al. Bicarbonate increases tumor pH and inhibits spontaneous metastases. **Cancer Research**, v. 69, n. 6, p. 2260-8.
- SABIN, Albert; WARREN, Joel. The curative effect of certain gold compounds on experimental proliferative, chronic arthritis in mice. **Journal of Bacteriology**, v. 40, n. 6, p. 823-56, 1940b.
- SABIN, Albert; WARREN, Joel. The therapeutic effectiveness of a practically nontoxic new compound (calcium aurothiomalate) in experimental, proliferative, chronic arthritis of mice. **Science**, v. 92, n. 6, p. 535-6, 1940a.
- SAMPAIO, Edvaldo. **O sonho de um cacauicultor**. Salvador: Editora do Autor, 2008.
- SCHACHTER, Asher; RAMONI, Marco. From the analyst's couch: Clinical forecasting in drug development. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 6, p. 107-8, 2007.
- SCHRODER, Kate; HERTZOG, Paul; RAVASI, Timothy et al.. Interferon- γ : An overview of signals, mechanisms and functions. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 75, p. 163-89, 2004.
- SEIJO, Gustavo. Resenha Reassembling the social. An introduction to Actor-Network-Theory. **Redes**, v. 12, p. 151-61, 2006.
- SOBEL, Dava. **Longitude – The true story of a lone genius who solved the greatest scientific problem of his time**. London, UK: Harper Perennial, 2007.

- SOUZA BRITO, Alba; ARCIFA, Sidnei; HAUN, Marcela; NUNES, Odilon da Silva; DURAN, Nelson. A new perspective on the treatment of Aids: Laboratorial and physiological parameters of the immunomodulating compound. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON AIDS, 7, 1991, Florença, Itália. Disponível em: <www.gateway.nlm.nih.gov/MeetingAbstracts/ma?f=102192447.html>. Acesso em: 17 de julho de 2009.
- SOUZA BRITO, Alba; DURAN, Nelson; HAUN, Marcela; NUNES, Odilon da Silva. Estudo toxicológico sub-agudo (90 dias) do composto imunomodulador SB-73: Parâmetros fisiológicos. In: BRAZILIAN CONGRESS OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, 8, 1991, Caxambu. Anais, Caxambu: 1991, não paginado.
- SPIPKER, Bert. **Guide to clinical trials**. Philadelphia, US: Lippincott Williams & Wilkins, 1st edition, 1991.
- STAR, Susan Leigh; GRIESEMER, James. Institutional ecology, 'Translations' and boundary objects: Amateurs and professionals in Berkeley's Museum of Vertebrate Zoology, 1907-39. **Social Studies of Science**, v. 19, n. 3, p. 387-420, 1989.
- STÜCKER, Ananda; CYTRYNOWICS, Monica Musatti. **Origens e trajetória da indústria farmacêutica no Brasil**. São Paulo: Narrativa Um, 2007.
- TEIXEIRA, Gilmário M. O controle da tuberculose e a saúde da família. Perspectivas de uma parceria. **Boletim de Pneumologia Sanitária**. Rio de Janeiro, v. 8, n 2, p. 3-4, 2000.
- THE LANCET. Colloids in medicine and in industry. **The Lancet**, p. 906-7, 24 mai. 1919.
- THE LANCET. Colloids in medicine. **The Lancet**, p. 1314-5, 22 jun. 1929.
- THUM, Caroline; SCHNEIDER, Cristopher; PALMA, Mario et Al. The Rv1712 locus from Mycobacterium tuberculosis H37Rv codes for a functional CMP kinase that preferentially phosphorylates dCMP. **Journal of Bacteriology**, v. 191, p. 2884-2887, 2009.
- TROUILLER, Patrice; OLLIARO, Piero; TORREELE, Els et al.. Drug development for neglected diseases: A deficient market and a public-health policy failure. **The Lancet**, v. 359, p. 2188-94, 2002.
- VALENTE, Vera. Generics in Latin America: An analysis of the Brazilian experience. **Journal of Generic Medicines**, v. 4, p. 30-6, 2006.
- VICTORA, Gabriel; SOCORRO-SILVA, Adalberto; VOLSI, Evelyn et al. Immune response to vaccination with DNA-hsp65 in a phase I clinical trial with head and neck cancer patients. **Cancer Gene Therapy**, v.16, p. 598-608, 2009.
- VIGANI, Aline Gonzalez. Adverse event management. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 11, n. 1, p. 66-70, 2007.
- WARREN, Dean (1995). **A ferro e fogo. A história e a devastação da Mata Atlântica brasileira**. São Paulo: Cia. das Letras, 1995.
- WAYNER, Peter. **Free for all – How Linux and the free software movement undercut the high-tech titans**. Nova York, US: HarperCollins, 2000.

VICTORA, Gabriel; SOCORRO-SILVA, Adalberto; VOLSI, Evelyn et al. Immune response to vaccination with DNA-hsp65 in a phase I clinical trial with head and neck cancer patients. **Cancer Gene Therapy**, v.16, p. 598–608, 2009.

REPORTAGENS EM JORNAIS E REVISTAS

ALCÂNTARA, Eurípides. Enfim, a esperança. **Veja**, São Paulo, 10 jul. 1996, p. 88-92.

ALCÂNTARA, Eur Wesley. Borini inaugura UBS. **Folha da Região**, Araçatuba, 15 dez. 2009, p. C2.

ALLEN, Paul. Piece of mind. **The Economist – The world in 2009**, Londres, 19 nov. 2008, p. 157.

ALTMAN, Lawrence. AIDS viruses found resistant to AZT. **New York Times**, Nova York, 15 mar. 1989. Disponível em: <www.nytimes.com/1989/03/15/us/aids-viruses-found-resistant-to-azt.html>. Acesso em: 10 mai. 2009.

BECCARI, Alfio; FIORAVANTI, Carlos. Aids – Sob controle. **Globo Ciência**, São Paulo, v. 12, jul. 1992, p. 34-41.

BRUNCA, Luciana. Birigui: Uma viagem no tempo. **Folha da Região**, Araçatuba, 8 dez. 2007. Disponível em: <www.folhadaregiao.com.br/noticia?81143>. Acesso em: 10 mai. 2009.

CAPELA, Maurício. A fórmula pioneira do Aché. **IstoÉ dinheiro**, São Paulo, 29 jun. 2005. Disponível em: <www.terra.com.br/istoedinheiro/407/negocios/ache.htm>. Acesso em: 10 mai. 2009.

CASTRO, Fábio. Cooperação no horizonte. **Agência Fapesp**, São Paulo, 25 nov. 2009. Disponível em <www.agencia.fapesp.br/materia/11399/especiais/cooperacao-no-horizonte.htm>. Acesso em 12 dez. 2009.

CHINNOCK, Paul. Brazil-based network proposes new therapeutic approach for TB and other infectious diseases. **TropIKA.net**, 29 abr. 2009. Disponível em: <www.blog.tropika.net/tropika/2009/04/29/brazil-based-network-proposes-new-therapeutic-approach-for-tb-and-other-infectious-diseases>. Acesso em: 10 mai. 2009.

DAMINELI, Augusto. Brasil é destaque nas 100 Horas de Astronomia. **Pesquisa Fapesp on line**, São Paulo, 2 abr. 2009. Disponível em: <www.revistapesquisa.fapesp.br/?art=5468&bd=2&pg=1&lg=>>. Acesso em: 10 mai. 2009.

DANCE, Amber. Outsider science. **Symmetry**, Batavia, mar-abr. 2008, p. 26-33.

ERICKSON, John. Translational research and drug development. **Science**, Nova York, v. 312, p. 997, 2006.

EZZELL, Carroll. AZT given the green light for clinical treatment of AIDS, **Nature**, Londres, v. 26, p. 430, 1987.

FIORAVANTI, Carlos. O alvo é a saúde humana. **Pesquisa Fapesp**, São Paulo, v. 81, nov. 2002. Disponível em: <www.revistapesquisa.fapesp.br/?art=1972&bd=1&pg=1&lg=>>. Acesso em: 21 abr. 2009.

FIORAVANTI, Carlos. Brilho único. **Pesquisa Fapesp**, São Paulo, v. 94, dez. 2003. Disponível em: <www.revista-pesquisa.fapesp.br/?art=2327&bd=1&pg=1&lg=>>. Acesso em: 6 mai. 2009.

FIORAVANTI, Carlos. A vassoura varrida. **Pesquisa Fapesp**, São Paulo, v. 128, out. 2006, p. 36-41.

FIORAVANTI, Carlos. Cópias criativas. **Pesquisa Fapesp**, São Paulo, v. 152, out. 2008a. Disponível em: <www.revistapesquisa.fapesp.br/?art=3652&bd=1&pg=1&lg=>>. Acesso em: 23 abr. 2009.

FIORAVANTI, Carlos. Drama Mortal. **Pesquisa Fapesp**, São Paulo, v. 146, abr. 2008c, p. 18-23.

FIORAVANTI, Carlos. Febre criadora. **Pesquisa Fapesp**, São Paulo, v. 145, mar. 2008d. Disponível em: <www.revista.pesquisa.fapesp.br/?art=3472&bd=1&pg=1&lg=>>. Acesso em: 31 mai. 2008a.

FIORAVANTI, Carlos. Os mosqueteiros do mundo atômico. **Pesquisa Fapesp**, São Paulo, v. 148, jun. 2008b. Disponível em: <www.revistapesquisa.fapesp.br/?art=3545&bd=1&pg=1&lg=>>. Acesso em: 16 de março de 2009.

FIORAVANTI, Carlos. Fluxo livre. **Pesquisa Fapesp**, São Paulo, v. 157, mar. 2009, p. 50-5.

FIORAVANTI, Carlos. O cérebro e as infecções. **Pesquisa Fapesp**, São Paulo, v. 156, fev. 2009, p. 48-53.

FIORI, Ana Maria. Destino de remédio polêmico está na Justiça. **O Estado de São Paulo**, São Paulo, 9 mai. 1998, p. A-16.

FOGAÇA, Guilherme. A saga do Viagra brasileiro. **Exame**, São Paulo, 29 nov. 2007. Disponível em: <www.portalexame.abril.uol.com.br/revista/exame/edicoes/0907/gestaoepessoas/m0144547.html>. Acesso em: 19 ago. 2008.

FONSECA, Luisa. Droga brasileira contra AIDS tem pré-aprovação do FDA. **Estado de São Paulo**, São Paulo, 18 out. 1993.

FRANÇA, Ana Lúcia. Venda de medicamentos genéricos aumenta 45%. **Gazeta Mercantil**, São Paulo, 13 ago. 2008, p. C8.

FREITAS JR, Osmar. O medicamento é reconhecido por laboratórios e centros de pesquisa dos Estados Unidos. **Globo Ciência**, São Paulo, v. 12, jul. 1992, p. 38-9.

GLOBO CIÊNCIA. Expectativas falsas? Carta do Leitor. **Globo Ciência**, São Paulo, v. 15, out. 1992, p. 6.

GLOBO REPÓRTER. Reportagem de 14 minutos, sem título, sobre as pesquisas sobre o SB-73. Rio de Janeiro, TV Globo, 21 de junho de 1991. Programa de TV.

HARRISON, Mark. Medicine and victory. **Oxford Today**, Oxford, v. 17, p.1, 2004.

IWASSO, Simone. País desenvolve novo fármaco contra tuberculose. **O Estado de São Paulo**, São Paulo, 24 mar. 2009: 15.

JORNAL NACIONAL. Chamada para o programa *Globo Repórter*. Rio de Janeiro, TV Globo, 21 de junho de 1991. Programa de TV.

KAISER, Jocelyn. A Cure for Medice's Ailments? **Science**, Nova York, v. 311, p. 1852-4, 2006a.

KAISER, Jocelyn. NIH Funds a Dozen 'Homes' for the Translational Research. **Science**, Nova York, v. 314, p. 237, 2006b.

KOLATA, Gina. FDA approves AZT. **Science**, Nova York, v. 235, p. 1570, 1987.

KOLATA, Gina. Hope in the lab: A cautious awe greets drugs that eradicate tumors in mice. **New York Times**, Nova York, 3 mai. 1998. Disponível em: <www.nytimes.com/1998/05/03/us/hope-lab-special-report-cautious-awe-greets-drugs-that-eradicate-tumors-mice.html?pagewanted=all>. Acesso em: 20 abr. 2009.

LEMES, Conceição. O mercado da AIDS. **Estado de São Paulo**, São Paulo, 1º dez. 1993, reproduzido pela Associação brasileira Interdisciplinar de AIDS (Abia), jan. 1994. Disponível em: <www.bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/aids_esp_boletim_mercado.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2009.

MARSHALL, Eliot. Accident prompts a closer look at antibody trials. **Science**, Nova York, v. 312, p. 172, 2006.

MENDES, Antonio Carvalho. Em Birigui, 'doença está controlada'. **Estado de São Paulo**, São Paulo, 2 nov. 1980, p. 24

MENEZES, Lauro. 'Eu não quero morrer', **IstoÉ**, São Paulo, 29 mai. 1985, p. 48-54.

MILES, Martha; HERRON, Caroline. AIDS treatment wins the approval of federal agency. *New York times*, 22 mar. 1987. Disponível em: <www.query.nytimes.com/gst/fullpage.html?res=9B0DE0DB133BF931A15750C0A961948260&scp=50&sq=azt%201987&st=cse>. Acesso em: 29 jul. 2008.

MOURA, Mariluce. Governo paulista aprova verba para os testes clínicos do remédio SB-73. **Gazeta Mercantil**, São Paulo, 26 fev. 1993.

NAISH, John. The Long Process from a Jungle Plant to a Bottle of Pills. **The Times**, Londres, 10 fev. 2007, Caderno Beating Cancer, p. 7.

NEW YORK TIMES. An AIDS drug, at a cost. **New York Times**, Nova York, 25 mar. 1987. Disponível em: <www.query.nytimes.com/gst/fullpage.html?res=9B0DE2D61639F936A15750C0A961948260&sec=&spon=&scp=39&sq=azt%201987&st=cse>. Acesso em: 29 de julho de 2008.

NOTÍCIAS FINEP. Nova vacina contra a tuberculose. **Notícias Finep**, Rio de Janeiro, 12 mar. 2008. Disponível em: <www.finep.gov.br/imprensa/noticia.asp?cod_noticia=1441>. Acesso em: 21 abr. 2009.

O ESTADO DE SÃO PAULO. Estudo dos EUA elogia lei de patentes do Brasil. **O Estado de São Paulo**, São Paulo, 21 fev. 2006. Disponível em: <www.mre.gov.br/portugues/noticiario/nacional/selecao_detalhe3.asp?IDR_ESENHA=204255>. Acesso em: 21 abr. 2009.

PADUAN, Roberta. Cadê o Remédio? **Exame**, São Paulo, 21 ago. 2008. Disponível em: <www.portalexame.abril.com.br/revista/exame/edicoes/0925/economia/m0166383.html>. Acesso em: 10 mai. 2009.

PESQUISA FAPESP. Prevenindo e tratando. **Pesquisa Fapesp**, São Paulo, v. 43, jun. 1999. Disponível em: <www.revistapesquisa.fapesp.br/?art=657&bd=1&pg=1&lg=>>. Acesso em: 21 abr. 2009.

PIVETTA, Marcos. Asas do passado. **Pesquisa Fapesp**, São Paulo, v. 93, nov. 2003a. Disponível em: <www.revista_pesquisa.fapesp.br/?art=2302&bd=1&pg=1&lg=>>. Acesso em: 29 setembro de 2008.

PIVETTA, Marcos. A luz que o homem branco apagou. **Pesquisa Fapesp**, São Paulo, v. 92, out. 2003b. Disponível em: <www.revistapesquisa.fapesp.br/?art=2281&bd=1&pg=1&lg=>>. Acesso em: 5 de julho de 2008.

PIVETTA, Marcos. Ferro na tuberculose. **Pesquisa Fapesp**, São Paulo, v. 97, mar. 2004. Disponível em: <www.revis_tapesquisa.fapesp.br/?art=2405&bd=1&pg=1&lg=>>. Acesso em: 10 mai. 2009.

RIBEIRO, Euclides. Uma nova arma contra aids. **Globo Ciência**, São Paulo, v. 1, jul. 1991, p. 66-71.

SAFATLE, Amália; DERIVI, Carolina. Vitrine ou vitraça. **Página 22**, São Paulo, jul. 2008, p. 18-29.

SUWWAN, Leila. Infectologista pioneira na luta contra Aids compara doença ao antraz. **Revista da Folha**, São Paulo, 28 nov. 2001. Disponível em: <www1.folha.uol.com.br/folha/equilibrio/saude/ult560u151.shtml>. Acesso em: 29 jul. 2008.

TESSLER, Eduardo. Droga brasileira usa fungo para combater os sintomas da AIDS. **O Globo**, Rio de Janeiro, 18 jun. 1991.

WEBSTER, Rosa. Emílio Ribas testará um medicamento brasileiro em portadores do vírus. **Gazeta Mercantil**, São Paulo, 12 dez. 1991.

WEBSTER, Rosa. Remédio brasileiro contra AIDS deve entrar na fase III de testes clínicos. **Gazeta Mercantil**, São Paulo, 17 mar. 1992.

WERNECK, Humberto. No front da AIDS. **IstoÉ**, São Paulo, 18 fev. 1987, p. 30-6

ZORZETTO, Ricardo. Uma doença anunciada. **Pesquisa Fapesp**, São Paulo, v. 151, set. 2008. Disponível em: www.revistapesquisa.fapesp.br/?art=3632&bd=1&pg=1&lg=>. Acesso em: 23 set. 2008.

INTERNET: SITES

ALLEN INSTITUTE FOR BRAIN RESEARCH. Disponível em: www.alleninstitute.org. Acesso em: 16 mar. 2009.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Disponível em: www.anvisa.gov.br. Acesso em: 10 mar. 2007

arXiv. Disponível em: arxiv.org. Acesso em: 3 fev. 2009.

BIOANÁLISES BIRIGUI. Disponível em: www.bioanalisebirigui.com.br. Acesso em: 3 fev. 2009.

CENTRO DE ANÁLISES TOXINOLÓGICAS (CAT). Disponível em: www.butantan.gov.br/cat. Acesso em: 23 ago. 2008.

CENTRO CORSINI. Disponível em: www.centrocorsini.org.br. Acesso em: 28 jul. 2008.

CLINICAL AND TRANSLATIONAL SCIENCE AWARDS (CTSA). Disponível em: www.ncrr.nih.gov/clinical_research_resources/clinical_and_translational_science_awards/. Acesso em: 23 dez. 2009.

CONSELHO NACIONAL DE PESQUISAS CIENTÍFICAS E TECNOLÓGICAS (CNPq). Disponível em: www.cnpq.br. Acesso em: 29 mar. 2010.

FARMABRASILIS. Disponível em: www.farmabrasilis.org.br. Acesso em: 5 mar. 2007. Perfil na STOP TB Partnership disponível em: www.stoptb.org/partners/partner_profile.asp?PID=60588. Acesso em: 22 mar. 2009.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Disponível em: www.fda.gov. Acesso em: 23 abr. 2009.

FUNDAÇÃO BILL E MELLINDA GATES. . Disponível em: www.gatesfoundation.gov. Acesso em: 3 fev. 2009.

FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO (Fapesp). Disponível em: www.fapesp.br. Acesso em: 29 mar. 2010.

FUNDAÇÃO SOFTWARE APACHE. Disponível em: www.apache.org/foundation. Acesso em: 30 mar. 2009.

GENBANK. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/Genbank. Acesso em: 16 mar. 2009.

INICIATIVA DE MEDICAMENTOS PARA DOENÇAS NEGLIGENCIADAS (DNDi). Disponível em: <www.dndi.org.br>. Acesso em: 3 fev. 2009.

INNOCENTIVE. Disponível em: <www.innocentive.com>. Acesso em: 4 jan. 2009.

MUSEU DE HISTÓRIA NATURAL. Disponível em: <www.museuhistorianatural.com>. Acesso em: 20 jul. 2008.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (NCBI). Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov>. Acesso em: 16 mar. 2009.

NATIONAL CENTER FOR RESEARCH RESOURCES (NCRR). Disponível em: <www.ncrr.nih.gov>. Acesso em: 23 dez. 2009.

NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES (NIAID). Disponível em: <www.niaid.gov>. Acesso em: 3 fev. 2009.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH). Disponível em: <www.nih.gov>. Acesso em: 3 fev. 2009.

ONEWORLD HEALTH. Disponível em: <www.oneworldhealth.org/documents/2007%20Form%20990.pdf>. Acesso em: 16 mar. 2009.

OXFAM INTERNATIONAL. Disponível em: <www.oxfam.gov>. Acesso em: 3 fev. 2009.

PloS. Disponível em: <www.plos.org>. Acesso em: 3 fev. 2009.

SINDICATO DAS INDÚSTRIAS DE BIRIGUI (SINBI). Disponível em: <www.sindicato.org.br/cpub/pt/site/index.php>. Acesso em: 26 dez. 2008.

STOP TB PARTNERSHIP. Disponível em: <www.stoptb.org>. Acesso em: 29 mar. 2009.

THE UNION (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease). Disponível em: <www.theunion.org>. Acesso em: 23 dez. 2009.

TUBERCULOSIS ANTIMICROBIAL ACQUISITION AND COORDINATING FACILITY (TAACF). Disponível em: <www.taacf.org>. Acesso em: 3 fev. 2009.

TB ALLIANCE. Disponível em: <www.tballiance.org>. Acesso em: 29 mar. 2009.

UK CANCER RESEARCH. Disponível em: <www.cancerresearchuk.gov>. Acesso em: 3 fev. 2009.

Wikipédia. Verbete P-Mapa. Disponível em: <pt.wikipedia.org/wiki/P-Mapa>. Acesso em: 24 mar. 2009b.

Wikipédia. Verbete Tuberculose. Disponível em: <pt.wikipedia.org/wiki/Tuberculose>. Acesso em: 24 mar. 2009a.

INTERNET: DOCUMENTOS

ANANTHAN, Samuel; ADAMS, Linda; FLETCHER, Thomas et al. **Tuberculosis antimicrobial acquisition and coordinating facility (TAACF) program: High throughput primary and target-based *Mycobacterium tuberculosis* screening**. TAACF, 2007. Disponível em: <www.southernresearch.com/pdf/taacf_sbs.pdf>. Acesso em: 17 jul. 2008.

BIBLIOTECA IBGE. **Birigui – São Paulo**. 2008. Disponível em: <www.biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/dtbs/saopaulo/birigui.pdf>. Acesso em: 21 jul. 2008.

- CASSIER, Maurice; CORREA, Marilena. Patents, innovation and public health: Brazilian public-sector laboratories' experience in copying Aids drugs. In: CORIAT, Benjamin (org.). **Economics of Aids and access to HIV/Aids care in developing countries: Issues and challenges**. Paris: ANRS, 2003. Disponível em: <www.usc.es/epip/documentos/Cassier's%20paper.pdf>. Acesso em: 7 ago. 2008.
- DECKER, Robert; WIMSATT, Leslie; TRICE, Andrea; KONSTAN, Joseph. **A profile of federal-grant administrative burden among federal demonstration partnership faculty – A report of the faculty standing committee of the federal demonstration partnership**. Washington, 2007. Disponível em: <www.thefdp.org/Faculty%20burden%20survey%20report.pdf>. Acesso em: 10 fev. 2009.
- FACULDADE DE MEDICINA (FAMED) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL. **Projetos de Pesquisa encaminhados ao HCPA em 2006**. Porto Alegre, 2006. Disponível em: <www.famed.ufrgs.br/panel/uploads/files/pesquisa2006.doc>. Acesso em: 25 mai. 2009.
- GIESBRECHT, Ralph Mennucci. **Estações Ferroviárias do Brasil**. Santana de Parnaíba, 2005. Disponível em: <www.estacoesferroviarias.com.br e www.estacoesferroviarias.com.br/b/birigui.htm>. Acesso em: 26 dez. 2008.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). **O remédio via Justiça: um estudo sobre o acesso a novos medicamentos e exames em HIV/AIDS no Brasil por meio de ações judiciais**. Ministério da Saúde, 2005. Disponível em: <www.saberviver.org.br/pdf/remedio_via_justica.pdf>. Acesso em: 29 jul. 2008.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). **Controle do HIV/ AIDS: A experiência brasileira**. Ministério da Saúde, 1999. Disponível em: <www.bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/hiv_aids_exp_bras.pdf>. Acesso em: 29 jul. 2008.
- MARSILI, Orietta. National systems of innovation: Survey of the literature. In: SENKER, Jacqueline. **Literature review for European biotechnology innovation system (EBIS)**. Sussex, 1999. Disponível em: <www.sussex.ac.uk/spru/documents/litrev1.pdf>. Acesso em: 3 mar. 2007.
- ZERHOUNI, Elias. **Fiscal year 2008 bdget request witness appearing before the Senate subcommittee on labor – HHS – Education appropriations**. Apresentação do diretor do NIH ao Senado em 19 mar. Washington, 2007. Disponível em: <www.nih.gov/about/director/budgetrequest/fy2008directorssenatebudgetrequest.htm>. Acesso em: 13 ago. 2008.

INTERNET: FÓRUM STOP TB

- A FOLHA DIGITAL. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. Rio de Janeiro, 29 mar. 2009. Disponível em: <www.afolhadigital.com.br/arquivos/outras_noticias/08.htm>. Acesso em: 29 mar. 2009.
- ABRIL. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. São Paulo, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.abril.com.br/noticias/brasil/brasil-desenvolve-novo-farmaco-tuberculose-321253.shtml>. Acesso em: 24 mar. 2009.

AGÊNCIA BRASIL. Brasil terá novo medicamento contra tuberculose. Joinville, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.clicrbs.com.br/anoticia/jsp/default.jsp?uf=2&local=18§ion=Geral&newsID=a2450187.xml>. Acesso em: 24 mar. 2009.

AGÊNCIA ESTADO. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. São Paulo, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.estadao.com.br/noticias/geral,brasil-desenvolve-novo-farmaco-contratuberculose,343854,0.htm>. Acesso em: 24 mar. 2009.

AGORAMS.COM.BR. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. Dourados, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.agorams.com.br/index.php?ver=ler&id=145715>. Acesso em: 24 mar. 2009.

ALANAC (Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Nacionais). País desenvolve novo fármaco contra tuberculose. São Paulo, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.alanac.org.br/noticias.asp?id=2324&p=4>. Acesso em: 24 mar. 2009.

ANJOS E GUERREIROS. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. 25 mar. 2009. Disponível em: <www.anjoseguerreiros.blogspot.com/2009/03/brasil-desenvolve-novo-farmaco-contratuberculose.html>. Acesso em: 25 mar. 2009.

BEM PARANÁ. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. Curitiba, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.bemparana.com.br/index.php?n=101698&t=brasil-desenvolve-novo-farmaco-contratuberculose>. Acesso em: 24 mar. 2009.

BIOTEC PRA GALERA. Brasil apresenta remédio contra tuberculose. São Paulo, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.biotechparagalera.com.br/midia.php?ID=41991&data=20090324>. Acesso em: 24 mar. 2009.

BLOG CLEITON ALVES. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. 24 mar. 2009. Disponível em: <www.blogcleitonlves.blogspot.com>. Acesso em: 24 mar. 2009.

BOL NOTÍCIAS. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. São Paulo, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.noticias.bol.uol.com.br/brasil/2009/03/24/ult4469u39095.jhtm>. Acesso em: 24 mar. 2009.

BRASILWIKI.COM.BR. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.brasilwiki.com.br/printnews.php?id_noticia=9677>. Acesso em: 24 mar. 2009.

CAMERA2. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. 24 mar. 2009. Disponível em: <www.camera2.com.br/home.asp?inc=noticias&subinc=noticia_view&cod_noticia=164977>. Acesso em: 24 mar. 2009.

CIB (Conselho de Informações sobre Biotecnologia). Brasil apresenta remédio contra tuberculose. São Paulo, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.cib.org.br/midia.php?ID=41991&data=20090324>. Acesso em: 24 mar. 2009.

COMUNIWEB. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. Brasília, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.comuniweb.com.br/?idpaginas=20&idmaterias=408800>. Acesso em: 24 mar. 2009.

CORNÉLIO NOTÍCIAS. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. Cornélio Procopio, 29 mar. 2009. Disponível em: <www.cornelionoticias.com.br/noticias/detalhes_noticias.asp?Nrseq=9372>. Acesso em: 24 mar. 2009.

CRUZEIRO ONLINE. Pesquisadores desenvolvem fármaco contra doenças infecciosas. Sorocaba, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.cruzeirodosul.inf.br/materia.php?editoria=38&id=170723>. Acesso em: 24 mar. 2009.

CURSO PRÉ-UNIVERSITÁRIO. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. Porto Alegre, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.universitario.com.br/noticias/noticias_noticia.php?id_noticia=7242>. Acesso em: 24 mar. 2009.

DAZY.SK. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. 29 mar. 2009. Disponível em: <www.dazy.sk/t2/brazilpt.aspx>. Acesso em: 29 mar. 2009.

DIÁRIO DA MANHÃ. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. Goiânia, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.dm.com.br/materias/show/t/brasil_desenvolve_novo_farmaco_contra_tuberculose>. Acesso em: 24 mar. 2009.

DIÁRIO DO COMÉRCIO. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. São Paulo, 29 mar. 2009. Disponível em: <www.dcomercio.com.br/Materia.aspx?canal=63&materia=13548>. Acesso em: 24 mar. 2009.

DIÁRIO DO GRANDE ABC. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. São Bernardo do Campo, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.tecnologia.dgabc.com.br/default.asp?pt=secao&pg=detalhe&c=7&id=5734996&titulo=Brasil+desenvolve+novo+farmaco+contra+tuberculose>. Acesso em: 24 mar. 2009.

DIÁRIO DO NE. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. 24 mar. 2009. Disponível em: <www.diariodonordeste.globo.com/noticia.asp?codigo=252711&modulo=964>. Acesso em: 24 mar. 2009.

DIHITT SAÚDE. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. São Paulo, 3 de abril de 2009. Disponível em: <www.dihitt.com.br/noticia/-saude>. Acesso em: 14 de jun. 2009.

DIRIGIDA.COM.BR. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. 24 mar. 2009. Disponível em: <www.dirigida.com.br/news/pt_br/redirect_2662106.html>. Acesso em: 24 mar. 2009.

DOURADOS.AGORA.COM. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. Dourados, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.douradosagora.com.br/not-view.php?not_id=248580>. Acesso em: 24 mar. 2009.

EMPREFAR. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. Ponta Grossa, 29 mar. 2009. Disponível em: <www.emprefar.com.br/noticias/exibir/110/brasil-desenvolve-novo-farmaco-contra-tuberculose>. Acesso em: 29 mar. 2009.

ESTUDANDODIREITO. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. 24 mar. 2009. Disponível em: <www.estudandodireito.blogspot.com/2009/03/sinopse-24032009-resumo-dos-jornais.html>. Acesso em: 24 mar. 2009.

FAPEAM. País desenvolve novo fármaco contra tuberculose. Manaus, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.fapeam.am.gov.br/noticia.php?not=3172>. Acesso em: 24 mar. 2009.

FARMÁCIA.COM. Brasil y Chile desarrollan nueva vacuna contra la tuberculosis. Chile, 26 mar. 2009. Disponível em: <www.farmacias.com.co/web/index.php/content/view/643/180>. Acesso em: 29 mar. 2009.

FONTE NOTÍCIAS. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. Maceió, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.fontenoticias.com.br/lernoticia.php?area=19&id=60907>. Acesso em: 24 mar. 2009.

G1. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. São Paulo, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.globo.com/Noticias/Brasil/0,,MUL1055647-5598,00.html>. Acesso em: 24 mar. 2009.

GAZETA DA SERRA. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. Sobradinho, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.gazetadaserra.com.br/noticias.php?intIdUltimaNoticia=73536>. Acesso em: 24 mar. 2009.

GAZETA DO SUL. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. Santa Cruz do Sul, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.gazetadosul.com.br/default.php?arquivo=ultimas.php&intIdUltimaNoticia=73536>. Acesso em: 24 mar. 2009.

GOVERNO DO PARANÁ (clipping). Brasil apresenta remédio contra tuberculose. São Paulo, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.meujornal.com.br/para/Jornal/Materias/integra.aspx?id=979337>. Acesso em: 24 mar. 2009.

GRÊMIO DA POLI USP. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. São Paulo, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.gremio.poli.usp.br/agregador/index.php>. Acesso em: 24 mar. 2009.

JORNAL NC.COM.BR. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. Marau, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.jornalnc.com.br/index2.php?option=com_content&do_pdf=1&id=9453>. Acesso em: 24 mar. 2009.

IG. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. São Paulo, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.ultimosegundo.ig.com.br/brasil/2009/03/24/brasil+desenvolve+novo+farmaco+contra+tuberculose+5009975.html>. Acesso em: 24 mar. 2009.

INFECTOLOGIA.ORG.BR. País desenvolve novo fármaco contra tuberculose. São Paulo, 29 mar. 2009. Disponível em: <www.infectologia.org.br/default.asp?site_Acao=mostraPagina&paginaId=134&mNoti_Acao=mostraNoticia¬iciaId=4696>. Acesso em: 24 mar. 2009.

INSTITUTO MAURÍCIO PUPO DE EDUCAÇÃO E PESQUISA. País desenvolve novo fármaco contra tuberculose. São Paulo, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.ipupo.com.br/detalhes_noticias.php?id=405>. Acesso em: 24 mar. 2009.

IWASSO, Simone. País desenvolve novo fármaco contra tuberculose. *O Estado de São Paulo*. São Paulo, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.estadao.com.br/estadaodehoje/20090324/not_imp343647,0.php>. Acesso em: 24 mar. 2009.

IWASSO, Simone. País desenvolve novo fármaco contra tuberculose. Clipping UNESP, São Paulo, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.unesp.br/aci/clipping/240309i.php>. Acesso em: 24 mar. 2009.

JARAGUÁ AM. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. Jaraguá do Sul, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.jaraguaam.com.br/noticias/view?id=1660>. Acesso em: 24 mar. 2009.

JORNAL DA CIÊNCIA. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. Rio de Janeiro, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.jornaldaciencia.org.br/Detalhe.jsp?id=62428b>. Acesso em: 24 mar. 2009.

JORNAL DA TARDE. Brasil apresenta remédio contra tuberculose. São Paulo, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.txt.jt.com.br/editorias/2009/03/24/ger-1.94.4.20090324.15.1.xml>. Acesso em: 24 mar. 2009.

JORNAL DE PIRACICABA. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. Piracicaba, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.jpjornal.com.br/capa/default.asp?acao=viewnot&idnot=89381&cat=114>. Acesso em: 24 mar. 2009.

LUSTOSA.NET. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. 24 mar. 2009. Disponível em: <www.lustosa.net/noticias/188991.php>. Acesso em: 24 mar. 2009.

MEGAMINAS.COM. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. 25 mar. 2009. Disponível em: <www.megaminas.globo.com/2009/03/24/brasil-desenvolve-novo-farmaco-contratuberculose>. Acesso em: 25 mar. 2009.

MSN NOTÍCIAS. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. 24 mar. 2009. Disponível em: <www.noticias.br.msn.com/brasil/artigo.aspx?cp-documentid=18753716>. Acesso em: 24 mar. 2009.

NEWS FOR DEV. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. 29 mar. 2009. Disponível em: <newsfordev.org/source1569-show=50-75.html>. Acesso em: 24 mar. 2009.

NOTÍCIAS LIMÃO. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. 24 mar. 2009. Disponível em: <www.noticias.limao.com.br/geral/ger88977.shtm>. Acesso em: 24 mar. 2009.

OPINIÃO E NOTÍCIA. Pesquisadores desenvolvem droga contra a tuberculose. 25 mar. 2009. Disponível em: <www.opiniaoenoticia.com.br>. Acesso em: 25 mar. 2009.

PAULÍNIA EM FOCO (PEF). Pesquisadores desenvolvem droga contra a tuberculose. Paulínia, 25 mar. 2009. Disponível em: <www.pauliniaemfoco.com.br/noticias.php?pg=noticia&id=1784>. Acesso em: 14 jun. 2009.

PLUGNET. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.plugin.psi.br/ler_noticia.php?tipo=individual&id=9775&categ=6>. Acesso em: 24 mar. 2009.

POP NEWS. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. 24 mar. 2009. Disponível em: <www.pop.com.br/popnews/popnews.php?interna&id=234459&categoria=brasil>. Acesso em: 24 mar. 2009.

PORTAL VERDES MARES. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. Fortaleza, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.verdesmares.globo.com/v3/canais/noticias.asp?codigo=252711&modulo=964>. Acesso em: 24 mar. 2009.

PORTALSETE. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. Belo Horizonte, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.portalsete.com.br/noticias/mostra.asp?noticias=8110&Classe=>. Acesso em: 24 mar. 2009.

RADIO DA MODA GOIANA. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. Goiânia, 29 mar. 2009. Disponível em: <www.radiodamodagoiana.com/noticia.php?id=2262>. Acesso em: 24 mar. 2009.

RÁDIO MUNDIAL. Brasil apresenta remédio contra tuberculose. São Paulo, 25 mar. 2009. Disponível em: <www.radiomundial.com.br/jornalboanoticia/?id=5807>. Acesso em: 25 mar. 2009.

RADIO TERRA FM. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. Goiânia, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.radioterrafm.com.br/noticia.php?id=1262>. Acesso em: 24 mar. 2009.

RCM PHARMAGAZINE. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. Linda-a-velha, 31 mar. 2009. Disponível em: <www.rcmpharma.com/news/2045/51/Brasil-desenvolve-novo-farmaco-contratuberculose.html>. Acesso em: 14 jun. 2009.

REPORTER DIÁRIO. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. São Paulo, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.reporterdiario.com.br/index.php?id=125196&secao=15>. Acesso em: 24 mar. 2009.

SANDESJUNIOR. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. Goiânia, 29 mar. 2009. Disponível em: <www.sandesjunior.com/radio/noticia.php?id=132>. Acesso em: 24 mar. 2009.

SAÚDE GLOBAL. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. Lisboa, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.saudeglobal.com>. Acesso em: 24 mar. 2009.

SBN NOTÍCIAS. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. Santa Bárbara d'Oeste, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.sbnoticias.com.br/vernoticia.php?id=49660>. Acesso em: 24 mar. 2009.

SBS TECNOLOGIA. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. São Bento do Sul, 29 mar. 2009. Disponível em: <www.sbsti.com.br/news/gnsa.php>. Acesso em: 24 mar. 2009.

SINFARMIG (Sindicato dos Farmacêuticos do Estado de Minas Gerais). Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. Belo Horizonte, 29 mar. 2009. Disponível em: <www.sinfarmig.org.br/clipping.php?id=595>. Acesso em: 24 mar. 2009.

SQUALIDADE. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. 24 mar. 2009. Disponível em: <www.squalidade.com.br/noticias.html>. Acesso em: 24 mar. 2009.

TV UNIÃO. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. Fortaleza, 29 mar. 2009. Disponível em: <www.rede.uniao.com.br/?pg=ler&id=518>. Acesso em: 29 mar. 2009.

VEJA NOTÍCIAS. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. São Paulo, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.veja.abril.com.br/agencias/ae/brasil/detail/2009-03-24-321256.shtml>. Acesso em: 24 mar. 2009.

VEJA. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. São Paulo, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.veja.abril.com.br/saude/index.shtml>. Acesso em: 24 mar. 2009.

VIAMÃOHOJE. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. Viamão, 24 mar. 2009. Disponível em: <www.viamaohoje.com.br/brasil-desenvolve-novo-farmaco-contra-tuberculose>. Acesso em: 24 mar. 2009.

XINHUANET.COM. Desarrollan en Brasil nueva vacuna contra la tuberculosis. China, 25 mar. 2009. Disponível em: <www.spanish.xinhuanet.com/spanish/2009-03/25/content_844741.htm> e <www.spanish.china.org.cn/international/txt/2009-03/25/content_17499821.htm>. Acessos em: 25 mar. 2009.

YAHOO NOTÍCIAS. Brasil desenvolve novo fármaco contra tuberculose. 24 mar. 2009. Disponível em: <www.br.noticias.yahoo.com/s/24032009/25/manchetes-brasil-desenvolve-novo-farmaco-tuberculose.html>. Acesso em: 24 mar. 2009.

Internet/Unesp Ciência

a) sites em português

GIRARDI, Giovana. Droga para o 3º. Mundo. Unesp Ciência, 2 out. 2009. Disponível em: <www.unesp.br/aci/revista/ed02/pdf/UC_02_Pmapa.pdf>. Acesso em: 2 out. 2009.

G1. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.g1.globo.com/Noticias/Ciencia/0,MUL1326251-5603,00.html>. Acesso em: 2 out. 2009.

180 GRAUS. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: www.180graus.brasilportais.com.br/geral/brasileiros-pesquisam-droga-com-potencial-para-tratar-aids-247528.html>. Acesso em: 2 out. 2009.

A FOLHA JEQUIÉ (BA). Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: www.afolhajequeie.com.br/geral.php?noticia=184&titulo=Brasileiros%20pesquisam%20droga%20com%20potencial%20para%20tratar%20aids%20e%20tumores>. Acesso em: 10 out. 2009.

AGENCIA AIDS. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: www.agenciaaids.com.br/clipping/aids_02102009.htm#_Toc242233828>. Acesso em: 2 out. 2009.

ALBERTO RIBEIRO NO TWITTER. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: twitter.com/ricardofgm>. Acesso em: 2 out. 2009.

APARECIDA.NET (Aparecida de Goiânia). Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: www.aparecidanet.com.br/?pg=noticia&id=927>. Acesso em: 2 out. 2009.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO ATACADO FARMACÊUTICO (ABAFARMA). Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: www.abafarma.com.br/?canal=70&id=615>. Acesso em: 12 out. 2009.

AVOL (Antônio Viana On Line). Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: www.antonioviana.com.br/2009/site/ver_noticia.php?id=60083>. Acesso em: 2 out. 2009.

BELA VISTA HOJE (MS). Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: www.belavistahoje.com.br/index.php?option=com_content&view=article&id=8475&Itemid=53>. Acesso em: 22 out. 2009.

BIOMEDICINA. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: www.biomedicina3l.com/2009/10/brasileiros-pesquisam-droga-com.html>. Acesso em: 2 out. 2009.

BIOMEDICINA UNIP (São Jose Rio Preto, SP). Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: www.biomedicinaunip.blogspot.com/2009/10/tratmento-da-aids-no-brasil.html>. Acesso em: 14 nov. 2009.

BLOG ARIPUANÃ. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: www.cidadedascachoeiras.2u.blog.br/2009/10/02/ciencia-e-saude-brasileiros-pesquisam-droga-com-potencial-para-tratar-aids-e-tumores/#>. Acesso em: 22 out. 2009.

BLOG GERAL DE NOTÍCIAS. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: www.jackspaces.blogspot.com/2009/10/brasileiros-pesquisam-droga-com.html>. Acesso em: 2 out. 2009.

BLOG JOVEM. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: www.jovensnainternet.blogspot.com/2009/10/brasileiros-pesquisam-droga-com.html>. Acesso em: 3 out. 2009.

BRASIL IMPRENSA LIVRE. Será o fim destas doenças sinistras? Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.brasilimprensa.com.br/noticias/visualizar.asp?Cod=40384>. Acesso em: 5 out. 2009.

BRASILNEWS. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.brasilnewsbrasil.blogspot.com/2009/10/brasileiros-pesquisam-droga-com.html>. Acesso em: 2 out. 2009.

BRASILOCAL. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.brasilocal.com/sao_paulo/aracatuba.html>. Acesso em: 2 out. 2009.

BUSKAKI.NET. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.buscaki.net.br/category/saude/brasileiros-pesquisam-droga-com-potencial-para-tratar-aids-e-tumores>. Acesso em: 2 out. 2009.

CALDEIRÃO DE NOVIDADES. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.caldeiraodenovidadescien.blogspot.com/>. Acesso em: 2 out. 2009.

CAMAÇARI FATOS E FOTOS. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.camacarifatosefotos.com.br/cff_fatos.php?cod_fato=29620>. Acesso em: 2 out. 2009.

CARA METADE. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.carametade.com/v1.0/noticia/index.php?idNoticia=2981>. Acesso em: 5 out. 2009.

CEM LIMITES. Um novo remédio produzido por pesquisadores brasileiros oferece um baixo custo para o desenvolvimento de fármacos. 2 out. 2009. Disponível em: <www.cemlimites.com/2009/10/droga-com-potencial-para-tratar-aids-e.html>. Acesso em: 2 out. 2009.

CENTERSHOP. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.centershop.com.br/mostra_conteudo.php?referencia=ciencia_tecnologia&conteudo=69399>. Acesso em: 2 out. 2009.

CIDADE BRANCA (Corumbá, MS) Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.cidadebranca.com.br/contents.php?CID=71292>. Acesso em: 2 out. 2009.

CIRCUITO MATO GROSSO. Brasileiros pesquisam droga para tratar Aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.circuitomt.com.br/home/materia/31427>. Acesso em: 2 out. 2009.

CLOVIS DUARTE BLOG (Porto Alegre). Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.camera2.com.br/noticia_ler.php?id=186786>. Acesso em: 2 out. 2009.

CLUBE NATAL FM. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.clubenatal.fm/noticias/?id=9765,BRASILEIROS-PESQUISAM-DROGA-COM-POTENCIAL-PARA-TRATAR-AIDS-E-TUMORES>. Acesso em: 5 out. 2009.

COGUMELOS MÁGICOS. Brasileiros pesquisam droga [fungo] com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.cogumelosmagicos.org/forum/showthread.php?p=68139>. Acesso em: 15 out. 2009.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA (CRF, Pará). Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.crfpa.org.br/Noticias/2009/outubro%202009/0210not1908.htm>. Acesso em: 2 out. 2009.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO (CRF-SP). Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.crfsp.org.br/joomla/index.php?option=com_content&view=article&id=1722:clipping-2102009&catid=42:clipping&Itemid=60>. Acesso em: 5 out. 2009.

CORREIO DO JURUÁ (Acre). Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.correiodojurua.com.br/>. Acesso em: 2 out. 2009.

COUNTRY.COM.BR. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.pt-br.country.com.br/tag/tumores>. Acesso em: 2 out. 2009.

CRISTIANOLIMA.COM. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.cristianolima.com/index.php?option=23&news=9472&PHPSESSID=e077db96d09dc1e0e1f56da73b29a50>. Acesso em: 5 out. 2009.

CUIDE BEM DE VOCÊ. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.cuidebemdevoce.yolasite.com/index/brasileiros-pesquisam-droga-com-potencial-para-tratar-aids-e-tumores>. Acesso em: 2 out. 2009.

DIARIO DE IGUAPE. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.diariodeiguape.com/2009/10/02/prefeito-merce-pleiteia-mais-de-r-5-milhoes-em-recursos-federais>. Acesso em: 2 out. 2009.

DIÁRIO DO GRANDE ABC. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.ggabc.com.br/>. Acesso em: 2 out. 2009.

DIHITT. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.misterios.net63.net/?p=403#more-403>. Acesso em: 2 out. 2009.

DIGNOW.NET (blog). Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.dignow.net/post/brasileiros-pesquisam-droga-com-potencial-para-tratar-aids-e-003115292>. Acesso em: 14 nov. 2009.

DIMENSÃO FM. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.dimensaofm.com.br/portal2/index.php?option=com_content&view=article&id=796:brasileiros-pesquisam-droga-com-potencial-para-tratar-aids-e-tumores&catid=55:noticias-nacionais&Itemid=94>. Acesso em: 2 out. 2009.

DIOGO BIOTECH. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.diogobiotech.blogspot.com/2009/10/brasileiros-pesquisam-droga-com.html>. Acesso em: 2 out. 2009.

ELO SILLES BLOG. Notícia Maravilhosa. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.elosilles.blogspot.com/2009/10/noticia-maravilhosa.html>. Acesso em: 2 out. 2009.

ENE ON LINE Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.eneonlinenoticias.blogspot.com/2009/10/composto-100-nacional-foi-desenvolvido.html>. Acesso em: 2 out. 2009.

EPTV.COM NOTÍCIAS. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.eptv.globo.com/noticias/noticias_interna.aspx?272985>. Acesso em: 2 out. 2009.

ERIKA BARUCO BLOG. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 3 out. 2009. Disponível em: <twitter.com/Erika_Baruco>. Acesso em: 3 out. 2009.

ESTADO DO ACRE. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.oestadoacre.com/>. Acesso em: 2 out. 2009.

FALA BAHIA. Aids e tumores: brasileiros pesquisam drogas potenciais. 2 out. 2009. Disponível em: <www.portalbahia.com.br/falabahia/?p=10722>. Acesso em: 2 out. 2009.

FALA SÉRIO BLOG. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.umundododepapel.blogspot.com/2009/10/brasileiros-pesquisam-droga-com.html>. Acesso em: 5 out. 2009.

FEDERAÇÃO INTERESTADUAL DOS ODONTOLOGISTAS – FIO (Brasília). Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.fio.org.br/fio_021009_5.html>. Acesso em: 14 nov. 2009.

FOLHA DO MS. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.folhadoms.com.br/site/index.php?option=com_content&view=article&id=3579:brasileiros-pesquisam-droga-com-potencial-para-tratar-aids-e-tumores&catid=1:ultimas>. Acesso em: 2 out. 2009.

FONTE TV (Goiânia, GO). Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.fonte.tv.br/index.php?area=importnews&idn=14>. Acesso em: 14 nov. 2009.

FRIEND FEED. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.friendfeed.com/edsonleal/b4193735/brasileiros-pesquisam-droga-potencial-para>. Acesso em: 15 out. 2009.

GAZETAWEB (Alagoas). Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.gazetaweb.globo.com/v2/noticias/texto_completo.php?c=186759>. Acesso em: 2 out. 2009.

GESTOS – SOROPOSITIVIDADE, COMUNICAÇÃO E GÊNERO. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.gestospe.org.br/web/noticias/conteudo1/?conteudo=63602_1108&secao=2&autenticacao=0,5795186>. Acesso em: 9 out. 2009.

GRUPO DE APOIO À PREVENÇÃO DA AIDS (GAPA-RIBEIRÃO PRETO). Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.gaparp.org.br/noticias/index.php?id=22905>. Acesso em: 9 out. 2009.

HC NEWS (UFPR). Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.hc.ufpr.br/news/detalhe.php?id=6350>. Acesso em: 2 out. 2009.

HEMOCENTRO DE RIBEIRÃO PRETO. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.143.107.223.3/www2/noticiasimprensaconteudo.asp?id=1839>. Acesso em: 2 out. 2009.

IDADE DO LOBO. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.idadedolobo.com.br/Home.aspx>. Acesso em: 5 out. 2009.

INNOVATIO. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.openinnovatio.org/2009/10/02/brasileiros-pesquisam-droga-com-potencial-tratar-aids-tumores/>. Acesso em: 2 out. 2009.

JORNAL NACIONAL. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.jornalnacional.globo.com/>. Acesso em: 2 out. 2009.

KRESS INDUSTRIAL FARMOQUÍMICA LTDA. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.kress.com.br/noticias/brasileiros-pesquisam-droga-com-potencial-para-tratar-aids-e-tumores>. Acesso em: 9 out. 2009.

LABORATÓRIO DA CIÊNCIA. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.showdaciencia.blogspot.com/2009/10/brasileiros-pesquisam-droga-com.html>. Acesso em: 3 out. 2009.

LAGOA DE DENTRO ON LINE. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.lagoadedentro.blogspot.com/2009/10/brasileiros-pesquisam-droga-com.html>. Acesso em: 2 out. 2009.

LÍDER 95 FM (RIO VERDE, GO). Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.lider95fm.com.br/lider/index.php?option=com_content&view=article&id=52:brasileiros-pesquisam-droga-com-potencial-para-tratar-aids-e-tumores>. Acesso em: 9 out. 2009.

LOOK FOR DIAGNOSIS. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.lookfordiagnosis.com/news.php?lang=3&term=Doen%C3%A7as+Do+Sistema+Imune&from=16>. Acesso em: 12 out. 2009.

MIDIANEWS. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.midianews.com.br/?pg=noticias&cat=13&idnot=8537>. Acesso em: 2 out. 2009.

MILLENÍUM INFORMÁTICA. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.mileniuminformatica.com.br/news/index.php?id=408>. Acesso em: 10 out. 2009.

MULTI PIXEL INFORMÁTICA (BH). Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.multipixel.com.br/beta/2009/10/brasil-brasileiros-pesquisam-droga-com-potencial-para-tratar-aids-e-tumores/>. Acesso em: 14 nov. 2009.

MISTÉRIOS.NET. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.misterios.net63.net/?p=403#more-403>. Acesso em: 2 out. 2009.

NOSSA RÁDIO FM. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.nossaradiofm.com.br/site/scr/vernoticia.asp?idNtc=1960>. Acesso em: 2 out. 2009.

NOTÍCIAS 24H. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.noticias24hr.com/brasil-brasileiros-pesquisam-droga-com-potencial-para-tratar-aids-e-tumores/67456>. Acesso em: 15 out. 2009.

NOTÍCIAS GERAIS E DO GRANDE OESTE DE SC. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.clauderioaugusto.com.br/2009/10/brasil-brasileiros-pesquisam-droga-com-potencial-para-tratar-aids-e-tumores/>. Acesso em: 2 out. 2009.

NUCLEO DE ESTUDOS EM DOENÇAS NED/FASI. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.nedfasi.blogspot.com/2009/10/021009-06h30-atualizado-em-021009-11h12.html>. Acesso em: 6 out. 2009.

O PANTANEIRO (Aquidauana). Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.opantaneiro.com.br/noticias/online.asp?id=89712>. Acesso em: 2 out. 2009.

OPEN INNOVATIO. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.openinnovatio.org/2009/10/02/brasil-brasileiros-pesquisam-droga-com-potencial-para-tratar-aids-e-tumores/>. Acesso em: 2 out. 2009.

OFICINA DA MODA. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.oficinadamoda.com.br/noticias/moda/jornalismo+G1>. Acesso em: 2 out. 2009.

PANELA COM PRESSÃO. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.panelacompressao.blogspot.com/2009/10/brasil-brasileiros-pesquisam-droga-com-potencial-para-tratar-aids-e-tumores/>. Acesso em: 10 out. 2009.

PORTAL SANHAUÁ. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 3 out. 2009. Disponível em: <www.portalsanhaua.com.br/noticia.php?id=7983>. Acesso em: 22 out. 2009.

PORTAL DAS CURIOSIDADES. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.portaldascuriosidades.com/forum/index.php?topic=70964.new>. Acesso em: 5 out. 2009.

PLANETA SOCIAL (Porto Velho). Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.planetasocial.com.br/portal/modules/news/article.php?storyid=183>. Acesso em: 14 nov. 2009.

PLANTÃO MARMOTA. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.marmota.org/plantao/>. Acesso em: 2 out. 2009.

PORTAL UNICAMP. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.unicamp.br/unicamp/imprensa/clipping-unicamp/2009/outubro-2009/2-de-outubro-de-2009>. Acesso em: 14 nov. 2009.

PORTAL UNIPE (Centro Universitário de João Pessoa). Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.unipe.br/ver.php?ex=s&id=2374>. Acesso em: 2 out. 2009.

PORTAL VITRINE. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.portalvitrine.com.br/news.php?id=2189>. Acesso em: 2 out. 2009.

PRONEP (MEDICINA DOMICILIAR). Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.pronep.com.br/noticia.jsp?id=217>. Acesso em: 22 out. 2009.

PRONTUÁRIO DE NOTÍCIAS. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.prontuariodenoticias.com.br/noticias.asp?secao=PE&id=6810>. Acesso em: 12 out. 2009.

PLUG MANIA. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.plugmania.com.br/?pg=rapidinhas&id=1278>. Acesso em: 12 out. 2009.

PRÓ NATURAIS. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.promelgv.wordpress.com/>. Acesso em: 2 out. 2009.

PROFESSOR MARCOS MIOLA. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.professormiola.blogspot.com/2009/10/g1-ciencia-e-saude-noticias-brasileiros.html>. Acesso em: 2 out. 2009.

RÁDIO 1090 GOIÂNIA. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.radio1090.com.br/index.php?area=plantaio&id_noticia=14>. Acesso em: 14 nov. 2009.

RÁDIO CAMPO MAIOR. . Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.sistemamaior.com.br/radio_campomaior/ler_noticia.php?id=6694>. Acesso em: 2 out. 2009.

RÁDIO DIFUSORA CÁCERES. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.difusoracaceres.com.br/?page=noticiasver&id=2838>. Acesso em: 2 out. 2009.

RÁDIO PARANAÍBA. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.radioparanaiba.com.br/Inicio/p2_articleid/2217>. Acesso em: 2 out. 2009.

RÁDIO PÉROLA FM (Bragança, PA). Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.radioperola.com/>. Acesso em: 2 out. 2009.

RÁDIO PESCADORES. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.radiopescadores.com/pescadores/?p=3057>. Acesso em: 2 out. 2009.

RÁDIO SORRISO (Sorrito, MT). Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.radiosorriso.com.br/index.php?PG=exibe.php¬icia=18930>. Acesso em: 2 out. 2009.

RAMBINHO BLOG. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.rambinho.blogspot.com/>. Acesso em: 2 out. 2009.

REDE EDUCATIVA INSTITUTO DAS APÓSTOLAS DO SAGRADO CORAÇÃO DE JESUS. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.apostolas.org.br/v2009/news.php?noticia=9617>. Acesso em: 2 out. 2009.

REDE NACIONAL DE PESSOAS VIVENDO COM AIDS (RNP+). Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.rnpvha.org.br/modules/news/article.php?storyid=1225>. Acesso em: 3 out. 2009.

REDE RBC TB. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.rbctvaudiencia.blogspot.com/2009/10/jornal-tv-noticias-editor.html>. Acesso em: 2 out. 2009.

SAÚDE ALAGOAS. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.saudealagoas.com.br/site/beta/index.php>. Acesso em: 14 nov. 2009.

SINDICADO DOS TRABALHADORES NA INDÚSTRIA DE PURIFICAÇÃO DE ÁGUA E EM SERVIÇOS DE ESGOTO NO DISTRITO FEDERAL (Sindágua-DF) . Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.sindaguadf.org.br/detalhe_ultima.asp?CODULTIMAS=1114>. Acesso em: 2 out. 2009.

SINDICATO DOS EMPREGADOS DE ENTIDADES DE ASSISTÊNCIA SOCIAL E FORMAÇÃO PROFISSIONAL DO DISTRITO FEDERAL (SINDAF). Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.sindaf.org.br/website/responsabilidade-socio-ambiental/43-saude/1544-brasileiros-pesquisam-droga-com-potencial-para-tratar-aids-e-tumores.html>. Acesso em: 2 out. 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar AIDS e outras infecções. 2 out. 2009. Disponível em: <www.infectologia.org.br/default.asp?site_Acao=mostraPagina&paginaId=134&mNoti_Acao=mostraNoticia&NoticiaId=11059>. Acesso em: 9 out. 2009.

SN1 (Sergipe). Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.sn1.globo.com/default.asp?act=visualizar&id=112071>. Acesso em: 2 out. 2009.

STYLO FM. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.stylofm.com.br/noticias-do-g1/brasileiros-pesquisam-droga-com-potencial-para-tratar-aids-e-tumores>. Acesso em: 2 out. 2009.

SYSTEMFOX (Igarapé, MG). Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.systemsfox.com.br/Default.asp?p=artigos&id=260>. Acesso em: 2 out. 2009.

TARCILA MUNIZ. Brasil em frente de pesquisa com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.tarcilamuniz.blogspot.com/2009/10/ciencia-e-saude-brasil-em-frente-de.html>. Acesso em: 15 out. 2009.

THALLES. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.thallesmva.blogspot.com/2009_10_01_archive.html>. Acesso em: 9 out. 2009.

TRIBUNA DE CACOAL (RO). Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 3 out. 2009. Disponível em: <www.tribunadecacoal.blogspot.com/2009/10/brasileiros-pesquisam-droga-com.html>. Acesso em: 5 out. 2009.

TRIBUNA DO NORTE (PR). Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.tribunadonorte.com/index.php?setor=DETALHESNOTICIA&nid=434209>. Acesso em: 2 out. 2009.

TVi. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.tvi.com.br/noticias/0,NOTICIAS,5,181,5059,COMPOSTO+100+NACIONAL+FOI+DESENVOLVIDO+A+U+M+CUSTO+DE+US+10+MILHOES,EX-3,00.html>. Acesso em: 22 out. 2009.

TURISMO E NEGÓCIOS. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.turismoenegocios.tur.br/page.php?15>. Acesso em: 2 out. 2009.

TWEETMEME CLINICADENTÁRIA. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.tweetmeme.com/story/199001778/redirect-notice>. Acesso em: 2 out. 2009.

UOU ULTIMAS NOTICIAS ON LINEHTTP. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.uou.com.br/index.php>. Acesso em: 2 out. 2009.

UM MUNDO DE PAPEL. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.umundododepapel.blogspot.com/2009/10/brasileiros-pesquisam-droga-com.html>. Acesso em: 2 out. 2009.

VIDA UNIVERSITÁRIA. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.vidauniversitaria.com.br/blog/?p=39186>. Acesso em: 2 out. 2009.

VIRGEM EM CÂNCER. Brasileiros pesquisam droga com potencial para tratar aids e tumores. 2 out. 2009. Disponível em: <www.virgemcancer.wordpress.com/2009/10/09/brasileiros-pesquisam-droga-com-potencial-para-tratar-aids-e-tumores>. Acesso em: 9 out. 2009.

b) sites em inglês

ALL VOICES. Brazil develops medicine effective on rebuilding immune system. 6 out. 2009. Disponível em: <www.allvoices.com/news/4308920>. Acesso em: 10 out. 2009.

BALITA-DOT-PH. Brazil develops medicine effective on rebuilding immune system. 6 out. 2009. Disponível em: <www.balita.ph/2009/10/05/brazil-develops-medicine-effective-on-rebuilding-immune-system/>. Acesso em: 16 out. 2009.

BRAZIL NEWS HEADLINE. Brazil develops medicine effective on rebuilding immune system. 6 out. 2009. Disponível em: <www.1stheadlines.com/brazil.htm>. Acesso em: 6 out. 2009.

CHINA NEWS. Brazil develops medicine effective on rebuilding immune system. 5 out. 2009. Disponível em: <news.xinhuanet.com/english/2009-10/05/content_12182360.htm>. Acesso em: 6 out. 2009.

CONGOO. Brazil develops medicine effective on rebuilding immune system. 6 out. 2009. Disponível em: <www.congoo.com/news/2009October5/Brazil-develops-medicine-effective-rebuilding>. Acesso em: 10 out. 2009.

DIMOND CHIROPRACTIC. Brazil develops medicine effective on rebuilding immune system. 6 out. 2009. Disponível em: <www.dimondchiropractic.com/sore-neck-back/chiropractor-back-pain-sore-neck/brazil-develops-medicine-effective-on-rebuilding-immune-system-xinhua.html>. Acesso em: 6 out. 2009.

ENCYCLOPEDIA.COM. Brazil develops medicine effective on rebuilding immune system. 5 out. 2009. Disponível em: <www.encyclopedia.com/doc/1P2-20848541.html>. Acesso em: 14 nov. 2009.

GABBR.COM (SOCIAL NEWS COMMUNITY). Brazil develops medicine effective on rebuilding immune system. 6 out. 2009. Disponível em: <www.gabbr.com/news/2009/10/4169/Brazil-develops-medicine-effective-on-rebuilding-immune-system/>. Acesso em: 10 out. 2009.

HIGH BEAM RESEARCH. Brazil develops medicine effective in rebuilding immune system. 5 out. 2009. Disponível em: <www.highbeam.com/doc/1P2-20848541.html>. Acesso em: 14 nov. 2009.

HIV SINGAPORE. Brazil develops medicine effective on rebuilding immune system. 6 out. 2009. Disponível em: <www.shimclinic.com/hiv-singapore/#>. Acesso em: 6 out. 2009.

INDIAN TIMES. Brazil develops medicine effective on rebuilding immune system. 6 out. 2009. Disponível em: <www.iplexta.indiatimes.com/article/0cgJb3hg6R7Dd>. Acesso em: 11 out. 2009.

LATIN AMERICA NEWS. Brazil develops medicine effective on rebuilding immune system. 6 out. 2009. Disponível em: <www.latinamericalinks.com/latin_america_news_October_05_2009.htm>. Acesso em: 11 out. 2009.

MEDICAL NEWS DAILY. Brazil develops medicine effective on rebuilding immune system. 6 out. 2009. Disponível em: <www.medicalnewsdaily.com/Immune+System.htm>. Acesso em: 6 out. 2009.

NEWS ON VISION. Brazil develops medicine effective on rebuilding immune system. 6 out. 2009. Disponível em: <news.osvision.com/XMLT?searchval=%22Infectious%20Diseases%22&languageiso=en>. Acesso em: 6 out. 2009.

NEWSTIN. Brazil develops medicine effective on rebuilding immune system. 6 out. 2009. Disponível em: <www.newstin.co.uk/tag/uk/148747713>. Acesso em: 16 out. 2009.

ORAL CANCER FOUNDATION. Brazil develops medicine effective on rebuilding immune system. 6 out. 2009. Disponível em: <www.oralcancerfoundation.org/contact>. Acesso em: 6 out. 2009.

RADIO HAVANA CUBA. Brazil develops medicine effective on rebuilding immune system. 6 out. 2009. Disponível em: <www.rhc.cu/ingles/a_american/09/octubre/6/lati5.htm>. Acesso em: 14 out. 2009.

SILO BREAKER. Brazil develops medicine effective on rebuilding immune system. 6 out. 2009. Disponível em: <www.silobreaker.com/brazil-develops-medicine-effective-on-rebuilding-immune-system-5_2262647772572286980>. Acesso em: 15 out. 2009.

SPIDERED NEWS. Brazil develops medicine effective on rebuilding immune system. 6 out. 2009. Disponível em: <www.spiderednews.com/MedicineandDrugs_I.htm?url=@http://news.xinhuanet.com/english/2009-10/05/content_12182360.htm>. Acesso em: 6 out. 2009.

TECHNORATI. Brazil develops medicine effective on rebuilding immune system. 6 out. 2009. Disponível em: <www.technorati.com/posts/CP0UBS_UPz6rUAK7F7JVv1_BvTrzI8QC772I9XiYiP4%3D>. Acesso em: 10 out. 2009.

THE NEW LIGHT OF MYANMAR. Brazil develops medicine effective on rebuilding immune system. 6 out. 2009. Disponível em: <www.issuu.com/myanmar/docs/nlm-06oct-2009>. Acesso em: 6 out. 2009.

USA TODAY. Brazil develops medicine effective on rebuilding immune system. 6 out. 2009. Disponível em: <www.content.usatoday.com/topics/article/Organizations/Government+Bodies/_National+Institute+of+Allergy+and+Infectious+Diseases/0cgJb3hg6R7Dd/1_National_Institute_of_Allergy_and_Infectious_Diseases>. Acesso em: 6 out. 2009.

VACCINATION NEWS. Brazil develops medicine effective on rebuilding immune system. 6 out. 2009. Disponível em: <www.vaccinationnews.com/All_the_News/most_recent.htm>. Acesso em: 12 out. 2009.

ORAL CANCER NEWS. Brazil develops medicine effective for rebuilding immune system. 6 out. 2009. Disponível em: <news.xinhuanet.com / Author: Fang Yang //>. Acesso em: 6 out. 2009.

c) sites em espanhol

SPANISH.CHINA.COM.BR. Desarrollan en Brasil medicina contra SIDA y tumores cancerígenos. 4 out. 2009. Disponível em: <www.spanish.china.org.cn/international/txt/2009-10/05/content_18655100.htm>. Acesso em: 14 out. 2009.

DIARIO DIGITAL AERONOTÍCIAIS (PERU). Desarrollan en Brasil medicina contra SIDA y tumores cancerígenos. 6 out. 2009. Disponível em: <www.aeronoticias.com.pe/noticiero/index.php?option=com_content&view=article&id=6136:desarrollan-en-brasil-medicina-contrasida-y-tumores-cancerigenos-&catid=46&Itemid=76>. Acesso em: 14 out. 2009.