

## **Ciência para o Desenvolvimento – FAPESP 13668**

Propostas para Núcleos de Pesquisa Orientada a Problemas em São Paulo (NPOP-SP) do Programa Ciência para o Desenvolvimento estabelecidos em colaboração entre Institutos de Pesquisa e, desejavelmente, Universidades ou Instituições de Ensino Superior, e órgãos de governo ou empresas.

**Área de concentração do edital:**

### **3.1.1 Saúde**

#### **1) Pesquisa sobre sistemas integrados de informação em saúde: grandes bases de dados (big-data), inteligência artificial e modelos preditivos.**

O entendimento que a saúde humana, a saúde animal e a saúde ambiental estão relacionadas, expressos no conceito de Saúde Única – *One health* – rege as atividades da Coordenadoria de Controle de Doenças/SES-SP, responsável pelo Sistema Estadual de Vigilância em Saúde do Estado de São Paulo. O Sistema inclui as atividades de vigilância sanitária e ambiental, vigilância de doenças transmissíveis, vigilância de doenças e agravos crônicos não transmissíveis e vigilância entomológica e animal, apoiadas por laboratórios de saúde pública e atividades de pesquisas básicas e de campo, e inovação; além disto, as atividades de Vigilância em Saúde contam com o suporte de sistemas de tecnologias de informação e comunicação.

Atualmente, os sistemas de tecnologias de informação e comunicação são constituídos por mais de 60 bancos de dados de grande porte, de naturezas e governanças distintas nos níveis Federal, Estadual, Municipais e privados, caracterizando uma fragmentação que fragiliza a gestão do Sistema Estadual de Vigilância em Saúde.

A integração dos Sistemas de Informação de Vigilância em Saúde, através de suas bases de dados, seria de grande importância para a atividade do Estado, sendo um marco referencial para as decisões dos gestores incluindo atividades de regulação e fiscalização. Essa integração deveria ser baseada em um modelo de gestão dinâmico, flexível e ágil promovendo respostas rápidas aos desafios emergentes, típicos da sociedade globalizada, além de coordenar a resposta estadual às doenças, aos agravos e aos riscos existentes ou potenciais, no âmbito da saúde coletiva. Deveria enfatizar o

planejamento, o monitoramento, a avaliação, a produção e divulgação de conhecimento, para a promoção, prevenção e controle das condições de saúde da população, em consonância com as características regionais e os princípios e diretrizes do SUS.

Para atender a estes pressupostos, se faz necessário, um sistema de tecnologia de informação e comunicação que integre os bancos de dados atualmente existentes com a finalidade de cruzar informações e elaborar relatórios gerenciais que subsidiem a análise e avaliação de situações visando a tomada de decisões em tempo hábil, tanto as que se referem à vigilância em saúde propriamente dita como outras relativas à assistência aos pacientes, programas de promoção de saúde, prevenção de doenças, etc. Para tanto, são imprescindíveis:

- a. o levantamento e identificação dos sistemas atualmente existentes e de seus bancos de dados, além de outros arquivos relevantes para as atividades de Vigilância em Saúde;
- b. o armazenamento, a organização, a disponibilização e a atualização dos bancos de dados em uma área física que atenda aos requisitos de segurança de sistemas;
- c. a conciliação dos objetivos da Vigilância em Saúde com as diretrizes da SES-SP;
- d. a criação de ferramentas e instrumentos para acesso hierarquizado aos bancos de dados integrados;
- e. a geração e disponibilização das informações em plataformas digitais.

Considerando o exposto a cima, os principais desafios do Sistema Estadual de Vigilância em Saúde são:

- **Falta de integração entre as bases dados de Vigilância em Saúde**  
Conforme define a Política de Vigilância em Saúde, as ações de vigilância em saúde devem ser realizadas de forma conjunta e não devem ter apenas o foco na doença, mas sim na promoção e proteção da saúde, e na prevenção de doenças. O ponto importante e o maior desafio, está relacionado a integração e organização dos bancos de dados existentes atualmente e a possibilidade de incorporação de novos bancos de dados, quando necessário, permitindo o funcionamento de

salas de situação e a elaboração de modelos preditivos, que possam lidar com tarefas simultâneas além de possibilitar a criação de correlações e obtenção de compreensão para apoiar a tomada de decisão mais oportuna.

Como desdobramentos deste principal desafio e diretamente vinculados aos principais indicadores de desempenho analisados pela vigilância em saúde, destacamos:

- **Falta de integração das bases de dados de oncologia no Estado de São Paulo.** Atualmente dispomos de diferentes sistemas de informação, com dados incompletos, inconsistentes e relatórios insuficientes, aumentando a probabilidade de erros e comprometendo a adequada e oportuna tomada de decisão.
- **Falta de integração dos sistemas de informação de segurança alimentar e nutricional para monitoramento da obesidade infantil e seus determinantes.** O principal benefício da integração dos bancos de dados seria conhecer o cenário para promoção de ambientes alimentares que propiciem que os indivíduos tenham opções de escolhas saudáveis, o que significa ter acesso aos alimentos (disponibilidade, proximidade, acessibilidade financeira, aceitabilidade e conveniência).
- **Reduzir a mortalidade precoce de portadores de doenças crônicas não transmissíveis.** A integração dos bancos de dados permitiria a identificação precoce de portadores de doenças crônicas não transmissíveis, tais como pacientes pré-diabéticos, diabéticos tipo II insulinizados e hipertensos resistentes ao tratamento, contribuindo para o desenvolvimento de aplicativos com a finalidade de monitorar o estado clínico destas pessoas, evitando sua mortalidade precoce.
- **Identificar populações de adolescentes suscetíveis a automutilação e tentativa de suicídio.** Os indicadores da OMS mostram que o suicídio é a segunda causa de morte entre jovens de 15 a 29 anos. As informações atualmente existentes nos bancos de dados e mídias

sociais são fragmentadas e não permitem a identificação e a abordagem adequada das populações sob risco.

- **Falta de integração de bases de dados de HIV, AIDS, sífilis adquirida, congênita e sífilis na gestação, hepatites, tuberculose**

Uma base de dados relacionada contemplará maior abrangência de casos identificados, obtendo maior detalhamento das variáveis disponíveis e a complementação das informações existentes nas bases de dados originais. Possibilitará ajustar a situação dos casos notificados que vieram a óbito; notificar novos casos a partir do conhecimento do desfecho fatal; identificar usuários em falha terapêutica e abandono de terapia. Estas ações programáticas melhoram a qualidade do cuidado ofertada aos indivíduos e contribuem para a redução da transmissão dos agravos infecciosos.

## **2) Vacinas para o vírus influenza: epidemiologia, plataformas para cultivo, equipamentos e cadeia produtiva.**

- Epidemiologia molecular do vírus influenza no Brasil e no Estado;
- Desenvolvimento de processos para cultivo dos vírus influenza em diferentes plataformas (ovos, células, etc);
- Pesquisa e desenvolvimento de antígenos universais;
- Desenvolvimento da cadeia produtiva, em especial meios de cultura, reagentes para controle de qualidade, padrões, etc;
- Desenvolvimento de equipamentos como liofilizadores, purificadores de água e de ar que são essenciais para a indústria farmacêutica de forma geral para os quais o Brasil é totalmente dependente do exterior;
- Desenvolvimento de plataformas para estudos clínicos na área, etc.

O mercado mundial de vacinas situa-se em torno de US\$ 36 bilhões e estima-se um crescimento de 5 a 8% ao ano; deve atingir US\$ 50 bilhões em 2023. Cerca de 90% deste mercado concentra-se no hemisfério norte (45% - América do Norte; 27% - Europa; 18% - Ásia e 11% para o restante do mundo).

O mercado público de vacinas no Brasil é, hoje, de cerca de R\$ 4,2 bilhões o que representa importante item de despesa do sistema de saúde

pública. O Brasil possui importantes centros distribuidores de vacinas, como a Fiocruz e o Instituto Butantan, mas ainda importa grande parte das vacinas do calendário vacinal.

O caso da vacina da influenza é paradigmático para se entender o que se passa na indústria nacional de vacinas e como são necessários investimentos para a sua consolidação. Adicionalmente, há que se desenvolver novo produtos, incluindo vacinas adjuvadas e vacinas com o dobro da carga antigênica, para cobertura vacinal da população idosa; vacinas produzidas em sistemas de cultivo baseados em células de mamíferos em substituição aos ovos embrionados e vacinas compostas por antígenos de regiões conservadas dos vírus e portanto de alcance universal.

Considerando que a vacina influenza tem enorme importância epidemiológica e econômica para o Estado de São Paulo e para o Brasil, seria esperado que houvesse uma base de conhecimentos sólidos, apoiada em pesquisas básicas e aplicadas no tema. Surpreendentemente, no entanto, esta base é incipiente.

Estrategicamente, apoiar a formação de grupos de pesquisa no tema seria importante para complementar todo o esforço despendido para dotar o país de uma fábrica moderna que, no momento, é a maior do hemisfério sul.

O exemplo da transferência tecnológica para a produção da vacina influenza serve exatamente para ilustrar como os processos de transferência de tecnologia bem sucedidos, como é o caso, não se acompanham de ações estratégicas de consolidação e expansão da tecnologia no mesmo patamar dos países desenvolvidos. O exemplo pode ser extrapolado para outras áreas de alta tecnologia e, principalmente, para a biotecnologia na qual o país ainda apresenta condições de ingresso na competição internacional. Esta constatação vale para os produtos recombinantes e para os anticorpos monoclonais.

**3) Biofármacos e Imunobiológicos: anticorpos monoclonais para alvos negligenciados, imunoterapia celular e processos pilotos para geração de produtos biológicos.**

- Desenvolvimento de anticorpos monoclonais para alvos negligenciados – antígenos bacterianos e virais (rábico, diftérico) venenos, toxinas e antígenos do câncer.
- Desenvolvimento de processos pilotos “single use” para geração de produtos biológicos (vacinas, proteínas recombinantes, anticorpos monoclonais).

Por biofármacos entende-se os produtos derivados ou produzidos por processos biológicos. Incluem-se nesta categoria as proteínas recombinantes e os anticorpos monoclonais. A indústria farmacêutica mundial é palco, no momento, de uma corrida para o desenvolvimento e uso destes produtos, principalmente quando se aproxima a data de expiração das patentes de produtos campeões de mercado.

Abre-se, com isto, a possibilidade de desenvolvimento dos produtos similares (biobetters = biofármacos superiores, similares mas melhorados em relação ao original; biogênicos = biofármacos idênticos ao original e biossimilares = biofármacos com função do original mas com pequenas diferenças). Levantamento recente indica que mais de 1350 medicamentos biológicos seguidores (similares) estão em desenvolvimento no mundo. Destes, 730 se incluem na categoria de biossimilares e mais de 480 na de biosuperiores. Este conjunto tem como referência apenas 130 produtos originais. A maioria destes medicamentos são anticorpos monoclonais. Grande parte da pesquisa e desenvolvimento dos biossimilares ocorre, hoje, na Índia e na China que estão se tornando gigantes no setor.

Os produtos recombinantes (anticorpos monoclonais e as proteínas recombinantes para uso terapêutico) representam importante item de dispêndio para o sistema de saúde do Brasil. O fator recombinante VIII de coagulação, por exemplo, representa cerca de R\$ 600 milhões ao ano; a insulina glargina e outras insulinas recombinantes atingem patamares superiores de gasto (Tabela 1). O mesmo pode ser afirmado em relação aos anticorpos monoclonais que, hoje, são essenciais para o tratamento do câncer. Medicamentos com o rituxumabe, o trazituzumabe e outros “mabs” que continuamente são incorporados ao arsenal terapêutico têm mercado superior a R\$ 2 bilhões/ano no Brasil.

Poucas são as instituições brasileiras, públicas ou privadas, que tem experiência ou importância mundial nesta área. As existentes geralmente tem como horizonte de mercado o Brasil o que, como consequência, limita o seu tamanho, suas receitas e seu potencial de inovação, além de exigir recursos constantes e de grande monta para a prospecção e desenvolvimento de novos medicamentos, dado o dinamismo do setor.

Esta área, considerada no seu conjunto, é estratégica e exige uma política de investimentos, para pesquisa e para inovação, que produza efeitos concretos e no curto prazo, para que o país não perca, mais uma vez, uma janela de oportunidades que, neste momento, está aberta. Investimentos apenas em pesquisa básica nesta área, embora importantes, não serão capazes de tornar o país competitivo considerando a velocidade do setor. Investimentos em prospecção e no desenvolvimento de similares, como fazem de forma agressiva países como China, Índia e Coreia do Sul parece ser o caminho mais adequado para rapidamente dotar o país de uma indústria de medicamentos biológicos que seja relevante no mundo.

#### **4) Terapias Avançadas para diagnóstico, prevenção e tratamento de Câncer.**

- Desenvolvimento de vetores virais para a produção de CAR-T cells com especificidades variáveis;
- Desenvolvimento de processos de cultura celular em condições GMP para geração de produtos clinicamente aprovados;
- Desenvolvimento de meios de cultura e reagentes para controle de qualidade de produtos celulares.

Uma terceira área, de fundamental importância para a medicina moderna, é a área de terapias avançadas, especialmente a imunoterapia celular. O uso de células dos próprios do paciente para combater as células cancerosas do seu organismo é um avanço espetacular que tem o potencial de promover a cura do câncer. Incluem-se entre estas terapias o uso de células NK e células T modificadas para a produção das chamadas “CAR-T cells” (Chimeric Antigen Receptor T Cells) que são altamente eficientes para identificação e eliminação das células cancerosas.

Os tratamentos com estas células, neste momento, são muito limitados e somente existem duas companhias no mundo que o disponibilizam tratamentos com base nesta tecnologia. Desenvolver esta tecnologia é estratégico para o país por dois motivos: 1. Superioridade da tecnologia em comparação com os tratamentos convencionais e 2. Elevado custo. Nos EUA um tratamento com CAR-T cell atinge o patamar de US 1 milhão/paciente.