

Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz
Presidência

CÓPIA



Ofício nº 902/2019 - PR

Rio de Janeiro, 06 de novembro de 2019.

Ao Exmo. Senhor
ALEXANDRE DE MORAES
Ministro do Supremo Tribunal Federal
Praça dos Três Poderes - Bairro Zona Cívico-Administrativa
70.175-900 - Brasília/DF

Supremo Tribunal Federal
Gabinete do Ministro Alexandre de Moraes
Recebido em 21/11/19
[Handwritten signature]

Assunto: Solicitação de recursos de leniência oriundos do acordo firmado com a Petrobrás.

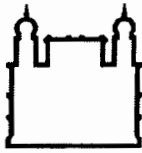
Exmo. Sr. Ministro,

A Fiocruz encontra-se entre as principais instituições do país em capacidade científica, tecnológica e de inovação em saúde. Desde sua criação em 1900, investe em pesquisa, desenvolvimento tecnológico, inovação e educação, gerando soluções, alinhando produção e capacidade de intervenção verticalizada nos principais desafios de saúde do país. No campo da educação e formação em saúde, situa-se entre as principais e mais reconhecidas instituições do país. Atualmente está presente em dez Estados e no Distrito Federal. Nesse sentido, apresento para apreciação um importante pleito para a Fiocruz.

A Fundação atua em todas as dimensões da cadeia de inovação em saúde, sendo praticamente a única instituição científica e tecnológica do país a contar com laboratórios capazes de gerar produtos inovadores - centros de desenvolvimento tecnológico e parque produtivo de vacinas, medicamentos, biofármacos, kits e reagentes para diagnóstico para fornecimento à saúde pública brasileira. As atividades de educação e formação profissional ministradas pela Fiocruz em diferentes modalidades, da capacitação técnica à pós-graduação, integram de maneira transversal as ações de atenção à saúde, pesquisa, inovação, vigilância e produção.

A Fiocruz é a principal instituição nacional de formação de recursos humanos para o Sistema Único de Saúde – SUS. Neste campo da Educação, a ação da Fiocruz se orienta pelas seguintes **diretrizes estratégicas**:

[Handwritten signature]



Ministério da Saúde

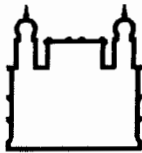
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Presidência



- Indissociabilidade entre pós-graduação e pesquisa, consideradas as prioridades do Sistema Único de Saúde e do sistema de Ciência, Tecnologia e Inovação;
- Investimento na formação científica dos jovens, por meio de programas de iniciação científica voltados à graduação (PIBIC) e ao ensino médio (PROVOC), por sua relevância científica, pedagógica e social;
- Empenho na formação de profissionais para o Sistema Único de Saúde, nos âmbitos da gestão e da atenção à saúde, nos vários níveis de ensino (do ensino técnico à pós-graduação, inclusas as várias formas de qualificação profissional) e modalidades educacionais (presenciais e à distância);
- Compromisso com a redução das desigualdades na formação em saúde no âmbito nacional, por meio da articulação entre as unidades da Fiocruz em 11 estados e atuação em rede de parceiros (com universidades, escolas de saúde pública, escolas técnicas em saúde) e internacional (por meio da cooperação Norte-Sul, Sul-Sul e Triangular).

A atuação na Educação se dá em **vários campos e áreas relevantes para o enfrentamento dos problemas de saúde da população**, abrangendo formação em pesquisa básica laboratorial, no desenvolvimento de tecnologias, em saúde pública, nas ciências humanas e sociais em saúde, em ensino e história das ciências. Essas ações são oferecidas nas unidades técnico-científicas e escritórios da Fiocruz nos 11 estados em que a Fundação atua. Na **pós-graduação stricto-sensu** (Mestrado e Doutorado), a Fiocruz conta com 43 programas credenciados junto a CAPES/MEC e é associada a mais 4 programas de universidades parceiras. Na **pós-graduação lato-sensu**, a Fiocruz tem 25 programas de residência credenciados junto ao MEC, voltados a médicos, enfermeiros e demais profissionais de saúde, além de oferecer cerca de 45 a 50 cursos de especialização presenciais por ano. Em termos de **qualificação profissional**, são oferecidos dezenas de cursos por ano pelas unidades da Fiocruz, presenciais ou à distância (EAD). No âmbito do **ensino técnico profissionalizante**, há cursos associados ao ensino médio ou complementares ao ensino médio, cursos técnicos específicos para áreas estratégicas (vigilâncias, biotecnologia, gestão) e cursos de formação de Agentes Comunitários de Saúde. Neste ano de 2019, a Fiocruz conta com cerca de 33 mil alunos matriculados em todos os seus programas, tendo formado em 2018 aproximadamente 23 mil profissionais nas diversas modalidades ofertadas.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Presidência



Além de dezenas de cursos presenciais ou a distância distribuídos pelas suas unidades, a instituição é responsável pela coordenação da Secretaria Executiva da Universidade aberta do SUS – UNA-SUS, com mais de dois milhões de inscrições em diferentes cursos.

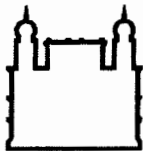
A partir dessa condição científica, tecnológica, de inovação e industrial, e ainda, enquanto organização estratégica de Estado no campo da saúde, a Fiocruz manifesta seu interesse em pleitear recursos provenientes do acordo de leniência assinado pela Petrobrás.

Para tanto, apresento a seguir, sem pretensão exaustiva, e com informações complementares anexas, algumas premissas, estratégias e linhas de inovação em curso na instituição e que podem ser fortemente aceleradas com a mobilização e alocação de recursos adicionais e de monta. Essas linhas de trabalho, materializam, cada uma delas, essa condição singular da Fiocruz, qual seja a de integrar nas suas ações as competências de pesquisa, educação, inovação e efetiva entrega de soluções à sociedade.

a) O processo de inovação em saúde e, sobretudo no campo dos insumos mais estratégicos e de maior valor agregado, seja por seu caráter mais disruptivo, seja pelo grande poder de impacto em agravos sanitários relevantes, demanda não apenas tempo, mas sobretudo grande concentração de capital intelectual e tecnológico, incluindo infraestrutura diferenciada. Tudo se traduz em expressiva mobilização de recursos econômicos. Apesar de importante e destacado crescimento da produção científica nas últimas décadas, o Brasil ainda inova pouco, sendo necessário superar dependências comerciais e aumentar sua capacidade competitiva internacional gerando autonomia para os programas de saúde.

b) Os impactos econômicos decorrentes da dependência externa são expressivos, sendo obstáculos para mais incorporação de soluções em saúde e acesso à população. Este impacto provoca limites no SUS, atingindo também o setor privado de saúde.

c) Avanços em saúde, com capacidade de maior controle de doenças são cada vez mais necessários, em especial decorrentes da mudança de perfil epidemiológico, emergências sanitárias e crescimento de doenças crônicas e degenerativas associadas ao envelhecimento da população, dentre outros fatores. Viver mais e melhor demanda maior



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Presidência



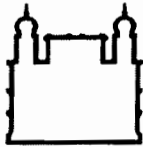
capacidade do Estado e dos sistemas de saúde em proverem condições tecnológicas de diversas naturezas, bem como acesso a tais soluções. Aqui se quer destacar o acesso a produtos diagnósticos, terapêuticos e de prevenção em saúde.

d) A capacidade de atender a estas demandas de saúde está associada à pesquisa de excelência, desenvolvimento tecnológico permanente e educação continuada de pessoas. A Fiocruz assegura e oferece programas de educação e formação de pessoas de modo a aprimorar continuamente a capacidade de resposta na atenção e gestão em saúde, bem como em casos de emergência e resolução de problemas de saúde para o SUS.

e) A Fiocruz desenvolve projetos estratégicos com perspectivas de forte impacto, tanto econômico quanto sanitário em saúde pública. Muitos desses projetos compõem a iniciativa do programa INOVA FIOCRUZ que identifica, financia e acompanha projetos prioritários visando o fortalecimento da governabilidade do SUS. Dentre os projetos prioritários destacamos três grandes áreas:

- Novas moléculas profiláticas (vacinas de nova geração para doenças de alta incidência no Brasil) e terapêuticas (insulina nacional para controle de diabetes, biofármacos e biossimilares para o controle do câncer e doenças autoimunes);
- Para diagnóstico: rede de diagnóstico molecular de doenças infecciosas, bem como desenvolvimento de plataformas de diagnóstico descentralizadas, conhecidas como *lab-on-chip* e sistemas de testagem rápidas de várias doenças;
- Fortalecimento de redes de vigilância: ampliação e fortalecimento do monitoramento de agravos de notificação compulsória com ferramentas de inteligência artificial, geolocalização; fortalecimento da rede de diagnóstico genético de doenças raras e o enfretamento da resistência a anti-microbianos.

f) Os projetos de formação, desenvolvimento tecnológico e inovação para a saúde demandam vultosos recursos orçamentários. Nossa capacidade de alocação de recursos nesses projetos vem sofrendo reduções decorrentes da crise econômica que o país atravessa, implicando severas restrições a investimentos. Neste ano, o déficit orçamentário da Fiocruz



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Presidência



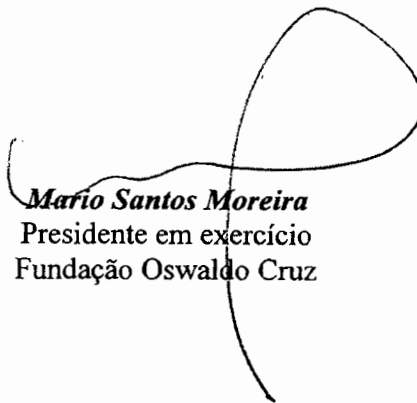
para projetos científicos e tecnológicos é da ordem de 280 milhões de reais, impactando diretamente sua capacidade de responder a tempo e com eficácia importantes desafios da formação, da atenção à saúde, da pesquisa, da inovação e da produção de insumos para a saúde pública do país.

Por estas razões, considerando as finalidades de aplicação dos recursos oriundos do acordo de leniência firmado com a Petrobras, a Fiocruz se apresenta como pretendente beneficiária, com o compromisso de aplicação direta dos recursos nos projetos educacionais, científicos, tecnológicos e de inovação mencionados, todos direcionados ao desenvolvimento econômico e social do país, com destaque para a sustentabilidade do SUS, em prol da população brasileira.

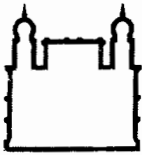
Aproveito a oportunidade e reitero o convite para uma visita à nossa sede no Campus de Manguinhos, localizado no Rio de Janeiro.

Será uma honra recebê-lo e compartilhar ideias e projetos para o fortalecimento do papel institucional da Fiocruz.

Atenciosamente,



Mario Santos Moreira
Presidente em exercício
Fundação Oswaldo Cruz



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

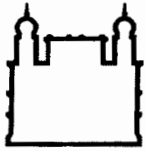
Fundação Oswaldo Cruz

Presidência

ANEXO

Programa de Formação Continuada de Recursos Humanos
Altamente Qualificados no Campo da
Inovação em Ciência e Tecnologia em Saúde

Moléculas profiláticas e terapêuticas.....	2
Vacinas de nova geração.....	2
Modelos alternativos para experimentação animal.....	2
Selantes Recombinantes (Cola de Fibrina, Cola de Trombina).....	3
Insulina.....	3
Anticorpos monoclonais para tratamento de câncer, checkpoints imunológicos.....	4
Biossimilares.....	4
Doenças autoimunes (Artrite reumatóide, Esclerose múltipla, Lupus).....	4
Diagnóstico.....	5
Sepse.....	5
Sistema integrado de diagnóstico.....	6
Testes rápidos.....	6
Saúde de Precisão.....	7
Identificação de Translocação para classificação de Leucemias.....	7
Identificação de variantes gênicas para direcionamento do tratamento.....	8
Doenças raras e terapia celulares.....	8
Rede de vigilância.....	8
Rede de vigilância molecular em virologia.....	8
Rede de enfrentamento da resistência a anti-microbianos.....	9
Rede de Vigilância Epidemiológica – RVE/DN.....	10



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Presidência

Moléculas profiláticas e terapêuticas

Várias são as etapas para que o desenvolvimento de moléculas profiláticas (vacinas) e terapêuticas, isto é, produtos biológicos, seja plenamente alcançado, de modo a garantir o domínio tecnológico e competências instaladas no Brasil. Assim, partes dos programas e projetos detalhados abaixo asseguram a competência para desenvolvimento de novas terapias aplicáveis a doenças socialmente e financeiramente onerosas para a população brasileira e para o sistema de saúde nacional. A expressão de proteínas - base de vários projetos em curso, com o intuito de produzir moléculas biológicas, é um mercado em expansão, estimado mundialmente em US\$500 bilhões até 2020. Este segmento possibilita produção de moléculas para diagnóstico e anticorpos, além de biomoléculas com outras finalidades.

Vacinas de nova geração

Historicamente, a intervenção mais custo-efetiva em saúde pública é a vacina profilática. Atualmente, algumas vacinas de nova geração desenvolvidas com apoio de tecnologia recombinante (livre de organismos vivos) e com novas classes de adjuvantes (estimulantes da resposta imune) mais potentes tiveram validação em ensaios pré-clínicos e se mostraram seguras para doenças infecciosas de alta incidência no Brasil como leishmaniose, hanseníase e esquistossomose, por exemplo. Algumas dessas doenças apresentam perfil epidemiológico emergente e avançam rapidamente para áreas urbanas. As vacinas de nova geração têm tecnologia nacional, são altamente promissoras e estão na etapa de testes clínicos. Algumas soluções com a utilização de vacinas terapêuticas utilizando esses mesmos compostos também estão sendo testadas para acelerar o tratamento que pode contribuir com redução drástica e eliminação dessas doenças como problemas de saúde pública no Brasil com alto impacto. Ainda, a mudança de perfil epidemiológico com novas viroses circulando, como Zika, Chikungunha, Mayaro e a re-emergência de febre amarela, requer a criação de plataformas de desenvolvimento de vacinas e tecnologias que integrem diferentes alvos em vacinas de tecnologia recombinante conjugadas.

Modelos alternativos para experimentação animal

O aparecimento de novas arboviroses com rápido espalhamento demanda capacidade de resposta rápida com novas tecnologias de testagem e validação de vacinas com aceleração de testes pré-clínicos com modelos alternativos a uso de animais de experimentação a partir de testes em tecidos bioengenheirados com impressoras 3D.



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz
Presidência

Selantes Recombinantes (Cola de Fibrina, Cola de Trombina)

O uso de selantes biológicos vêm aumentando devido ao crescente número de procedimentos cirúrgicos e incidência de complicações (como úlceras diabéticas, feridas de pressão, ferimentos crônicos). A previsão do mercado brasileiro de selantes de tecidos para 2020 está na ordem de aproximadamente \$ 119,5 milhões de dólares.

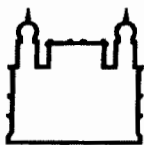
Existem diferentes tipos de selantes/colas biológicas a base de trombina ou ainda cola de fibrina, em grande maioria utilizando plasma humano purificado, purificação de hemocomponentes. Assim, não são descartadas as possibilidades de hipersensibilidade, levando ao choque anafilático, bem como da presença de agentes infecciosos como vírus e príons, e outros patógenos emergentes e desconhecidos os quais não podem ser detectados nas etapas de purificação.

Nesse cenário, o IBMP/Fiocruz está estabelecendo bioprocessos para produzir este selante biológico recombinante, ou seja, produzidos em laboratório em condições controladas, dispensando o uso de plasma humano obtido a partir de doações. Diminuindo riscos, custos, e permitindo a entrega de diversos produtos como: os componentes isolados Ecarina, Trombina, Fator XIII e Fibrinogênio (estes dois últimos, sendo úteis para portadores de condições genéticas, que levam a deficiência congênita); a cola de trombina (útil para ferimentos e hemorragias menores), ou a cola de fibrina (mais adequada para hemorragias maiores e ferimentos com grande dificuldade na cicatrização).

Insulina

Diabetes é um importante e crescente problema de saúde para todos os países, independentemente do grau de desenvolvimento. Pelo fato de o diabetes estar associado a maiores taxas de hospitalizações, maior utilização dos serviços de saúde, bem como maior incidência de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, cegueira, amputações, trata-se de agravo de enorme e, ainda crescente, importância na carga das doenças no país e no mundo, representando enorme peso para os sistemas de saúde de todos os países.

Dentro deste contexto, visando obter um produto que tenha seu custo compatível com a necessidade de disponibilização para pacientes do SUS, a Fiocruz está desenvolvendo uma Insulina proprietária, com a possibilidade de inovar no processo produtivo, tendo alto potencial competitivo (menor preço) em relação aos produtos atualmente no mercado.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Presidência

Anticorpos monoclonais para tratamento de câncer, checkpoints imunológicos

Na área de tratamento de câncer, a combinação de evidências clínicas positivas e crescente disponibilidade destes medicamentos no mercado, indicam que este tipo de estratégia para o gerenciamento eficaz de diversos tipos de tumores deverá se tornar o protocolo clínico preferencial em sistemas de saúde em todo o mundo. Várias inovações tecnológicas baseadas no desenvolvimento de anticorpos bifuncionais, proteínas de fusão com múltiplas funcionalidades e de biológicos conjugados a drogas quimioterápicas são as propostas que acreditamos ter potencial para diminuir tanto o desembolso como a complexidade de drogas para o tratamento do câncer.

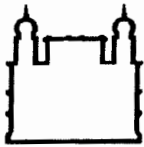
Uma das vantagens destas novas plataformas tecnológicas é a facilidade em se projetar e executar desenhos inovadores expressos como módulos proteicos de funcionalidades definidas e funções específicas, criando-se em essência drogas biológicas multifuncionais.

Biossimilares

Além de desenvolvimento proprietários de moléculas novas e que serão atuais no final do seu desenvolvimento, existem diversas moléculas perdendo ou que perderão a proteção intelectual nos próximos anos. Biossimilares são, portanto, os genéricos dos medicamentos biológicos. Assim, a produção de moléculas já conhecidas, com estudos clínicos já realizados, diminuindo o custo das fases clínicas é de alto interesse, sendo programa já em curso na instituição. Mesmo sendo moléculas há anos no mercado, estas têm resultados clínicos amplamente superiores a diversos tratamentos quimioterápicos. O estabelecimento de uma rotina de desenvolvimento tecnológico de linhagens celulares, processos produtivos próprios e, quando necessários, ensaios clínicos possivelmente reduzidos, para a produção de proteínas/anticorpos já provados clinicamente efetivos e seguros (Biossimilares) é de alto interesse como política de acesso a melhores tratamentos. Neste contexto, a ampliação do portfólio incluindo doenças como leucemia com a produção de biossimilares de asparaginase podem ampliar acesso e aumentar taxas de cura em pacientes pediátricos. A produção de fator de crescimento epidérmico para úlceras plantares de pacientes diabéticos ou hansenianos podem auxiliar na prevenção de amputação e incapacidades nesses pacientes.

Doenças autoimunes (Artrite reumatóide, Esclerose múltipla, Lupus)

Outro programa em andamento é o desenvolvimento de uma droga para tratamento de doenças autoimunes, agravo que leva o Ministério da Saúde a gastar mais de R\$1,5 bilhões e gera condições de saúde altamente debilitantes e impeditivas de atividade produtiva. Assim, nesta plataforma busca-se avaliar a conjugação de agentes químicos anti-proteohomeostáticos à citocina IL-2. Em regime terapêutico conhecido como dosagem ultra-baixa de IL-2, tal citocina exerce função apenas sobre uma classe de linfócitos do tipo CD4+ T conhecidos



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Presidência

como linfócitos T regulatórios ou Tregs. O sucesso e a escolha desta estratégia permitirão a entrega de moléculas com custo de produção menor que anticorpos monoclonais.

Diagnóstico

Outra área que a Fiocruz tem programas de desenvolvimento tecnológico é na área de diagnóstico. Detectando ácidos nucleicos DNA ou RNA, comumente associados com detecção de uma característica genética ou em situações relacionadas a detecção direta de um patógeno.

Neste contexto, a Fiocruz tem iniciativas para atender diversas demandas de interesse da saúde pública, como de uso em laboratórios bem equipado ou direto nos locais de necessidade (POC, Point-of-Care), em cenários de alta demanda ou para uso com uma amostra apenas. Aplicações em doenças crônicas degenerativas ou doença infecciosas de alta incidência ou negligenciadas.

Exemplificando estas iniciativas em diagnóstico citamos:

Sepse

A sepsé é a principal causa de morte entre pacientes admitidos em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (MAYR et al., 2014). Sua incidência anual vem crescendo nas últimas décadas em função do envelhecimento da população, de procedimentos cirúrgicos complexos nos hospitais, bem como com a emergência de cepas bacterianas resistentes a múltiplos antibióticos. Recentemente o Instituto Latino Americano da Sepsé (ILAS) em associação com a Rede Brasileira de Pesquisa em Medicina Intensiva (BRICNet), identificou que um em cada três leitos de UTI do país estavam ocupados por pacientes com sepsé, correspondendo a uma prevalência de 30,2%. A letalidade global foi de 55%.

A principal limitação do padrão-ouro para o diagnóstico no contexto da sepsé (isolamento do agente patogênico no foco infeccioso ou em amostras de hemocultura) é o tempo necessário para o crescimento *in vitro* de alguns organismos, que pode variar de 1 a 5 ou mais dias. Desse modo, se faz premente o desenvolvimento de um método que permita diminuir o tempo diagnóstico-antibiótico, gerando contribuições significativas para a melhora dos desfechos dos pacientes com sepsé em nosso meio.

Outra iniciativa em andamento é o desenvolvimento de um sistema composto por um chip ultrarrápido, devido à utilização de material semicondutor. O módulo de ciclagem de temperatura permite a amplificação do alvo molecular através da técnica de PCR, ao passo que a câmara de microarranjo permite a detecção e identificação do patógeno por meio de hibridização de sondas específicas. O aparato, integrado por microfluídica, torna possível a identificação precisa, sensível e rápida de uma ferramenta diagnóstica para sepsé.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Presidência

Sistema integrado de diagnóstico

Utilizando os testes moleculares previamente desenvolvidos Zika, Dengue, Chikungunya e Febre Amarela, transpostos para plataforma do tipo *lab-on-a-chip*, ou seja, onde todos os procedimentos necessários para realização do teste, desde extração de RNAs até execução e interpretação de resultados são completamente integrados e executados de maneira automática em dispositivo com dimensões de um aparelho celular convencional.

Esta solução permitirá o uso de diagnóstico molecular em locais sem infraestrutura e treinamento laboratorial, podendo ser combinada a necessidades hoje ainda não possíveis de serem atendidas, como realizar o diagnóstico enquanto o paciente espera, para já aplicar um tratamento ou conduta clínica. Portanto, esses dispositivos fortalecem as ações de vigilância epidemiológica de agentes infecciosos de importância médica em regiões como a Amazônia.

Acredita-se que as soluções diagnósticas abordadas terão protagonismo essencial nas ações de intervenção e controle das doenças e vetores. Essas novas ferramentas para o diagnóstico diferencial de casos febris e/ou exantemáticos como as infecções causadas por arbovírus ou os parasitos da Malária facilitando o acesso de populações de áreas remotas, como aquelas encontradas em diferentes regiões da Amazônia e do centro-Oeste Brasileiro. Como ações incrementais, a Fiocruz já possui iniciativas de desenvolvimento tecnológico, nas mesmas plataformas, para outras doenças emergentes, como Mayaro, Oropouche, West Nile e St. Louis, além de doenças crônico-degenerativas.

Testes rápidos

Tecnologia de testagem sorológica rápida e direta de dengue, zika e chikungunya foram desenvolvidas pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio Manguinhos, e já recebeu o aval da Anvisa para produção. O teste exibe o resultado em 15 minutos. A capacidade de incorporação nessas plataformas de novos alvos para diagnóstico de novas doenças deve ser induzida. Nesse sentido, a obtenção de protótipo industrial baseado na plataforma multiteste rápido (dispositivo, equipamento leitor e software) está em desenvolvimento pelo Instituto Carlos Chagas e o Instituto de Biologia Molecular do Paraná (IBMP). O dispositivo multiteste Lateral Flow permite a avaliação de pelo menos seis doenças de forma independente e simultânea. Portanto, a rápida ampliação do escopo de rastreamento para arboviroses (Mayaro, Oropouche, West Nile) bem como a combinação de testes rápidos para doenças infectocontagiosas (HIV, HBV, HCV, Sífilis, Doença de Chagas e Toxoplasmose) levando a maior celeridade a testagem e também diminuindo custo para o SUS.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Presidência

Saúde de Precisão

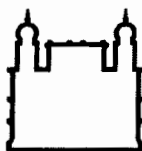
A utilização da medicina personalizada na oncologia, tratamentos específicos para diferentes tipos de tumores com base nas características moleculares e resposta diferenciada a fármacos, tem sido relatada com frequência. Assim, a solução seria subdividir os tumores em grupos mais homogêneos, através de marcadores moleculares, para que os médicos possam prescrever a droga mais adequada para cada tipo de câncer em cada paciente particularmente.

Para isso, a validação *in vitro* e *in vivo* de alvos proteicos identificados a partir de redes de sinalização para o tratamento personalizado do câncer parte da melhor compreensão da biologia dos tumores no contexto da oncologia estratificada levou a considerar que cada tumor é único. Assim, pretende-se avaliar o silenciamento múltiplo de linhagem celular para avaliar o potencial inibidor por transdução *in vitro* de shRNA (múltiplo-silenciamento). Ainda outra estratégia é a seleção de nanopartículas e aptâmeros com potencial no tratamento personalizado do câncer. A alternativa se coloca para contornar limitações clínicas, pois a nanomedicina oferece estratégias promissoras de abordagens terapêuticas. A estratégia prevê tratamento personalizado para o tipo de câncer como mama, próstata e ovário, especialmente por apresentarem alta incidência e mortalidade no Brasil.

Identificação de Translocação para classificação de Leucemias

É preconizado pelo INCA e Ministério da Saúde (MS) a necessidade de estratificação de pacientes com leucemia em grupos de risco, fato esse que leva à modificação e adaptação no tratamento, proporcionando uma individualização terapêutica. Essa estratificação é realizada utilizando critérios laboratoriais, epidemiológicos e genéticos, como a presença de translocações gênicas. Como resultado prático dessa estratificação obtém-se o benefício lógico ao paciente, o qual é tratado de forma mais eficaz e segura, consequentemente gerando redução em gastos com terapêutica e serviços hospitalares desnecessários. Além disso, o diagnóstico dessas translocações é utilizado ativamente no prognóstico e acompanhamento da doença.

Para tal avaliação utilizamos nossa competência em desenvolvimento de testes moleculares para identificar, classificar e acompanhar através de qPCR as translocações de regiões genômicas. O mais importante desta estratificação em grupos de risco é o auxílio em questões práticas do tratamento. Além da estratificação em grupos relativos ao risco e adaptação à terapêutica, os exames moleculares devem ser repetidos para avaliação do tratamento e transplante de medula óssea e repetidos a cada 3 meses durante o primeiro ano e a cada 6 meses durante o segundo ano durante o acompanhamento terapêutico.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Presidência

Identificação de variantes gênicas para direcionamento do tratamento

Utilizando painéis de primers para amplificação e sequenciamento para identificar as variantes gênicas presentes no tumor é possível, através de um único teste, a detecção do perfil molecular presente em um tumor de um paciente. Assim, torna-se possível selecionar regiões gênicas que possam permitir ao oncologista escolher a terapia adequada para o tratamento do câncer, baseado nas características moleculares de cada tumor. Melhores escolhas de tratamento, através da classificação molecular de tumores e de informações quanto à resposta diferenciada a fármacos poderiam ser feitas. A existência de um teste nacional para a busca dos variantes genéticos de utilidade clínica em câncer, ou seja, que já possuam relevância comprovada, pode vir a diminuir os gastos com exames, além de direcionar tais gastos para uma terapia provavelmente mais eficiente.

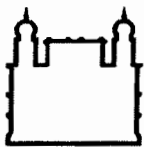
Doenças raras e terapia celular

A Fiocruz alberga um hospital de saúde materno-infantil, Instituto Fernandes Figueira, onde é centro de referência nacional para diagnóstico e acompanhamento de doenças genéticas. Atualmente, com o advento da genômica a identificação de casos pode ser rapidamente rastreadas com a análise de genomas completos das crianças afetadas. Equipamentos de alta vazão e bioinformática são altamente necessários para ampliar a capacidade instalada de rastreamento. Em associação ao desenvolvimento de novas metodologias de análise, permitindo o estudo de forma mais ampla e integrada, o desenvolvimento acelerado de knock-outs gênicos por CRISPR-CAS9, a utilização de citometria de fluxo acoplada à fluorescência (FACS), associado à possibilidade de se poder fazer genômica ou transcriptômica de células individualizadas. Ainda, desenvolvimento de kits moleculares baseados nas mutações mais prevalentes em brasileiros pode baratear o custo e ampliar o acesso a áreas onde não há infraestrutura.

Rede de vigilância

Rede de vigilância molecular em virologia

A Fiocruz instituiu, desde 2017, uma coordenação dos Laboratórios de Vigilância e Referência em Saúde com o objetivo de articular as atividades de pesquisa e vigilância em saúde realizadas na Instituição. A coordenação direciona o financiamento do MS e dos órgãos estaduais e municipais para os laboratórios ou instalações da Fiocruz que fornecem serviços de equipamentos ou instalações compartilhadas. A coordenação visa ampliar e integrar os esforços no monitoramento contínuo de agravos de notificação compulsória e eventuais situações de emergência. Promovendo o fortalecimento e implantação dos Laboratórios de Referência da Fiocruz. Uma rede de mais de 50 laboratórios espalhados por todo o Brasil monitora casos de gripe e outros vírus respiratórios, arboviroses, hepatites, dentre outros vírus de veiculação hídrica e de interesse epidemiológico. Outros agravos como malária, tuberculose, hanseníase e filariose também são monitorados e requerem novos métodos e



Ministério da Saúde

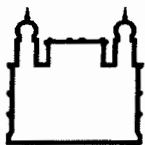
FIUCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Presidência

maior processividade. Portanto, novas tecnologias para vigilância em tempo real, desde os perfis epidemiológicos, utilizando-se técnicas de geolocalização, quanto a identificação de agentes causadores de doenças por métodos diretos são importante centrais para respostas rápidas. Ainda, o diagnóstico diferencial utilizando-se novas ferramentas de casos febris e/ou exantemáticos de difícil identificação podem se valer da determinação da sequência genética. Neste sentido, o desenvolvimento de sistemas de diagnóstico molecular de amostras oriundas de pacientes com febre exantemáticas baseado no sequenciamento diferencial, utilizando a tecnologia de sequenciamento de nova geração, seguido de algoritmos para análise dos possíveis patógenos podem ser utilizado nos laboratórios de referências subsidiando ações de vigilância e monitoramento para a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) e que podem acelerar a detecção de novos vírus ou bactérias circulantes.

Rede de enfrentamento da resistência a anti-microbianos

A resistência antimicrobiana é definida como perda da eficácia de medicamentos sobre microorganismos contra os quais atuavam anteriormente. Essa definição é aplicável a todos os tipos de microorganismos (como vírus, bactérias, fungos e parasitas) e a medicamentos de diferentes classes, como antivirais, antibióticos, antifúngicos, antimaláricos e anti-helmínticos. O uso indevido e excessivo de anti-microbianos é o principal acelerador da resistência, incluindo tratamentos médicos inadequados (como prescrição de antibacterianos para tratar doenças virais, posologia incorreta, auto-medicação), aplicação em animais de corte saudáveis para acelerar o crescimento ou prevenir doenças e descarte inadequado de resíduos no ambiente. É opinião convergente dos diferentes interessados que avaliam o tema de que se não houver mudança no controle do uso de anti-microbianos, em 2050, haverá 10 milhões de mortes anualmente associadas a microrganismos resistentes, o que ultrapassaria mortes causadas por câncer. Há também projeções que sugerem perdas acumuladas de 100 trilhões de dólares. Hoje cerca de 700 mil mortes são causadas por infecções por bactérias resistentes à antibióticos, sendo que 40% são cepas resistentes da bactéria causadora da tuberculose. Uma política integrada para enfrentamento da emergência da resistência é necessária e ações estratégicas para o fortalecimento da vigilância (capacidade de detectar patógenos resistentes) com capacitação laboratorial, bem como a inovação das novas ferramentas em diagnóstico da resistência, prevenção e o desenvolvimento do portfólio de novas classes de anti-microbianos com estratégias inovadoras. Essas ações prioritárias precisam estar alinhadas a diretrizes amplas como a comunicação e informação, garantindo o engajamento da sociedade, bem como o acesso e qualidade de medicamentos e regulamentação/promoção do uso racional de medicamentos e cuidados apropriados do paciente. Por fim, acompanhamento do uso de anti-microbianos na agricultura e melhorias na prevenção e controle de infecção precisam ser estruturadas. A Fiocruz tem discutido as prioridades para monitoramento e acompanhamento de resistências à anti-microbianos que requerem modernização contínua de equipamentos, técnicas e capacitação, como a utilização de ferramentas de diagnóstico mais específicas com a utilização da plataforma de testes



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Presidência

rápidos, tratamentos adjuvantes, desenvolvimento de novas classes de medicamentos e vacinas.

Rede de Vigilância Epidemiológica – RVE/DN

O diagnóstico preciso em tempo oportuno é crucial para o sucesso do manejo clínico adequado dos pacientes. Entretanto, nem todas as doenças que afligem a população possuem testes diagnósticos tão sensíveis e específicos quanto sejam necessários. Assim, buscamos desenvolver, validar, produzir e distribuir testes moleculares para detectar a presença do ácido nucleico de diversas espécies patogênicas, promovendo também a padronização dos métodos diagnósticos utilizados nos diferentes centros de saúde e laboratórios, com foco no sistema público de saúde.

Os testes desenvolvidos se baseiam na tecnologia de PCR em Tempo Real (qPCR) com produção com reagentes para PCR produzidos no IBMP/Fiocruz. Nosso grupo desenvolveu e validou testes qPCR para auxílio no diagnóstico de diversas enfermidades, dentre elas zika, dengue, chikungunya, febre amarela, malária, tracoma, ciclosporiase, doença de chagas, hanseníase e leishmaniose. Todos estes produtos estão em fase final de documentação ou registro nos órgãos regulatórios, para posterior disponibilização aos laboratórios que servem ao SUS.

Essas iniciativas nos proporcionaram o domínio no desenvolvimento tecnológico de diagnósticos moleculares. No momento buscamos aprimorar o desenvolvimento tecnológico ampliando a capacidade através da automação, para permitir desenvolver em menor tempo e custo, possibilitando uma quantidade muito maior de entregas. Além disso um cenário como esse permitiria ter nas mãos uma ferramenta de diagnóstico algumas semanas depois da percepção de uma necessidade, respondendo a casos de epidemias em tempo adequado.