

AGENDA TEMÁTICA DE INVESTIGAÇÃO E INOVAÇÃO

SAÚDE, INVESTIGAÇÃO CLÍNICA E DE TRANSLAÇÃO

Versão de abril 2019

(em fase de finalização)

AGENDA TEMÁTICA DE INVESTIGAÇÃO E INOVAÇÃO

SAÚDE, INVESTIGAÇÃO CLÍNICA E DE TRANSLAÇÃO

Coordenação do Grupo de Peritos

Altamiro da Costa Pereira, CINTESIS, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
André Albergaria, i3S, Universidade do Porto
Luís Soares, Health Cluster Portugal
Rui Amandi de Sousa, Stematters, Biotecnologia e Medicina Regenerativa, S.A.

Relatores

Helena Canhão, CEDOC, NOVA Medical School, Universidade Nova de Lisboa
José Pereira Miguel, Instituto de Saúde Ambiental, FMUL
Manuela Gomes, ICVS/3B's, Universidade do Minho
Patricia Maciel, ICVS, Universidade do Minho
Pedro Rodrigues, CINTESIS, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Peritos

Ana Cristina Santos, EPIUnit, ISPUP, Universidade do Porto
Ana Teresa Maia, CBMR, Universidade do Algarve
António Jacinto, CEDOC, NOVA Medical School, Universidade Nova de Lisboa
Beatriz Lima, iMED.Ulisboa, Universidade de Lisboa
Daniela Mar, Blueclinical
João Malva, iCBR, Universidade de Coimbra
Luis Filipe Azevedo, CINTESIS, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
Luis Pereira de Almeida, CNBC, Universidade de Coimbra
Luísa Figueiredo, IMM, Universidade de Lisboa
Maria Emília Monteiro, CEDOC, NOVA Medical School, Universidade Nova de Lisboa
Maria Paula Macedo, Departamento de Ciências Médicas, Universidade de Aveiro
Maria Paula Santos, CIAFEL, Universidade do Porto
Mário Gaspar Silva, INESC-ID, Instituto Superior Técnico, Universidade de Lisboa
Pedro Oliveira, Universidade Católica Portuguesa
Peter Villax, Hovione FarmaCiencia S.A.
Rui Camacho, LLIAD, Universidade do Porto,
Sofia Duque, Instituto de Saúde Ambiental, FMUL
Sandra Teixeira, Glintt – Healthcare Solutions, S.A.
Silvia Socorro, CICS-UBI, Universidade da Beira Interior

Equipa Técnica da FCT

Anabela Isidro, Andréia Feijão e Ricardo Pereira (coordenadores sucessivos)
Carlos Pereira, Joelma Almeida, Marta Abrantes, Marta Rafael, Patrícia Calado, Rita Cavaleiro e Sara Pereira

Colaboração do Gabinete de Estudos e Estratégia

Mapeamento de financiamentos: Isabel Reis e Inês Fonseca
Consulta a organismos públicos: Daniel Ferreira e Vanja Karadzic

Coordenação Geral

José Bonfim e Tiago Santos Pereira

Agradecimentos especiais

Pelas revisões:

Bernardo Sousa Pinto, CINTESIS, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Maria Augusta Coelho, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Pela informação apurada:

Jorge Abegão, COMPETE 2020

Pelos comentários à Agenda em sede de *workshop*:

Julian Perelman, Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade Nova de Lisboa

Luís Costa, Centro de Investigação Clínica – Centro Académico de Medicina de Lisboa

Pelos comentários escritos a seguir ao *workshop*:

Filipe Santos Silva, i3S-Ipatimup, Universidade do Porto

João Gorjão Clara, Hospital Cuf Descobertas

João Lavinha, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge

João Malva, iCBR, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

José Cunha-Vaz, AIBILI

Luís Taborda Barata, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior

Manuel Santos, Instituto de Biomedicina, Universidade de Aveiro

Raúl Cordeiro, Instituto Politécnico de Portalegre

Fundação Calouste Gulbenkian

Participantes no *workshop*

AGENDA TEMÁTICA DE INVESTIGAÇÃO E INOVAÇÃO SAÚDE, INVESTIGAÇÃO CLÍNICA E DE TRANSLAÇÃO

(VERSÃO PRÉ-FINAL)

ÍNDICE

ÍNDICE	6
Nota Introdutória	8
Sumário Executivo	9
Executive Summary	11
PARTE I.....	13
Capítulo 1 – Visão e Desafios para 2030	13
1.1 Visão para a Saúde, Investigação Clínica e de Translação em Portugal até 2030.....	13
1.2 A importância da Saúde, Investigação Clínica e de Translação para Portugal.....	16
1.3 Os grandes desafios para o desenvolvimento da Saúde, Investigação Clínica e de Translação em Portugal até 2030.....	17
Capítulo 2 – Investigação e Inovação na área da Saúde, Investigação Clínica e de Translação em Portugal e no Mundo	25
2.1 Estado da Arte: Desenvolvimentos dos últimos 10 anos.....	25
2.2 Estratégias Internacionais de Investigação e Inovação para Saúde, Investigação Clínica e de Translação.....	27
2.3 A Investigação e Inovação em Portugal na área da Saúde, Investigação Clínica e de Translação nos últimos 15 anos	29
2.3.1 Financiamento atribuído à investigação e inovação	29
2.4.1 Diagnóstico da área em Portugal.....	35
Capítulo 3 – As Políticas Públicas e a Investigação e Inovação na área da Saúde, Investigação Clínica e de Translação	37
3.1 A Saúde, Investigação Clínica e de Translação e as Políticas Públicas nos últimos 10 anos: temas e impactos	37
3.2. Desafios para a Agenda de investigação e inovação	38
PARTE II.....	41
Capítulo 4 – Agendas de investigação e inovação	41
4.1 Promoção do Envelhecimento Ativo e Saudável	41
4.1.1 <i>Desafios e objetivos para Portugal até 2030</i>	41
4.1.2 <i>Principais desenvolvimentos científicos nos últimos dez anos</i>	43
4.1.3 Agenda de Investigação.....	45
4.1.4 Agenda de Inovação	48
4.2 Medicina Personalizada e Biomarcadores.....	50
4.2.1 <i>Desafios e objetivos para Portugal até 2030</i>	50
4.2.2 <i>Principais desenvolvimentos científicos nos últimos dez anos</i>	52
4.2.3 Agenda de Investigação.....	53
4.2.4 Agenda de Inovação	57
4.3 Farmacologia, Medicamento e Terapias Avançadas	61
4.3.1 <i>Desafios e objetivos para Portugal até 2030</i>	61
4.3.2 <i>Principais desenvolvimentos científicos nos últimos dez anos</i>	64
4.3.3 Agenda de Investigação.....	66

4.3.4 Agenda de Inovação	67
4.4 Saúde Digital e Tecnologias Médicas	70
4.4.1 <i>Desafios e objetivos para Portugal até 2030</i>	70
4.4.2 <i>Principais desenvolvimentos científicos nos últimos dez anos</i>	74
4.4.3 Agenda de Investigação	75
4.4.4 Agenda de Inovação	79
4.5 Avaliação das Tecnologias e Intervenções em Saúde e Rápido Acesso à Inovação	82
4.5.1 <i>Desafios e objetivos para Portugal até 2030</i>	82
4.5.3 Agenda de Investigação	85
4.5.4 Agenda de Inovação	87
PARTE III	89
Capítulo 5 – A Agenda Estratégica de Investigação e Inovação para a Saúde, Investigação Clínica e de Translação	89
5.1 <i>Desafios da Saúde, Investigação Clínica e de Translação: a Agenda de I&I e a Sociedade Portuguesa</i>	89
5.2 <i>Áreas estratégicas para a Investigação Clínica e de Translação até 2030</i>	90
5.3 <i>A Saúde, Investigação Clínica e de Translação: a inovação e o desenvolvimento económico e social</i>	92
Referências Bibliográficas	95
Glossário de Termos e Acrónimos	97

Nota Introdutória

A Agenda Temática de Investigação e Inovação Saúde, Investigação Clínica e de Translação representa a visão conjunta multi-ator, no horizonte de 2030, definindo as apostas estratégicas para a resposta ao desígnio enunciado na Resolução do Conselho de Ministros nº 32/2016 de 3 de junho, em particular no anexo «Compromisso com o Conhecimento e a Ciência: o Compromisso com o Futuro».

A Agenda consubstancia os contributos de um grupo diversificado de atores nacionais, provenientes da academia, centros de investigação, empresas e entidades públicas, num amplo processo de diálogo, com coordenação global da Fundação para a Ciência e a Tecnologia. A constituição dos grupos de peritos concretizou-se a partir de convites dirigidos a responsáveis de unidades de I&D e de empresas para indicação de especialistas, bem como de convites diretos da FCT a peritos, procurando acolher as diferentes valências do tema. Embora a FCT tenha promovido o apoio técnico e logístico necessário ao funcionamento dos trabalhos, incluindo a proposta de estrutura de conteúdos, coube aos grupos de peritos a principal responsabilidade sobre a produção dos conteúdos em cada Agenda. A estrutura temática interna de cada Agenda foi definida pelos grupos de peritos que, ao mesmo tempo, escolheram os peritos que assumiram responsabilidades de relator e de coordenação.

O documento reflecte a visão harmonizada do grupo de peritos e relatores, peritos coordenadores e da própria equipa da FCT. Adicionalmente foram considerados os contributos da sociedade civil, escritos e orais, recolhidos nomeadamente durante e após o Workshop de apresentação e discussão pública da Agenda, realizado a 15 de Maio de 2018, na Fundação Calouste Gulbenkian.

Pretende-se que o documento tenha um carácter dinâmico e, como tal, poderá e deverá sofrer alterações e actualizações sempre que a comunidade nacional reconheça a necessidade de “ajustamentos” estratégicos de I&I na temática. O objectivo é facilitar e potenciar a troca de conhecimento entre os actores do Sistema de I&I e “desenhar” novas oportunidades de cooperação institucional como condição para assegurar a sustentabilidade dos desafios e oportunidades identificados.

Sumário Executivo

Com forte envolvimento da comunidade de cientistas, clínicos, decisores e empresários, esta Agenda tem por objetivo enquadrar as áreas de investigação e inovação em três áreas articuladas – Saúde, Investigação Clínica e de Translação – no contexto social e político português, numa lógica prospetiva, até 2030. São reconhecidos os principais desafios transversais que afetam aquelas áreas, tanto no que toca à atividade de investigação em si, mas também ao sistema em que estas áreas se desenvolvem; o estado da arte da investigação e inovação e respetivos incentivos e recursos; e as políticas públicas presentemente em curso, que interpelam os investigadores e inovadores a dar respostas a problemas concretos.

Os peritos participantes identificaram cinco subtemas relativamente vastos, com objetivo de servirem de orientação na definição e estabelecimento de futuros programas e instrumentos científicos, inclusivamente de financiamento. A sua definição seguiu pressupostos diversos, exprimindo, contudo, não só uma preocupação comum com os problemas da sociedade e economia portuguesas, mas também uma inclinação para a busca de interligações e articulações.

Promoção do Envelhecimento Ativo e Saudável

Definido como «o processo de otimizar oportunidades que promovam a saúde, preservem a capacidade funcional e melhorem a qualidade de vida ao longo do envelhecimento», este subtema remete claramente para a imperiosidade de uma abordagem multidisciplinar por parte dos investigadores e empreendedores. Envelhecer ativamente significa que o indivíduo se mantém participante na sociedade, assegurando o seu melhor estado económico, cultural, cívico e espiritual.

Medicina Personalizada e Biomarcadores

Medicina personalizada é largamente entendida como um modelo médico que utiliza a caracterização dos fenótipos e genótipos para ajustar a estratégia terapêutica a cada doente ou grupo de doentes, avaliar a sua suscetibilidade à doença, estratificar os doentes consoante a gravidade ou o prognóstico, e/ou prestar cuidados preventivos atempados e devidamente direcionados. Claramente, este modelo ainda ensaia os seus primeiros tempos de existência; porém, investigações na área oncológica constituem promessa de uma contribuição contínua.

Farmacologia, Medicamento e Terapias Avançadas

Este conjunto de áreas interrelacionadas presencia atualmente uma mudança do paradigma no desenvolvimento de novas soluções terapêuticas. Portugal tem assumido uma posição ativa na busca de novas tecnologias que ultrapassam as soluções mais “clássicas”, passando a englobar também áreas como os medicamentos biológicos, a medicina regenerativa e engenharia de tecidos, e a terapia génica.

Saúde Digital e Tecnologias Médicas

Apesar dos desafios colocados pela regulamentação aplicável e pela falta de articulação vigente, os

sistemas de informação em saúde permitem que, através de registos clínicos eletrónicos, bases de dados administrativas, dispositivos móveis e outros sistemas, seja possível extrair informação científica de qualidade, incluindo em áreas como as da medicina personalizada e do desenvolvimento farmacológico. Permitem a rentabilização daqueles recursos e a redução tendencial do preço de aplicação dos mesmos.

Avaliação das Tecnologias e Intervenções em Saúde e Rápido Acesso à Inovação

Tradicionais ou avançadas, as tecnologias e as intervenções em saúde devem ser sujeitas a avaliação e acompanhamento contínuos, tendo por objetivo a conciliação dos ditames éticos, legais, políticos e económicos. Avaliar implica um olhar desprendido e multidisciplinar, uma vez que as novas tecnologias nem sempre se revelam necessariamente mais eficazes que as anteriores. Medir custos e benefícios de forma ampla (do ponto de vista da segurança, custos ou equidade de acesso) é da maior importância.

É de notar que em cada um destes subtemas é uniformemente prestada atenção aos seus desafios e objetivos para Portugal até 2030 e aos seus principais desenvolvimentos científicos nos últimos dez anos. Cada um dos subtemas apresenta uma agenda de investigação e respetivas perguntas-chave e fatores críticos de sucesso, bem como uma agenda de inovação e suas oportunidades de aplicação e fatores críticos de desenvolvimento futuro. Em ambas agendas (investigação e inovação) são inventariados os respetivos fatores críticos em termos estratégicos, financeiros e estruturais.

Executive Summary

With strong involvement of the research, clinician, decision-making and business community, this Agenda aims at prospectively framing research and innovation areas in three articulated areas – Health, Clinical and Translational Research – in the Portuguese social and political landscape until 2030. This Agenda acknowledges the main transversal challenges affecting those areas both in terms of research activity per se, as well as the system in which those areas operate; the state of art of research and innovation and corresponding incentives and resources; and public policies currently under implementation, which prompt researchers and innovators to provide responses to real problems.

Participating experts have identified five subthemes (as dimensions of reflection) relatively wide with the aim of inspiring the definition and exploration of future avenues of research and opportunities for innovation. This exercise has pursued various rationales, which nonetheless share a common concern for Portuguese social and economic problems, yet also an inclination towards the search for interconnections and articulations among the subthemes.

Promotion of Active and Healthy Ageing

Defined as “the process of opportunity optimisation to promote health, preserve functional capabilities and improve quality of life over the course of ageing”, this subtheme clearly addresses the utter need for a multidisciplinary approach by researchers and innovators. Active ageing means that the individual keeps participating in society, while maintaining his best economic, cultural, civic and spiritual status.

Personalised Medicine and Biomarkers

Personalised medicine is largely understood as a medical model that employs phenotype and genotype characterisation to assign the due therapeutic strategy to each patient or group of patients, to evaluate its susceptibility to disease, to stratify patients according to disease severity or prognostics, and provide dully directed preventive care. This model is still beginning; yet, today’s oncological research is a promise for its continuous contribution.

Pharmacology, Drugs and Advanced Therapies

This set of interrelated areas is currently faces by a paradigm shift in their quest for novel therapeutic solutions. Portugal has taken an active stance with regard to novel technologies vis-à-vis rather ‘classic’ solutions through research of biological drugs, regenerative medicine and tissue engineering, and genic therapy.

Digital Health and Medical Technologies

Despite the challenges put by applicable regulations and lack of articulation, health information systems facilitate the extraction of valuable scientific information through electronic clinical records, administrative databases, mobile devices and other systems in areas such as personalised medicine and pharmacological

development. Health information systems allow maximisation of those resources, and thus reduction of their employability costs.

Health Technology and Intervention Assessment and Rapid Access to Innovation

Both traditional or advanced health technologies and interventions must be subject to continuous assessment and follow-up, so they conform to ethical, legal, political and economic obligations. Assessing demands a flexible and multidisciplinary approach, since novel technologies do not necessarily prove to be the more efficacious than the previous. Wide cost and benefit measuring (in terms of safety, cost and equitable access) is of utmost concern.

It should be remarked that each subtheme unanimously takes its own challenges and goals for Portugal until 2030 into consideration, as well as to its main scientific developments in the previous ten years. Each subtheme puts forward a research agenda and corresponding key questions and critical factors for success. Each subtheme also advances an innovation agenda and its opportunities for application and critical factors for future development. Both agendas identify specific strategic and structural critical factors.

PARTE I

Visão e Desafios

Capítulo 1 – Visão e Desafios para 2030

1.1 Visão para a Saúde, Investigação Clínica e de Translação em Portugal até 2030

De acordo com a Organização Mundial da Saúde da Organização das Nações Unidas (OMS) a saúde não consiste somente na ausência de doença, mas passa por um completo estado de bem-estar físico, mental e social. Nesse sentido, a saúde é indissociável do bem-estar, sendo ambos considerados elementos essenciais para a existência de sociedades mais prósperas e mais justas e sendo por isso transversais a diversos dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável definidos pela Organização das Nações Unidas para 2030. Na prossecução deste objetivo, a inovação em saúde e, em particular, a investigação clínica e de translação assumem um papel fundamental.

Em Portugal, a investigação em saúde tem registado um rápido desenvolvimento, em particular nas últimas duas décadas. De facto, pese embora existir ainda um longo caminho a percorrer, o país tem vindo a construir um ecossistema de investigação e desenvolvimento (I&D) em saúde vibrante e inovador, alicerçado em instituições e cientistas que procuram ser cada vez mais competitivos sob o ponto de vista internacional. Na sua base, encontra-se um sistema de ensino superior de elevada qualidade, responsável pela formação, ano após ano, de milhares de profissionais qualificados. Também as empresas portuguesas tendem a ser progressivamente mais reconhecidas pela elevada qualidade dos seus produtos e serviços e pela sua capacidade para desenvolver, fabricar e fornecer uma vasta gama de soluções, com uma elevada flexibilidade. A importância estratégica da evolução do setor prende-se com a possibilidade de esta se repercutir numa melhoria da qualidade do sistema de saúde e da formação dos seus profissionais, de modo a poder contribuir para uma melhoria contínua dos indicadores de saúde do país. Nesse sentido, importa a adoção de uma estratégia de investigação e inovação que tenha como objetivo principal – a alcançar mais direta ou indiretamente – a melhoria da prestação de cuidados de saúde nas suas várias vertentes de prevenção, diagnóstico, prognóstico ou tratamento, concomitantemente com o aumento da excelência científica internacional e o potencial de inovação na saúde bem como com o desenvolvimento económico das sociedades.

Olhando para o futuro, e concretamente para o horizonte temporal até 2030, o setor português da saúde debater-se-á com um conjunto de desafios e de oportunidades a nível societal, científico-tecnológico e económico, decorrentes quer de fatores endógenos, quer das dinâmicas de uma realidade que é

fortemente globalizada e competitiva. Neste contexto, importará reforçar e valorizar os pontos fortes de que dispõe e, complementarmente, mitigar os seus pontos fracos. Nesta missão, impor-se-á, por um lado, a existência de uma visão abrangente sobre as diversas realidades da saúde, quer nacionais, quer internacionais, e, por outro, que esta visão se concretize através de uma agenda estratégica integradora, que mobilize os atores ligados à I&D, ao ensino/formação, aos negócios e à prestação de cuidados, na resposta aos grandes desafios e oportunidades que marcarão o setor e as sociedades, em geral. Ou seja, é fundamental estabelecer uma agenda que, para além de envolver todo o tipo de profissionais de saúde (incluindo médicos, enfermeiros, farmacêuticos e técnicos superiores de saúde), investigadores clínicos e biomédicos, procure também envolver elementos de áreas que possam contribuir positivamente para uma melhoria dos cuidados de saúde, incluindo investigadores em áreas como a ciência dos dados, economia, gestão e humanidades, decisores políticos e atores ligados ao mundo empresarial.

De entre os desafios futuros a que o setor de saúde português deverá dar resposta, um dos mais importantes prende-se com o **envelhecimento populacional**. O aumento da esperança média de vida e a diminuição da taxa de natalidade conduziram a um envelhecimento populacional, contribuindo para um aumento da prevalência de doenças crónicas e de natureza degenerativa. Nesse sentido, a multimorbilidade é atualmente uma realidade preocupante, associando-se a um aumento dos custos associados à prestação de cuidados e, por conseguinte, gerando enorme pressão nos sistemas de saúde. Este problema é especialmente acentuado em Portugal, face a um índice de envelhecimento superior à média da União Europeia (UE) e a um dos mais baixos valores de esperança média de vida saudável. A investigação e a inovação para a saúde terão assim que procurar dar resposta a estes desafios, considerando o envelhecimento um processo contínuo que tem início na juventude (*life cycle approach*) e privilegiando as intervenções com maior potencial de impacto, tais como a promoção da saúde, a prevenção da doença e a efetiva reorientação das políticas públicas com base em evidência científica. De facto, a investigação em tecnologias e serviços de saúde deverá assumir um papel central, de modo a dar resposta a questões cada vez mais prementes (por exemplo, desenvolvimento da rede de cuidados paliativos), bem como a assegurar a sustentabilidade dos sistemas de saúde mediante a opção por terapêuticas e intervenções com maior custo-efetividade.

Este último objetivo é particularmente importante numa altura em que se investiga ativamente na área da **medicina personalizada** e no desenvolvimento de terapias e de meios inovadores de diagnóstico e de prognóstico. Nesse sentido, revela-se prioritário acompanhar esta tendência de investimento numa medicina cada vez mais precisa e centrada no doente, procurando simultaneamente reduzir os efeitos secundários e os custos associados à prestação de cuidados de saúde, com especial destaque para as terapêuticas. De facto, a **farmacologia e o desenvolvimento de terapêuticas avançadas** estão entre as áreas que mais poderão beneficiar o desenvolvimento da medicina personalizada e, no sentido inverso, das que mais poderão potencializar a sua concretização. A medicina personalizada é, em larga medida,

dependente de avanços nos sistemas de informação em saúde, os quais permitem a produção e utilização de grandes quantidades de dados biomédicos (incluindo clínicos, genéticos, ambientais e de estilos de vida) em registos de saúde eletrónicos, bases de dados administrativas, e dispositivos móveis, entre outros. A utilização e partilha destes dados – muitos dos quais colhidos de forma rotineira – para investigação em saúde permitirão a obtenção de novo conhecimento sobre doenças, tratamentos, processos, métodos e políticas de saúde. Neste domínio, os avanços na **saúde digital**, ciência dos dados e tecnologias médicas serão particularmente relevantes e geradores de impactos significativos, traduzidos no incremento dos níveis de acesso dos cidadãos aos cuidados de saúde, do seu envolvimento na gestão da sua própria saúde e na otimização da qualidade e da eficiência das entidades prestadoras.

Os avanços na saúde digital surgem no contexto de um rápido desenvolvimento das tecnologias da informação e comunicação que tem vindo a ocorrer. Tal desenvolvimento tem, por um lado, acelerado o desenvolvimento de novas tecnologias (no sentido mais lato, o que inclui desde novas terapêuticas até novos meios de diagnóstico) e, por outro, tem também melhorado a capacidade de prever até que ponto a introdução de cada uma dessas novas tecnologias é desejável para o sistema de saúde (por exemplo, em termos de efetividade ou custos) e para que circunstâncias. Assim, neste ecossistema, a **avaliação de tecnologias e intervenções em saúde** e o rápido acesso à inovação assumem um papel fundamental, assegurando que os resultados da investigação e inovação em saúde sejam – quando justificável – rapidamente assimilados pelo sistema e pelos utilizadores, apoiando e informando os processos de tomada de decisão na área da saúde e garantindo a aplicação de tecnologias e de políticas de saúde mais seguras, efetivas, eficientes e centradas no indivíduo, capazes de maximizar o valor e os ganhos em saúde e de potenciar o impacto na saúde dos cidadãos e na economia.

Elencadas as principais grandes áreas temáticas às quais a investigação em saúde deverá dar resposta, revela-se fundamental realçar que esta apenas poderá atingir o seu máximo potencial se devidamente apoiada e enquadrada. Ou seja, é necessária a aposta em infraestruturas, incluindo plataformas de transferência de conhecimento, de interface com a Indústria da Saúde, e de apoio à investigação clínica, visando o maior alinhamento possível entre a investigação e as necessidades do mercado da saúde (bem como uma maior cooperação entre as diferentes entidades responsáveis por atividades de investigação), o desenvolvimento de novas metodologias e métodos de investigação, o apoio à realização de ensaios clínicos, a formação de recursos humanos adaptados às novas necessidades do ecossistema de inovação, a proteção e valorização da propriedade intelectual, e a orientação regulamentar e ética, providenciando-se assim a assistência e os meios necessários às atividades de investigação e desenvolvimento em todas as fases do ciclo de inovação. Tal deverá sempre ter em conta que o setor da saúde se assume, cada vez mais, como sendo marcadamente interdisciplinar, abrangendo não só as ciências médicas e da saúde e as ciências da vida, mas também o cruzamento destas com as ciências sociais e as humanidades – incluindo aspetos éticos, legais, regulamentares, políticos e de sustentabilidade – e ainda as ciências exatas, as

engenharias e as novas tecnologias. Ou seja, a investigação clínica deve ser entendida de forma abrangente – mas sempre orientada para o paciente –, compreendendo estudos sobre mecanismos da doença, terapias ou intervenções, novas tecnologias e sua avaliação, estudos epidemiológicos e comportamentais, e avaliação dos serviços de saúde. Neste sentido, o apoio à investigação em todas as fases do ciclo de inovação, desde a investigação fundamental à clínica, e à implementação de cuidados de saúde e prevenção, assim como a promoção de parcerias multidisciplinares e transetoriais, nacionais e internacionais, assumem-se, pois, como imperativos incontornáveis.

1.2 A importância da Saúde, Investigação Clínica e de Translação para Portugal

Em Portugal, o setor da saúde tem sido assumido como uma prioridade estratégica de sucessivos Governos, nomeadamente no que respeita à defesa do Serviço Nacional de Saúde (SNS) e à promoção da saúde, compromisso reafirmado nas Grandes Opções do Plano para 2016-2019 e no Plano Nacional de Reformas 2016-2021. É também crescente o reconhecimento do setor da saúde enquanto motor do desenvolvimento económico e social, porquanto este contribui de forma significativa para a melhoria das condições de vida, para geração de riqueza, para as exportações e para a criação de emprego qualificado no nosso país, convergindo cada vez mais para níveis de impacto sobre a economia que se verificam noutros países mais avançados neste domínio.

Também a importância da inovação em saúde é hoje crescentemente reconhecida por parte da sociedade e dos poderes públicos. Neste contexto, foram lançadas várias iniciativas pelo XXI Governo com vista a estimular a investigação e a inovação na área da saúde, designadamente: (i) a criação de um grupo de trabalho visando estudar e propor medidas de promoção de investigação clínica e de translação e da inovação biomédica em Portugal, incluindo os termos de referência para a criação de uma Agência de Investigação Clínica e Inovação Biomédica [Resolução do Conselho de Ministros n.º 20/2016, de 11 de abril]; (ii) a criação do Conselho Nacional dos Centros Académicos Clínicos, no sentido da melhoria da articulação entre as funções assistenciais, de ensino, de formação pré- e pós-graduada e de investigação em universidades, politécnicos e laboratórios de Estado [Resolução do Conselho de Ministros n.º 22/2016, de 11 de abril]; e (iii) a promoção de uma agenda temática de investigação e inovação, de âmbito nacional e especialização regional, na área da Saúde, Investigação Clínica e de Translação, articulando os diversos atores e a modernização da rede de infraestruturas [Resolução do Conselho de Ministros n.º 32/2016, de 3 de junho].

A Agenda Temática de Investigação e Inovação Saúde, Investigação Clínica e de Translação surge, assim, como um projeto ambicioso que tem por objetivo identificar prioridades nas áreas da investigação e inovação em Saúde, em Portugal, até ao ano de 2030. Central ao desenvolvimento desta Agenda foi o envolvimento e contínua partilha de ideias entre as comunidades científicas, tecnológicas, clínicas, empresariais e outras, algo que se refletiu no modo como foram constituídos os grupos de peritos que

participaram na sua conceção.

No decurso do desenvolvimento desta Agenda foi objetivo que as prioridades fossem estabelecidas tendo em conta as capacidades e necessidades nacionais neste setor, o contexto global, e também uma articulação com outras agendas de investigação e inovação, nomeadamente as agendas da UE, de vários países europeus e de outras agendas nacionais e regionais, tais como a Estratégia Nacional de Especialização Inteligente (ENEI) e suas correspondentes regionais (EREIs) – desenvolvidas no âmbito das Estratégias de Investigação e Inovação para uma Especialização Inteligente (RIS3). **Assim, procurou-se que a discussão e escolha dos subtemas prioritários não fossem centradas ou subordinadas a determinadas doenças (tais como as doenças cérebro- e cardiovasculares, oncológicas, neurodegenerativas, psiquiátricas, metabólicas ou infecciosas), mas antes colocada num plano transversal que facilitasse a interação entre investigadores e instituições que se distinguem pelo enfoque em diferentes doenças, metodologias ou áreas de atuação.** Em suma, os pressupostos que presidiram à escolha dos subtemas prioritários foram os seguintes:

- Consensualidade muito alargada na sociedade portuguesa (em especial nos subtemas «Promoção do Envelhecimento Ativo e Saudável» e «Avaliação das Tecnologias e Intervenções em Saúde e Rápido Acesso à Inovação»);
- Cruzamento multidisciplinar (em especial nos subtemas «Farmacologia, Medicamentos e Terapias Avançadas» e «Saúde Digital e Tecnologias Médicas»);
- Tendência para um novo modelo de investigação (em especial no subtema «Medicina Personalizada e Biomarcadores»).

Acredita-se, assim, que o enfoque nestes subtemas transversais ajudará a dar uma resposta articulada àqueles que – à luz do contexto português (e até internacional) – são os principais desafios para a Saúde, quer numa perspetiva de frequência, quer de morbi-mortalidade (por exemplo, na linha do *Global Burden of Disease*) ou de impacto nos serviços de saúde.

1.3 Os grandes desafios para o desenvolvimento da Saúde, Investigação Clínica e de Translação em Portugal até 2030

É comumente aceite que, atualmente, Portugal reúne um importante conjunto de mais-valias competitivas ao nível do setor da saúde. Não obstante, ao longo dos próximos anos será importante reforçar o compromisso do país para com a investigação e a inovação nesta área, com o objetivo de alavancar a nossa cadeia de valor – I&D, ensino/formação, prestação de cuidados e desenvolvimento económico – para novos patamares de desenvolvimento e de competitividade a nível global. Considera-se que os desafios para o desenvolvimento do setor assentam fundamentalmente em seis pilares distintos, os quais passam por (i) política e estratégia; (ii) infraestrutura e recursos; (iii) recursos humanos; (iv) internacionalização; (v) literacia e participação ativa dos cidadãos; e (vi) inovação. Cada um desses pilares dispõe de vários componentes identificados como fundamentais, a saber:

Pilar I – Política e Estratégia

- **Existência de um Plano Estratégico para o Setor da Saúde:** É indispensável estabelecer e implementar de forma sustentada um Plano Estratégico para o Setor da Saúde, que seja transversal a várias áreas de governação (de entre as quais se destacam a Saúde, Educação e Ciência, e Economia), e que estabeleça as prioridades estratégicas para o país. Neste âmbito, deverá não só ser dado destaque a áreas já consideradas prioritárias, mas também prever a capacitação de outras áreas tidas como relevantes mas que não se encontram ainda devidamente desenvolvidas. O Plano Estratégico deverá ser acompanhado de um Plano de Ação que contemple as medidas e iniciativas concretas a realizar e a respetiva calendarização e atores envolvidos, bem como o estabelecimento de indicadores e ferramentas que permitam avaliar e monitorizar a concretização dos objetivos;
- **Existência de uma política de investigação como estratégia própria das unidades de saúde:** Os profissionais de saúde, por força da sua prática clínica diária, assumem uma posição privilegiada para a identificação de necessidades clínicas prementes e com potencial para serem traduzidas em projetos de carácter translacional e de inovação. Existe ampla evidência de que uma investigação clínica de qualidade tem repercussão apreciável na prestação de cuidados de saúde. Nesse sentido, deverá ser claramente reconhecido que a investigação clínica é uma das missões dos profissionais e das unidades de saúde. Para tal, é fundamental uma aposta na formação de competências na área da investigação clínica, para possibilitar que os estatutos das unidades de saúde incluam a investigação clínica no seu quadro estratégico e que estas sejam avaliadas e recebam incentivos tendo em conta a qualidade da investigação praticada. De forma análoga, também a valorização das carreiras dos profissionais de saúde deverá refletir esta componente;
- **Existência de uma política promotora da colaboração ao nível dos agentes de investigação e inovação:** A adoção de uma estratégia de estímulo a trabalhos colaborativos e em rede – entre diferentes institutos, unidades, departamentos ou grupos de investigação – revela-se particularmente importante no sentido de potenciar sinergias entre agentes com interesses científicos próximos, permitindo que estes beneficiem de metodologias ou conhecimentos complementares;
- **Alinhamento estratégico academia-clínica-políticas-indústria:** Não só é necessário motivar uma maior cooperação entre os agentes de investigação, como também é fundamental contrariar a crónica falha de alinhamento estratégico entre academia, clínica, políticas de saúde e indústria. Para isso, é essencial apostar na criação/capacitação de:

- Unidades de interface que promovam, de forma integrada, a convergência estratégica entre a investigação, a prática clínica, os decisores públicos e as empresas da área da saúde.
- Unidades de inovação não só dentro das instituições prestadoras de cuidados de saúde que tenham atividade de investigação, mas também na academia, onde a produção de inovação poderá ser mais vinculada mas onde os obstáculos à valorização do conhecimento são frequentes. Estas unidades de inovação deverão assumir funções que podem ser resumidas em três eixos fundamentais: 1) correta identificação das necessidades ao nível clínico; 2) avaliação da capacidade de resposta científica e tecnológica por parte das instituições de investigação e seus investigadores, e 3) articulação com os departamentos de investigação de translação e de desenvolvimento clínico das empresas (essencialmente farmacêuticas, de biotecnologia e de tecnologias médicas), no sentido de obter suporte no enquadramento estratégico e na definição precisa dos objetivos dos projetos a desenvolver. O enquadramento destas interações poderá (e deverá) ser proporcionado, por exemplo, no âmbito da ação dos *clusters* – desde logo, o *Health Cluster Portugal* (HCP) – e das infraestruturas que integram o Roteiro Nacional de Infraestruturas de Investigação;
- **Existência de financiamento adequado em todas as fases da cadeia de inovação:** Em Portugal, verifica-se um crónico défice de investimento em investigação clínica, pelo que o aumento do financiamento deste setor passa pela mobilização de fundos nacionais e comunitários, públicos ou privados, para atividades de investigação e inovação. Isto significa que é necessário incentivar as instituições académicas para a capitalização dos seus achados e conhecimentos científicos sob a forma de projetos de interesse estratégico para o desenvolvimento clínico e económico, de modo a possibilitar uma diversificação de financiamento para investigação, que envolva não só fundos públicos, mas também empresas e fundações. Esta diversificação deverá ser apoiada não só pelas estruturas de interface (sinalizando prioridades e oportunidades de financiamento por via, por exemplo, de ferramentas de «*Open Innovation*»), mas também pela Agência de Investigação Clínica e Inovação Biomédica preconizada pela Resolução do Conselho de Ministros n.º 20/2016, capaz de mobilizar os fundos nacionais e comunitários para programas específicos que, em alinhamento com a estratégia e as áreas de atuação prioritárias plasmadas nesta Agenda, apoiem a investigação clínica de forma independente, transparente e sustentável. Note-se que será crítica a existência de uma visão integrada e colaborativa entre as diferentes entidades financiadoras e *stakeholders*, incluindo a FCT, a ANI/IAPMEI, o INFARMED e as CCDRs, bem como a definição de uma visão clara da missão e objetivos de cada entidade, assegurando o financiamento adequado em toda a cadeia de criação de valor, desde a investigação fundamental até à prática clínica e disponibilização comercial de novos produtos e tecnologias;

- **Legislação e Regulamentação:** É necessária a otimização contínua do ambiente legal e regulamentar que enquadra a investigação clínica em Portugal, quer a de cariz comercial, quer a de natureza académica e de iniciativa do investigador. A este respeito, identificam-se oportunidades de melhoria, por exemplo, ao nível: i) da legislação referente às instituições e carreiras dos profissionais de saúde, ii) da legislação sobre o processo de aprovação de ensaios clínicos, e iii) dos processos de proteção, acesso e tratamento de dados.

Pilar II – Infraestruturas e recursos

- **Criação de uma Plataforma Nacional de Registos Clínicos e Sistemas de Informação:** A investigação clínica e o desenvolvimento da saúde digital dependem fortemente da disponibilidade de informação de qualidade, sistematizada e em larga escala. Atualmente, persistem em Portugal arquivos clínicos e sistemas de informação desarticulados entre instituições de prestação de serviços de saúde, pelo que se revelam necessárias medidas que possibilitem a articulação/integração dos registos e sistemas existentes (através de estruturas nodulares ou da criação de uma plataforma única), de forma a garantir a segurança dos dados dos doentes e todas as obrigações éticas relacionadas com o seu uso para fins de investigação – designadamente, a de cariz clínico e/ou académico. A desfragmentação da informação clínica terá igualmente um importante impacto na alavancagem de ensaios clínicos em Portugal, especialmente para os de maior dimensão, onde a necessidade de identificar indivíduos com perfis específicos (critérios de elegibilidade) nas unidades prestadoras de cuidados de saúde no território nacional se torna decisivo;
- **Criação/capacitação de biobancos:** Na grande maioria das instituições de investigação académicas em Portugal, a existência de biobancos (depósitos de amostras biológicas) que satisfaça as necessidades dos investigadores e que esteja em conformidade com as exigências regulamentares no que respeita às certificações de segurança e qualidade, é ainda muito escassa ou pouco desenvolvida. Os biobancos, nomeadamente se ancorados em ambiente clínico, são fundamentais para a investigação em saúde, uma vez que assumem um papel de substrato de validação clínica retrospectiva dos resultados emergentes da investigação não-clínica e de âmbito molecular (a sua importância é particularmente evidente quando se considera que a medicina personalizada e os biomarcadores constituem um subtema prioritário desta Agenda). Contudo, mais do que a criação de novos biobancos, importa assegurar o valor, sustentabilidade e financiamento a longo prazo destas estruturas, garantido a sua qualidade, sistematização e uniformização das condições de colheita, processamento, arquivos e controlo de qualidade das amostras e por fim, melhorar o acesso dos investigadores às amostras biológicas. É ainda importante articulação com uma estratégia de criação e gestão de coortes de doentes. Adicionalmente, é de importância

fundamental a dotação dos biobancos com recursos técnicos e humanos adequados e com dedicação exclusiva para a sua manutenção e desenvolvimento, bem como um adequado e exigente controlo sobre o seu uso para fins de investigação (existência de *Standard Operating Procedures* – SOPs). A criação da rede nacional de biobancos permitirá maximizar o potencial na investigação clínica e pré-clínica, bem como conduzirá a uma maior sustentabilidade;

- **Criação e capacitação de Centros Académicos Clínicos e Centros de Investigação Clínica:** A implementação de melhores modelos organizativos capazes de estimular a investigação clínica e a sua interdependência com a investigação fundamental e translacional é crucial para a consolidação e desenvolvimento do setor da Saúde. Com esse objectivo, surge a necessidade de capacitação dos Centros de Investigação Clínica, dotando-os de infraestruturas próprias, autonomia financeira e regulamentação adequada, gestão e liderança estratégica, capazes de estimular não só a capacidade de gestão de projetos e o acesso a recursos complementares de investigação, mas também a captação de financiamento para investigação;
- **Integração e racionalização das infraestruturas existentes:** Nos últimos anos, assistiu-se a um investimento significativo do país em infraestruturas de investigação, pelo que é necessário maximizar o retorno desse investimento, especialmente no que respeita às infraestruturas que integram o Roteiro Nacional de Infraestruturas de Investigação. Neste sentido, deverá ser assegurada a sustentabilidade das infraestruturas de investigação e a promoção do acesso aos serviços que prestam por parte do universo de potenciais utilizadores (nomeadamente, a comunidade científica, os profissionais de saúde, os decisores políticos e o tecido empresarial/industrial). Reveste-se de especial importância assegurar a presença portuguesa em redes de infraestruturas europeias de interesse para a investigação clínica e de translação, onde desde logo se destacam a EATRIS – *European Infrastructure for Translational Medicine* –, e a ECRIN – *European Clinical Research Infrastructure Network*.

Pilar III – Recursos Humanos

- **Valorização da atividade de investigação clínica nas carreiras:** Atualmente, na maioria das instituições de saúde, as condições para a prática de atividades de investigação clínica continuam longe do ideal, o que tem dificultado a atração e retenção de profissionais interessados numa carreira que alie a investigação com a prática assistencial. Torna-se assim essencial, para além de criar e consolidar infraestruturas de apoio à investigação, estabelecer um sistema capaz de acolher os profissionais de saúde-investigadores nas diferentes vertentes, através de (i) proteção e consignação de tempo dedicado à investigação clínica; (ii) implementação de medidas de valorização efetiva da prática de investigação na progressão das carreiras; (iii) criação de

mecanismos de financiamento estáveis e previsíveis adaptados ao estágio de carreira dos investigadores; e (iv) fomento de uma cultura pró-investigação” nas instituições e nos profissionais de saúde;

- **Formação de recursos humanos especializados:** A investigação clínica deve ser feita de modo multidisciplinar e transetorial, necessitando de recursos humanos altamente especializados e com capacidade de diálogo entre as diferentes disciplinas e setores. Ao nível dos diferentes profissionais de saúde, deverá ser promovida uma cultura científica interdisciplinar e entendida como parte integrante da atividade clínica e da prestação de cuidados de saúde. Para isso, é fundamental a promoção de formação especializada pós-graduada, de forma a assegurar as condições para a realização de mestrados e doutoramentos através de apoios financeiros, administrativos e legais. Deverá ainda ser promovida a formação contínua dos profissionais de saúde ao longo da carreira, identificando necessidades de formação específicas, para fazer face aos rápidos desenvolvimentos do setor.

Pilar IV – Internacionalização

- **Estabelecimento de colaborações internacionais sustentáveis:** A internacionalização da investigação em saúde e dos seus profissionais – através de ações de *networking*, de intercâmbio de boas práticas, e de formação avançada, bem como através do estabelecimento de parcerias e colaborações internacionais – afigura-se como um fator essencial para o desenvolvimento científico e para a captação de financiamento externo, valorizando ainda a carreira dos próprios profissionais. Neste sentido, destaca-se a importância da participação portuguesa em infraestruturas e redes internacionais de interesse para a investigação clínica;
- **Alinhamento das áreas estratégicas nacionais e internacionais:** Portugal deve estabelecer uma estratégia de cooperação internacional bem definida para o setor da Saúde e utilizar os programas, iniciativas e instrumentos de financiamento nacionais para alavancar, mobilizar e qualificar a participação nacional nos programas europeus e captação de financiamento externo. Neste sentido, a comunidade científica e os diversos ministérios devem co-responsabilizar-se por um melhor *lobbying* e participação nos fóruns internacionais, de modo a melhor servir os interesses nacionais;
- **Reforço da diplomacia económico-científica:** A internacionalização da oferta científico-tecnológica e formativa do setor português da saúde deverá constituir-se como uma prioridade nas estratégias e nas iniciativas de internacionalização desenvolvidas no âmbito da ação do Estado e das suas agências.

Pilar V – Literacia em Saúde e Participação Ativa dos Cidadãos

- **Participação ativa e diálogo com a sociedade:** A comunicação e o diálogo entre investigadores, profissionais de saúde, pacientes e cidadãos são essenciais quer para a investigação, quer para a inovação na área da saúde. De facto, tal comunicação revela-se fundamental para cumprir o espírito desta Agenda – o da promoção da investigação em saúde para melhorar a prestação dos cuidados de saúde e dar resposta às reais necessidades de saúde dos cidadãos. De entre as questões cujo debate é mais premente, encontram-se as questões éticas, de privacidade, de uso e recolha de grandes quantidades de informação e dados pessoais para fins de investigação, o consentimento informado e a reutilização de informação/material biológico para investigação, bem como a identificação das necessidades e preferências dos cidadãos – facilmente se depreende que estes aspectos são altamente enquadráveis com todos os subtemas prioritários nesta Agenda, com ligação particularmente direta às questões da saúde digital, da medicina personalizada e biomarcadores e do envelhecimento ativo;
- **Promoção da literacia em saúde:** A promoção da educação e literacia do cidadão é essencial para promover os autocuidados, a decisão informada e a equidade no acesso aos cuidados de saúde, ao mesmo tempo que promove a sustentabilidade e a maximização de recursos do sistema de saúde. Para tal torna-se necessário (i) caracterizar e monitorizar os perfis de literacia em saúde da população portuguesa, detalhando os meios de aquisição da informação sobre saúde bem como as fontes utilizadas, recorrendo à utilização de metodologias qualitativas e quantitativas e escalas validadas para a população portuguesa; (ii) melhorar os níveis globais de literacia em saúde da população portuguesa através da promoção de intervenções educativas específicas; (iii) caracterizar os modelos comunicacionais existentes entre os profissionais de saúde e os pacientes (e seus cuidadores), procurando uma melhor planificação de intervenções de capacitação de competências nos profissionais de saúde e de melhoria da literacia dos pacientes e seus cuidadores; e (iv) adequar as campanhas educativas à disseminação dos avanços científicos e tecnológicos das ciências biomédicas no que concerne a disponibilização de novos processos e produtos dirigidos aos doentes.

Pilar VI – Inovação

- **Promoção da execução de ensaios clínicos:** A promoção de ensaios clínicos revela-se fundamental no sentido de potenciar a inovação tecnológica (no sentido lato do conceito de tecnologia em saúde), em particular relativamente a novas terapêuticas (tal como preconizado por um dos subtemas prioritários desta Agenda). Tal promoção implica:

- O aumento do número de ensaios clínicos promovidos pela indústria farmacêutica e das tecnologias médicas em Portugal, através da agilização dos processos regulamentares e éticos conducentes à aprovação dos mesmos e o aumento da eficiência no recrutamento de participantes/doentes (fazendo, por exemplo, uso das potencialidades das unidades de cuidados primários);
 - O aumento do número de ensaios clínicos da iniciativa do investigador, aproximando-o do que se regista em outros países europeus. Para tal, um dos fatores críticos prende-se com o aumento da captação de investimento externo – público ou privado – para a investigação clínica;
 - Um melhor diálogo entre reguladores, financiadores e investigadores.
- **Fomento da capacidade dos investigadores de rentabilização das patentes concedidas e da criação de valor económico:** Portugal é o terceiro país com pior desempenho na rentabilização das patentes que são concedidas, sendo que uma melhoria desse desempenho possibilitaria retorno financeiro do investimento em investigação clínica e de translação. Aliada a esta incapacidade, está igualmente a reduzida criação de *start-ups* que possam posicionar-se como motores de captação de outras fontes de investimento, nomeadamente fontes que, pela sua natureza, não se enquadrem no âmbito do financiamento da inovação académica. Neste sentido, as unidades de I&D deverão igualmente ter um papel importante no estímulo e orientação dos investigadores para a criação de valor económico, tanto através da rentabilização de patentes como por via do empreendedorismo.

Capítulo 2 – Investigação e Inovação na área da Saúde, Investigação Clínica e de Translação em Portugal e no Mundo

2.1 Estado da Arte: Desenvolvimentos dos últimos 10 anos

No decurso da elaboração desta Agenda, foram identificados cinco subtemas principais no campo da investigação e inovação em Portugal (cf. Capítulo 4): (i) Promoção do Envelhecimento Ativo e Saudável (“subtema 1”); (ii) Medicina Personalizada e Biomarcadores (“subtema 2”); (iii) Farmacologia, Medicamento e Terapias Avançadas (“subtema 3”); (iv) Saúde Digital e Tecnologias Médicas (“subtema 4”) e (v) Avaliação das Tecnologias e Intervenções em Saúde e Rápido Acesso à Inovação (“subtema 5”). Nesta secção discute-se, brevemente, os principais desenvolvimentos na última década em cada um desses subtemas.

No que respeita ao Envelhecimento, verificou-se, nos últimos 10 anos, uma continuação da tendência de aumento da esperança de vida e envelhecimento demográfico nos países desenvolvidos. Tal associa-se a um conjunto de consequências, nas quais se incluem os problemas de saúde ligados à fragilidade, perda de autonomia e doenças crónicas, surgindo com maior frequência situações de multimorbilidade. Estes aspetos pressionam os sistemas de saúde e de proteção social, criando dificuldades na implementação de respostas adequadas face aos recursos humanos e financeiros disponíveis. Assim, colocam-se ao indivíduo e à sociedade importantes desafios, que se resumem no desiderato de atingir um envelhecimento mais ativo e mais saudável. Estes objetivos requerem uma abordagem multifatorial que abranja, além das questões de saúde, a participação na vida social, a segurança e a necessidade de investigar e inovar na resposta aos problemas correlacionados. Estes aspetos têm sido contemplados num conjunto de iniciativas nacionais, da UE e da OMS. No caso português, é de destacar a Estratégia Nacional para o Envelhecimento Ativo e Saudável, que foi desenvolvida por decisão governamental e considerando que a medição, monitorização e investigação sobre o envelhecimento são dimensões essenciais que urge promover.

Relativamente ao campo da Medicina Personalizada e Biomarcadores, este tem sido alvo de reforçado interesse e de avanços muito significativos nos últimos 10 anos, tanto pelos grandes desafios que representa para a investigação, como especialmente pelas possibilidades que oferece na melhoria acentuada e eficiência nos cuidados de saúde prestados a cada indivíduo. Os progressos observados estão sobretudo relacionados com o acesso a novas tecnologias de “-ómica”, com particular destaque para a genómica, transcriptómica, proteómica, lipidómica e metabolómica. Os avanços científicos e tecnológicos na área da genómica não só demonstraram impacto no diagnóstico de doenças genéticas (anteriormente não diagnosticáveis sem ser através de hipóteses baseadas na clínica), mas também revolucionaram a forma de abordar os doentes, ao demonstrarem existir grande heterogeneidade genética associada à maioria das doenças. Estes resultados levaram a uma “rarificação/orfanização” de doenças comuns; ou

seja, a um novo paradigma em que doenças ditas comuns passam a ser entendidas como um conjunto de patologias com etiologias diferentes, com consequentes implicações para o seu estudo, abordagem clínica e terapêutica. A este novo entendimento das patologias, junta-se a perspetiva de terapias médicas personalizadas, acelerando dramaticamente a procura por novas terapias e meios de diagnóstico que incorporem os perfis de doentes e incluam a história natural do doente, dados tradicionais de laboratório e dados “-ómicos” de nova geração. Este crescimento da investigação na área da medicina personalizada e dos biomarcadores tem levado a que esta se torne cada vez mais sofisticada, envolvendo bioestatística complexa, *machine learning* e algoritmos de inteligência artificial na análise de associações lógicas com a doença.

Estes novos conhecimentos trazidos pela genética, pela bioinformática e pela medicina dos sistemas, aos quais se têm juntado avanços tecnológicos muito significativos, têm fortemente contribuído para a inovação na área da Farmacologia, Medicamento e Terapias Avançadas – terceiro subtema desta Agenda. Abrem-se novas perspetivas relativamente à administração de novos fármacos e à sua libertação no organismo, com o intuito de obter maior efetividade e menos efeitos adversos, bem como ao rápido desenvolvimento de medicina regenerativa e terapia celular, algumas destas baseadas na capacitação do sistema imunitário próprio do doente (imunoterapia).

A saúde digital – interseção entre os cuidados de saúde e as tecnologias digitais – tem sido uma área em forte expansão na última década, dado o seu potencial na promoção da prestação dos cuidados de saúde e de uma medicina crescentemente preventiva, preditiva e personalizada. Tendo já um sólido papel de apoio hospitalar (sistemas departamentais, registos clínicos e integração de meios auxiliares de diagnóstico) e consulta remota, as tecnologias médicas têm-se voltado mais recentemente para a prevenção da doença e o aumento da literacia dos doentes, com vista à auto-gestão de saúde. São disso exemplos paradigmáticos os dispositivos *wearable*, os medidores integrados em *smartphones* e apps de saúde, bem como os dispositivos de controlo de doenças crónicas, os biosensores e os *microchips* cutâneos, entre outros. Paralelamente, e de forma relacionada, nos últimos 10 anos, observou-se um desenvolvimento sustentado nas tecnologias de colheita, recolha, harmonização e integração de grandes bases de dados, com vista à sua utilização generalizada na prestação de cuidados de saúde e investigação – exemplos como a plataforma de dados de saúde e o registo oncológico nacional são paradigmáticos da procura por mais (e melhor integrada) informação ficando, apesar disso, ainda aquém do desígnio necessário de perenidade e acessibilidade dos registos. Assentes nestas inovações tecnológicas, novos métodos de análise (de ciência de dados de saúde) têm sido desenvolvidos, abrindo caminhos a respostas a perguntas de investigação outrora sem resposta e de tradução em alarmística já integrada em alguns sistemas de grandes bases de dados (*big data*). Tal tem sido acompanhado por uma atualização dos regulamentos e constructos ético-legais que lhes dão suporte, de que é exemplo o regulamento geral de proteção de dados, criando novos meios de controlo no acesso mas, de igual forma, novas oportunidades de utilização secundária para

investigação. Não obstante os desenvolvimentos recentes, a área da saúde digital confronta-se com vários desafios, entre os quais o da garantia da privacidade e proteção de dados e o de uma gestão de dados de modo a que estes sejam localizáveis, acessíveis, interoperáveis e reutilizáveis. Caberá, assim, aos investigadores – básicos, clínicos, de serviços de saúde, de translação – acompanhar este avanço tecnológico, garantindo a validade dos desenvolvimentos de engenharia e da sua aplicabilidade e impacto na prestação de cuidados de saúde.

Também no tocante ao último subtema da Agenda – Avaliação das Tecnologias e Intervenções em Saúde e Rápido Acesso à Inovação –, tem-se verificado nos últimos 10 anos uma mudança acentuada em diversos campos da investigação clínica e práticas médicas, nomeadamente com um crescente interesse e modo de avaliação dos serviços de saúde, na sua acessibilidade e desempenho (acompanhando o desenvolvimento marcado que se tem vindo a observar na área das novas tecnologias, dispositivos médicos). Progressivamente também, quer na gestão da doença, quer na inovação em saúde, os doentes têm vindo a ser colocados no centro das decisões, com uma participação mais ativa dos cidadãos na área da saúde. Estes desenvolvimentos têm-se refletido no desenvolvimento de novas metodologias para a avaliação de tecnologias (HTA – *health technologies assesment*) e em alterações da regulamentação e diferentes desenhos de estudos. De facto, na avaliação de serviços e dos resultados das intervenções, têm emergido novos conceitos de avaliação, para além da eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade. Entre estes, destaque para os conceitos de avaliação centrados nos doentes (PROs – *patient reported outcomes*), para a avaliação baseada no valor das intervenções (VBH – *value based healthcare*) e – já implementado em alguns países – para o financiamento de acordo com os resultados alcançados que abrangem múltiplas dimensões, tal como é defendido pelo grupo e metodologia do *International Consortium for Health Outcomes Measurement*.

2.2 Estratégias Internacionais de Investigação e Inovação para Saúde, Investigação Clínica e de Translação

A estratégia europeia de investigação e inovação estabelecida pelo 8.º Programa-Quadro Europeu para a Investigação e Inovação (H2020) reflete a ambição de gerar ideias, crescimento e emprego e, simultaneamente, responder aos desafios sociais, atendendo às preocupações dos cidadãos (nomeadamente no que respeita à saúde) através de uma linha de financiamento específica para o desafio societal - saúde, alterações demográficas e bem-estar. O H2020 direciona-se para a resolução de problemas sociais, o que implica investigação de cariz pluridisciplinar e multissetorial, bem como a integração da investigação e inovação num processo contínuo desde a conceção de ideias até ao mercado. No âmbito da saúde, foram identificados como principais desafios o envelhecimento da população, a equidade no acesso aos cuidados de saúde e a sustentabilidade dos sistemas de saúde, bem como a compreensão dos mecanismos de doença e dos determinantes da saúde. Adicionalmente, vários outros desafios foram identificados como igualmente importantes, nomeadamente a promoção da saúde, a

prevenção da doença, o tratamento e gestão eficaz das doenças através da promoção de processos de decisão baseados na evidência, e a integração e interoperabilidade de grandes quantidades de dados.

As agendas para investigação e inovação em saúde dos países europeus encontram-se alinhadas com as estratégias europeias e internacionais, até porque, salvo aspetos particulares relacionados com as especificidades de cada país, existe um conjunto de preocupações e desafios comuns. Nestas agendas, é clara a tendência para responder às preocupações dos cidadãos e aos grandes desafios sociais, não descurando os aspetos culturais e económicos, de modo a aproximar os cientistas dos cidadãos e favorecer a transparência do investimento público em matéria de investigação e inovação. Nesse aspeto, destaque particular para a estratégia holandesa para a investigação em saúde, que tem na sua génese uma consulta à população.¹ Também o *Medical Research Council* do Reino Unido, instituição que financia investigação biomédica naquele país, coloca o cidadão no centro da sua estratégia de investigação, apostando em áreas com maior potencial para um impacto positivo na saúde, promovendo ativamente o envolvimento dos cidadãos e priorizando o desenvolvimento de novos produtos e processos que transformem os resultados da investigação em benefícios efetivos para a sociedade.² Desta forma, as agendas europeias apostam no investimento na medicina centrada no paciente. No que respeita à interação entre ambiente e saúde, promove-se uma análise integrada, multidimensional e multi-escala do indivíduo e dos fatores que com ele interagem. É ainda privilegiado o uso de aplicações biotecnológicas no desenvolvimento de novos meios de diagnóstico e terapêutica, bem como a obtenção, gestão, partilha, segurança e análise de grandes quantidades de dados, potenciando assim o uso das infraestruturas europeias. Por fim, é destacada a necessidade de garantir a sustentabilidade dos serviços e sistemas de saúde, através da maximização do uso dos recursos existentes, da educação e promoção da autonomia dos cidadãos para uma melhoria da saúde e prevenção da doença, e do envolvimento destes no desenvolvimento de novas tecnologias, tais como novas aplicações no âmbito da *eHealth*, *mHealth* e *uHealth*.

Do ponto de vista internacional, e em alinhamento com as agendas estratégicas de investigação para a saúde na Europa, países como Estados Unidos da América, Canadá, Austrália ou Japão, têm-se genericamente focado em 5 pilares principais, nomeadamente (i) promoção de avanços nos métodos da investigação clínica, tecnológica e de obtenção e análise de *big data*, fomentando a colaboração internacional e a partilha de informação; (ii) integração da investigação e inovação através (a) do estabelecimento de parcerias transdisciplinares entre a investigação fundamental, clínica e de translação, a indústria, e o sistema de cuidados de saúde; e (b) de alianças estratégicas de empreendedorismo que criem benefícios económicos e de saúde a partir das descobertas científicas, para as quais é essencial o estabelecimento de condições que promovam a rápida comercialização dos produtos resultantes da

¹ Wetenschapsagenda (2019): Dutch National Research Agenda, <https://wetenschapsagenda.nl/national-science-agenda/?lang=en> (acedido a 18 de fevereiro de 2019).

² Medical Research Council (2019): Strategic aim 2: Research to people, <https://mrc.ukri.org/research/strategy/aim-2/> (acedido a 18 de fevereiro de 2019).

investigação; (iii) foco na prevenção, diagnóstico precoce e melhoria da qualidade de vida dos pacientes com doenças crónicas, sem descuidar as oportunidades científicas que as doenças raras oferecem, assim como as doenças infecciosas e a avaliação de riscos pandémicos; (iv) promoção da sustentabilidade dos sistemas de saúde, estimulando a investigação com vista à melhoria de resultados em saúde, e promovendo simultaneamente a assimilação das evidências científicas na prática clínica e no estabelecimento de políticas de saúde; e (v) estímulo à participação e literacia dos cidadãos e das comunidades nas questões de saúde, potenciando a inovação social e estimulando a sua contribuição na definição de estratégias, prioridades de ação e desenvolvimento de novos produtos.

2.3 A Investigação e Inovação em Portugal na área da Saúde, Investigação Clínica e de Translação nos últimos 15 anos

2.3.1 Financiamento atribuído à investigação e inovação

A investigação e inovação em Portugal na área da Saúde, Investigação Clínica e de Translação, como na generalidade das restantes áreas científicas, encontram-se fortemente dependentes de financiamento a nível de unidades de investigação e desenvolvimento, infraestruturas de investigação, projetos de investigação científica e desenvolvimento tecnológico, formação de recursos humanos a nível avançado e emprego científico.

Segundo o mais recente reporte da Direção-Geral de Estatísticas da Educação e Ciência (DGEEC), entre 2014 e 2016 esta área foi a segunda com maior despesa em atividade de I&D, de entre as 15 áreas prioritárias da Estratégia Nacional de Especialização Inteligente, sempre acima dos 400 milhões de euros, apenas ultrapassada pela área de Tecnologias de Informação e Comunicações (TIC).³ Em 2016, a despesa foi executada, principalmente, pelas instituições do ensino superior (55%), seguidas, em bastante menor escala, pelo setor empresarial (25%), pelo Estado (12%) e pelas instituições privadas sem fins lucrativos (IPSFL) (8%), de acordo com o seguinte gráfico (Ibid.: p. 13):

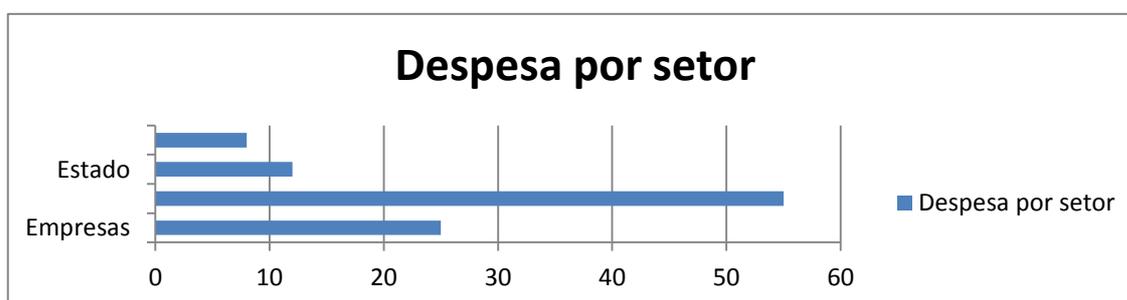


Figura 1 – Despesa na área da Saúde, em 2016

³ Direção-Geral de Estatísticas da Educação e Ciência (2018): Despesa Nacional em I&D por Área Temática da ENI (2014-2016), [http://www.dgeec.mec.pt/np4/%7B\\$clientServletPath%7D/?newsId=948&fileName=DGEEC2018_DespesaIDPorAreaTematicaENI.pdf](http://www.dgeec.mec.pt/np4/%7B$clientServletPath%7D/?newsId=948&fileName=DGEEC2018_DespesaIDPorAreaTematicaENI.pdf) (acedido a 13 de fevereiro de 2019).

Neste aspeto, é de destacar que, segundo a mesma fonte, a área da Saúde representa 89% da despesa total das IPSFL e de 40% do Estado em geral. Por seu turno, apenas representa 9% da despesa empresarial, muito abaixo das TICs (37%) e das áreas industriais e das tecnologias da produção em conjunto (24%) (Ibid.).

No plano regional, é de notar que a Saúde constitui a principal área de despesa no Norte (20%), ainda que seguida de muito perto pelas TICs (17%). No Centro, a situação assemelha-se à do Norte, mas em termos oportos: a Saúde corresponde a 15% da despesa, ao passo que as TIC a 18%. No tocante ao Algarve e à Região Autónoma dos Açores, a despesa em Saúde é apenas ultrapassada, não pelas TICs, mas pela Economia do Mar (15% e 19% face a 27% e 23%, respetivamente). Nos casos da Área Metropolitana de Lisboa e da Região Autónoma da Madeira, a Saúde é ultrapassada substancialmente pelas TICs (18% e 14% face a 29% e 22%, respetivamente), sendo que no segundo caso a Economia do Mar registou algum ascendente (18%) face à Saúde. Por fim, no Alentejo, a Saúde é um dos setores com menos expressão, com apenas 5%, bastante distante das áreas industriais e das tecnologias da produção em conjunto e dos recursos naturais e do ambiente, também conjuntamente (24% e 32%) (Ibid.: p. 16).

Seguidamente, é apresentada a evolução de alguns indicadores relativos a programas públicos de apoio à investigação e inovação em Portugal na área da Saúde, Investigação Clínica e de Translação, de 2007 a 2016. São ainda apresentados dados que poderão refletir o impacto dessa evolução, tais como a criação de patentes e o desenvolvimento de ensaios clínicos.

Formação avançada, na área temática da Agenda financiada pela FCT

A FCT apoia a formação de recursos humanos a nível avançado através da atribuição de vários tipos de bolsas, sendo que 8% do total dos bolseiros na área temática desta Agenda têm nacionalidade estrangeira. Analisando o número de novas Bolsas de Doutoramento (BD) atribuídas a título individual entre 2007 e 2016 (Figura 2A), verifica-se uma descida acentuada em 2013, a qual foi compensada pela criação de programas doutorais em todos os domínios científicos no âmbito de dois concursos lançados em 2012 e 2013. Assim, foram financiados 34 programas doutorais que se enquadram na temática desta Agenda (de um total de 96 programas) e que permitiram a atribuição de 892 BD e 60 bolsas de investigação para a duração total dos programas. O número de novas Bolsas de Pós-Doutoramento (BPD) sofreu variações menos acentuadas ao longo dos anos, tendo esta tipologia de bolsas deixado de ser atribuída a partir de 2016 (Figura 2A). Por seu turno, o financiamento executado, considerando o número total de bolsas atribuídas pela FCT, aumentou até atingir um *plateau* entre 2010-2012, apresentando uma tendência decrescente desde esse período (Figura 2B). Ao longo dos referidos anos, a média de financiamento executado de formação avançada na área temática desta Agenda corresponde a 20,2% do total de financiamento executado de formação avançada para todas as áreas científicas.

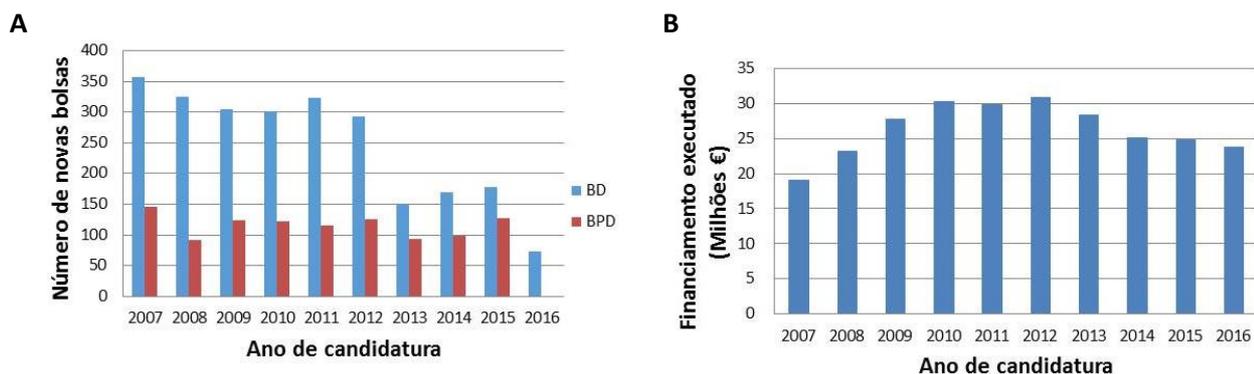


Figura 2 - Bolsas atribuídas a título individual, na área temática da Agenda, financiadas pela FCT no período de 2007 a 2016. **A** – Número de novas bolsas por ano; **B** – Financiamento executado por ano. Fonte: Gabinete de Estudos e Estratégia da FCT.

Emprego Científico, na área temática da Agenda, financiado pela FCT

A FCT tem vindo a desenvolver programas que visam estimular o emprego científico através do financiamento da contratação de investigadores.

Um dos instrumentos criados foi o Programa Investigador FCT (IF), que atribuiu financiamento por 5 anos a cientistas em todas as áreas científicas durante quatro concursos consecutivos (2012 – 2015) (Figura 3A). Cerca de 207 cientistas na área temática desta Agenda foram financiados por este programa, sendo 12,1% de nacionalidade estrangeira (Figura 3A/3B).

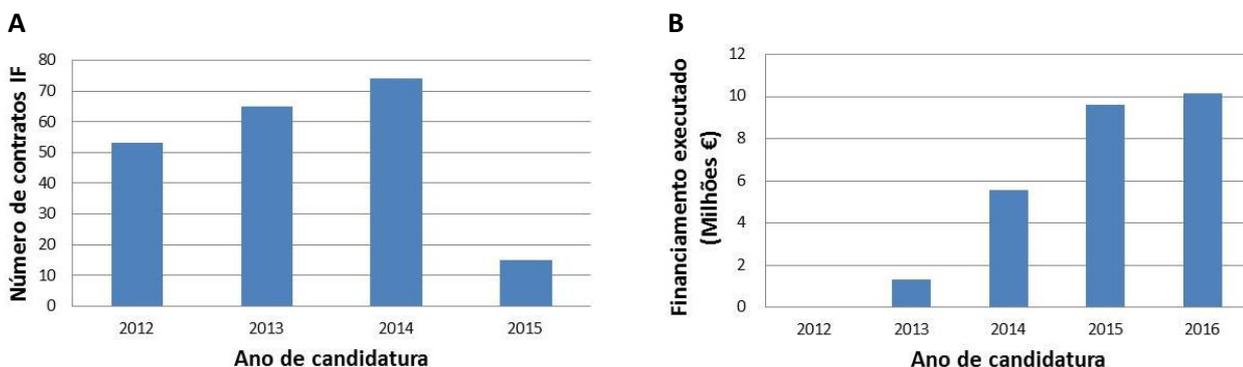


Figura 3 - Emprego científico (para os 4 concursos do Programa Investigador FCT – lançados entre 2012 a 2015), na área temática da Agenda, financiado pela FCT no período de 2012 a 2016. **A** - Número de novos contratos IF por ano; **B** - Financiamento executado por ano. Fonte: Gabinete de Estudos e Estratégia da FCT.

Projetos de investigação na área temática da Agenda

O financiamento de projetos de investigação desenvolvidos em Portugal provém essencialmente da FCT, do Quadro de Referência Estratégica Nacional (QREN) e do Portugal 2020 (PT2020), havendo ainda projetos desenvolvidos por investigadores portugueses em parceria com investigadores estrangeiros financiados por instrumentos da Comissão Europeia (CE). Os gráficos seguintes apresentam a evolução do financiamento desses projetos na área temática da Agenda, com a Figura 4 evidenciando o número e

financiamento dos projetos apoiados pela FCT (2007-2014), a Figura 5 representando os projetos apoiados pelo QREN e PT2020, e a figura 6 apresentando os projetos financiados pela CE. A nível nacional, o número de novos projetos financiados pela FCT entre 2007 e 2014 apresenta uma evolução irregular, com descidas acentuadas em 2007, 2011 e 2014 (Figura 4A), anos em que não foi aberto o concurso para projetos de IC&D em todos os domínios científicos (também se observa uma evolução irregular nos projetos QREN e PT2020). No entanto, o financiamento executado proveniente da FCT para projetos foi crescente entre 2007 e 2014 (figura 4B).

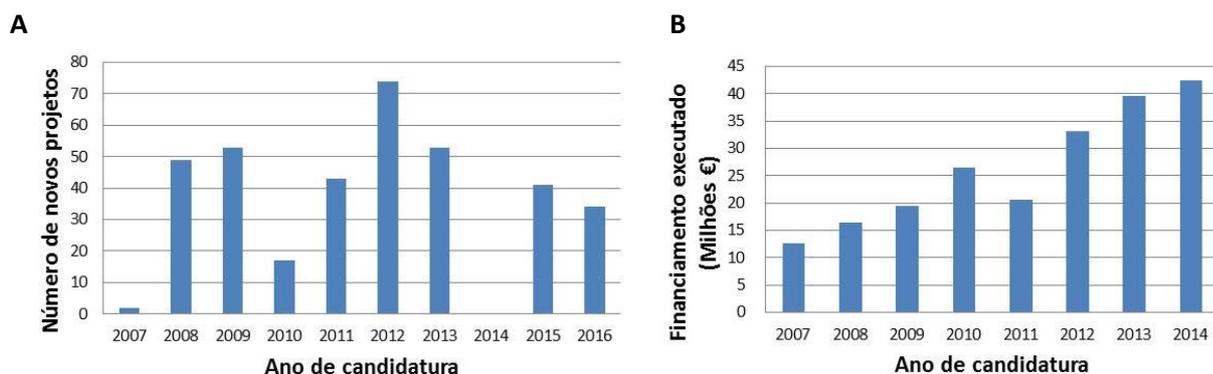


Figura 4 – Projetos de investigação, na área temática da Agenda, financiados pela FCT no período de 2007 a 2014. **A** - Número de novos projetos; **B** - Financiamento executado por ano. Fonte: Gabinete de Estudos e Estratégia da FCT.

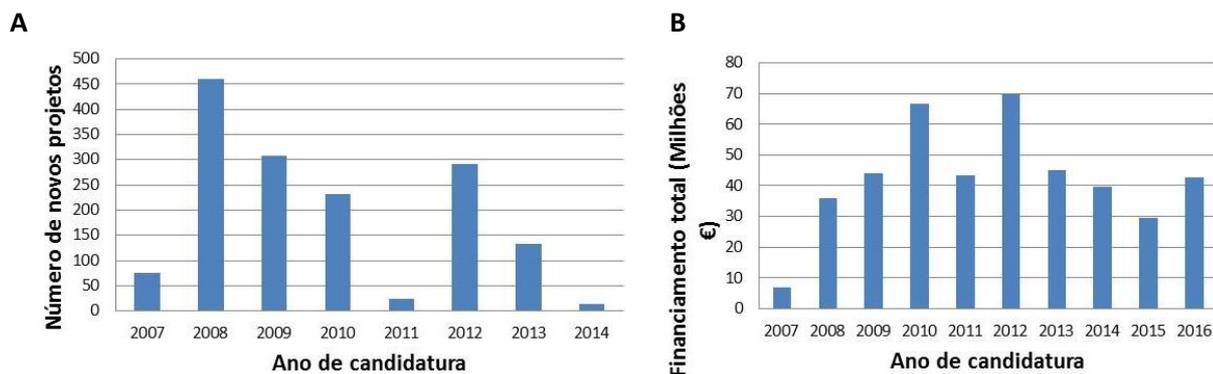


Figura 5 - Projetos QREN e PT2020, cujo organismo intermédio não é a FCT, na área temática da Agenda, no período de 2007 a 2016. **A** – Número de novos projetos; **B** – Financiamento total (para efeitos de distribuição do financiamento, o investimento elegível total foi repartido ao longo de 3 anos). Fonte: Gabinete de Estudos e Estratégia da FCT.

Relativamente aos projetos financiados pela CE (Figura 6), verifica-se que a participação portuguesa nos mesmos tem registado uma evolução positiva, traduzindo-se num aumento progressivo do financiamento captado por cientistas portugueses.

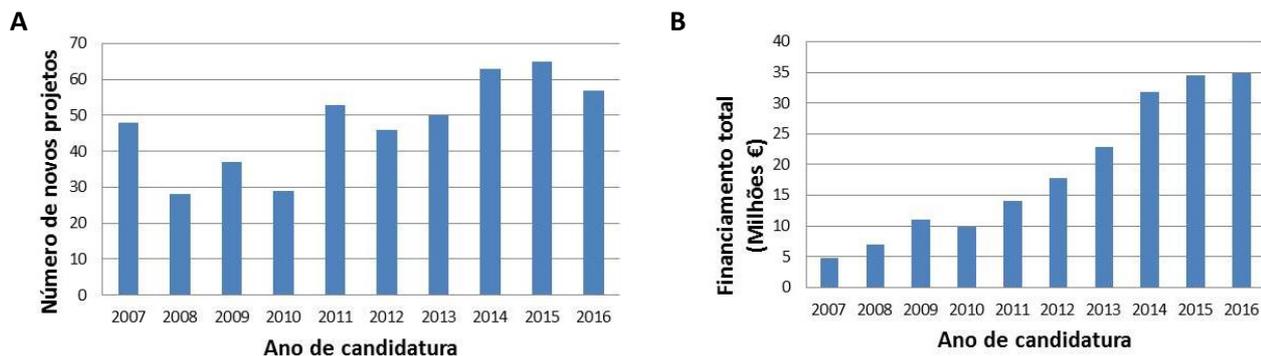


Figura 6 - Projetos com participação portuguesa financiados pela CE (7º PQ e H2020), na área temática da Agenda, no período de 2007 a 2016. **A** – Número de novos projetos; **B**- Financiamento total (para efeitos de distribuição do financiamento, o valor total concedido foi repartido ao longo de 3 anos). Fonte: Gabinete de Estudos e Estratégia da FCT.

Infraestruturas na área temática da Agenda

A participação e a organização da comunidade científica portuguesa em redes de infraestruturas nacionais têm potenciado muito o desenvolvimento científico e facilitado o acesso a redes de infraestruturas europeias, abrindo o leque de oportunidades dos cientistas portugueses. No Quadro 1, são apresentadas as infraestruturas nacionais na área temática desta Agenda que pertencem ao Roteiro Nacional de Infraestruturas de Investigação, muitas das quais integrando também redes de infraestruturas europeias.

Quadro 1: Infraestruturas nacionais na área temática desta Agenda que pertencem ao Roteiro Nacional de Infraestruturas de Investigação.

Acrónimo	Infraestrutura nacional	Infraestrutura Europeia em que participa
BIN	Brain Imaging Network	EuroBioImaging
Biodata.pt	Portuguese Biological Data Network	ELIXIR
CONGENTO	Consortium for Genetically Tractable Organisms	INFRAFRONTIER
GenomePortugal	National Facility for Genome Sequencing and Analysis	N.A.
PPBI	Portuguese Platform of BioImaging	EuroBioImaging
RNEM	Rede Nacional de Espectrometria de Massa	INSTRUCT
PTNMR	Rede de Ressonância Magnética Nuclear	N.A.
TERMRES-Hub	Tissue Engineering and Regenerative Medicine Research Infrastructure	N.A.
TRIS-HCP	Translational and Clinical Research Infrastructure Specialisation Platform - Health Cluster Portugal	EATRIS
VIASEF	In Vivo Arthropod Security Facility	N.A.
ViraVector	Viral Vectors for Gene Transfer Core Facility	N.A.

N.A.: Não-aplicável (implica que a infraestrutura não participa em nenhuma instituição europeia)

Representado por outras infraestruturas, redes ou instituições, Portugal participa ainda nas seguintes redes:

- ECRIN, através da rede nacional Pt-CRIN;
- Metrofood (*Infrastructure for Promoting Metrology in Food and Nutrition*), através da rede Metrofood Portugal;
- BBMRI (*Biobanking and BioMolecular resources Research Infrastructure*) através da rede nacional biobanco.pt;
- ERINHA (*European Research Infrastructure on Highly Pathogenic Agents*), representado pelo Instituto Nacional de Saúde Ricardo Jorge;
- INFRAFRONTIER, com representação nacional assegurada pelo Instituto Gulbenkian de Ciência.

Participação de Portugal em ensaios clínicos

Segundo dados do INFARMED, I.P., desde o segundo semestre de 2005 e até final de 2018, foram submetidos em Portugal 1795 pedidos de autorização, ao passo que 1619 desses pedidos foram autorizados. A Figura 7 ilustra a evolução dos pedidos de autorização ao INFARMED, com indicação dos autorizados e indeferidos.

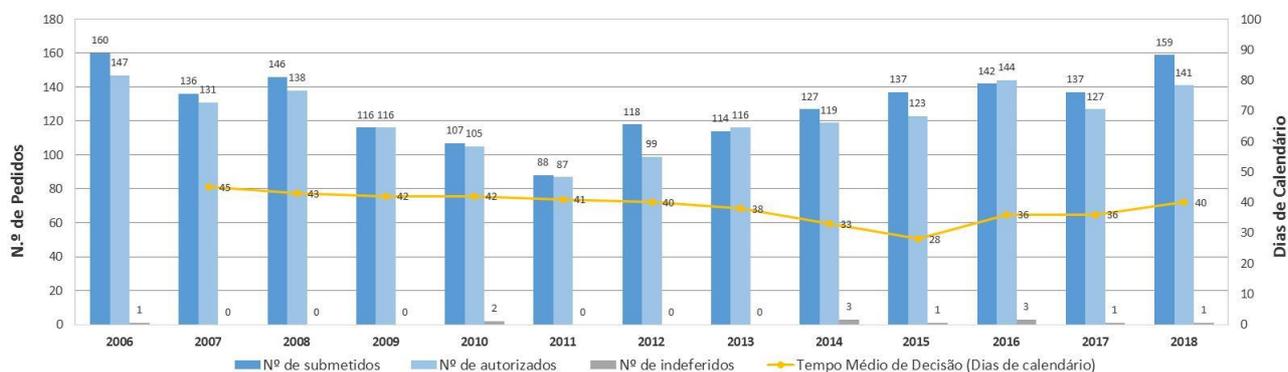


Figura 7 – Pedidos de Autorização de Ensaio Clínico (PAEC) ao INFARMED entre 2006 e o quarto trimestre de 2018.

Fonte: INFARMED, I.P.

- **Publicação de patentes na área temática da Agenda**

Segundo dados da Patentscope, a base de dados da *World Intellectual Property Organisation (WIPO)*, foram publicadas 319 patentes internacionais com participação portuguesa na área temática da Agenda (classificação A61 - *Human necessities: Medical or veterinarian science; hygiene*), entre 2007 e 2016. O número anual de patentes publicadas na área temática da Agenda submetidas a partir de Portugal tem variado entre 25 a 40 (Figura 8).

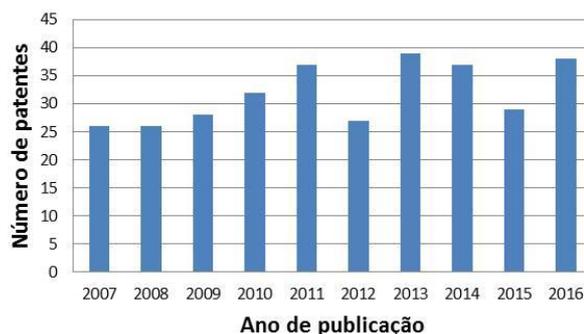


Figura 8 – Publicação de patentes internacionais submetidas a partir de Portugal, na área temática da Agenda (com classificação A61 - *Human necessities: Medical or veterinarian science; hygiene*), no período de 2007 a 2016. Fonte: WIPO.

2.4.1 Diagnóstico da área em Portugal

A investigação efetuada em Portugal no domínio alargado da Saúde pauta-se por uma considerável abrangência, no sentido em que cobre uma grande diversidade de campos científicos, tecnológicos e clínicos. Tal reflete-se na existência de Unidades de Investigação que mantêm diversas linhas não diretamente relacionadas entre si, pese embora também existam instituições com perfis de especialização mais focados. A investigação portuguesa em saúde conheceu uma evolução assinalável ao longo das últimas três décadas, fruto de fatores como (i) o investimento crescente em infraestruturas, equipamentos e pessoal; (ii) uma melhoria da capacitação humana; (iii) uma maior dotação/captação de fundos (nacionais e internacionais) para projetos; e (iv) uma maior propensão para a colaboração, acompanhada por uma aposta clara na internacionalização.

Esta evolução tem-se traduzido nos níveis de produção científica, multiplicados em mais de 23 vezes ao longo dos últimos 25 anos, sendo hoje a Saúde a área em que Portugal mais publica – as Ciências Médicas e da Saúde representam cerca de 27% do total da produção científica nacional e, considerando também as Ciências da Vida e a Engenharia Biomédica, o valor ascende aos 38%, segundo a informação mais recente da DGEEC. Também a nível qualitativo tem vindo a ser registada uma evolução importante, estimando-se que o impacto da produção científica nacional ultrapasse a média mundial em pelo menos duas dezenas de áreas ligadas à Saúde. Paralelamente, têm-se registado ganhos na dimensão e na qualidade das Unidades de I&D, com um número crescente delas a obterem as classificações de Excecional, Excelente ou Muito Bom em avaliações por painéis internacionais de peritos, conferidas pela FCT.

Apesar desta evolução, persistem ainda algumas debilidades ao nível do ecossistema científico português. Desde logo, os níveis de investimento em I&D são ainda manifestamente insuficientes tanto no setor público como no privado. Em particular, em Portugal, há poucas empresas da Saúde a investir de forma significativa em I&D, o que inevitavelmente resulta num desempenho menos notável do país em termos

de I&D e de Inovação com origem na indústria. É de notar que, ainda assim, segundo a DGEEC o setor representa cerca de 10,5% do total de investimento privado em I&D em Portugal, com cerca de uma dezena de organizações regularmente presentes no *ranking* das 100 entidades com maior despesa em I&D. Relacionando-se com este aspeto, verifica-se também a situação de ser bastante reduzido o número de doutorados a trabalhar no setor privado – ainda assim, estima-se que, dos cerca de 500 doutorados a trabalhar em empresas em Portugal, cerca de metade estejam no setor da Saúde.

Bastante relacionada com este aspeto, encontra-se outra debilidade crónica, nomeadamente o nível ainda relativamente reduzido de interação/colaboração e de transferência de conhecimento entre academia, prestadores de cuidados de saúde e indústria. Este relevante fator limitativo do desempenho do setor tem vindo a conhecer, contudo, uma inegável melhoria em anos recentes, fruto quer dos esforços de aproximação que têm vindo a ser levados a cabo diretamente pelos próprios, quer pela “intermediação” oferecida por iniciativas e organizações agregadoras tais como o *Health Cluster Portugal*. Neste esforço de incremento das relações entre as diversas tipologias de intervenientes, têm vindo a destacar-se os avanços conseguidos nas áreas da investigação de translação e da investigação clínica (com particular enfoque para os ensaios clínicos), os quais resultam de um maior encontro entre a oferta disponível no sistema científico-tecnológico e clínico e a procura oriunda do setor empresarial, designadamente por parte de empresas farmacêuticas e de tecnologias médicas.

Com referência aos pontos anteriores, é necessário reconhecer que no que respeita à inovação em Saúde em Portugal, existe uma considerável margem de progressão ao nível da valorização do conhecimento científico/clínico, designadamente na sua conversão em novos produtos, processos ou serviços e subsequente disseminação destes no mercado e nos diversos ambientes e contextos de utilização. Também a este nível se têm registado mudanças positivas nos últimos anos, sendo hoje consensualmente aceite a necessidade de apostar cada vez mais na criação de valor social e económico a partir do conhecimento. De referir a evolução do empreendedorismo no setor, registando-se nos últimos anos um ritmo sem precedentes na criação de novas empresas, sobretudo nas áreas das tecnologias de informação e tecnologias médicas, na sua maioria promovidas por empreendedores altamente qualificados, com perfil (até então) essencialmente académico e/ou de prestação de cuidados de saúde.

Capítulo 3 – As Políticas Públicas e a Investigação e Inovação na área da Saúde, Investigação Clínica e de Translação

3.1 A Saúde, Investigação Clínica e de Translação e as Políticas Públicas nos últimos 10 anos: temas e impactos

O sistema de saúde, e respetivas políticas e práticas, passaram por diversas fases até à atualidade. Antes da tomada das primeiras medidas conducentes ao estabelecimento formal do Serviço Nacional de Saúde – a partir de meados dos anos 1970 -, o sistema de saúde era «muito fragmentado»⁴ e dividido entre entidades públicas e privadas (especialmente Misericórdias), embora bastante centrado na figura do hospital. Os anos que se seguiram, e até cerca de 1985, corresponderam à «expansão» (ibid.) do Serviço Nacional de Saúde, mediante a implantação crescente de uma rede de centros de saúde providenciando cuidados de saúde básicos e mais próximos dos cidadãos. Do ponto de vista político-legal, este sistema teve como referencial os modelos de acesso universal e tendencialmente gratuito praticados nos países da Europa Ocidental. Os dez anos seguintes, de 1985 a 1995, assistiram à contínua expansão desse sistema, articulando prestadores de cuidados nos vários setores (público, social e privado) e observando princípios de regionalização e de coordenação do Serviço Nacional de Saúde. Entre 1995 a 2002, o sistema de saúde tentou adotar princípios de gestão e organização que considerassem modelos empresariais de prestação de serviço, acompanhados de «uma estratégia de saúde explícita» (ibid.). De 2002 até à atualidade, tem-se assistido a uma revisão das políticas ‘empresarialistas’ e assentes em parcerias político-privadas. Neste quadro histórico, apenas recentemente a investigação científica se constituiu uma preocupação prioritária pelas autoridades públicas, graças ao desenvolvimento do sistema científico e tecnológico. Neste aspeto, é de realçar, desde 1997, o papel da FCT e as políticas expansionistas seguidas nas últimas décadas através do financiamento de um número crescente de bolsas de doutoramento e pós-doutoramento, projetos de investigação e de instituições e infraestruturas de investigação, atribuídos numa lógica *bottom-up*.

No Plano Nacional de Saúde 1998-2002, a investigação vem contemplada em diversas áreas, prevendo articulação com o Ministério da Educação e Ciência. Em planos subsequentes, incluindo planos prioritários, o papel da investigação tem sido reiterado. Um exemplo corresponde à «Agenda de Investigação no âmbito do Plano Nacional de Saúde e Programas Nacionais de Saúde Prioritários»⁵, desenvolvida conjuntamente pelo Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge e pela Direção-Geral da Saúde. Esta articulação é reiterada no «Plano Nacional de Saúde – Revisão e Extensão a 2020»⁶, além de outras referências, geralmente associadas à formação de recursos humanos mais qualificados.

⁴ Sousa, Paulino Artur Ferreira de (2009): O sistema de saúde em Portugal: realizações e desafios, *Acta Paul Enferm* (22) (Especial – 70 Anos): 884-94.

⁵ Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (2013): Agenda de Investigação no âmbito do Plano Nacional de Saúde e Programas Nacionais de Saúde Prioritários, <http://pns.dgs.pt/files/2013/12/AgendaInvestigacao.pdf> (acedido a 19 de junho de 2018).

⁶ Direção-Geral da Saúde (2015): Plano Nacional de Saúde – Revisão e Extensão a 2020, <https://www.dgs.pt/em-destaque/plano-nacional-de-saude-revisao-e-extensao-a-2020-aprovada-pdf.aspx> (acedido a 19 de junho de 2018).

Um outro desenvolvimento, iniciado em 2009 e reforçado em 2016 com a criação do seu Conselho Nacional, prende-se com o estabelecimento de oito Centros Académicos Clínicos, com o objetivo de «desenvolver uma estratégia de reforço da qualificação e do desenvolvimento científico no domínio da saúde, designadamente através de uma colaboração crescente entre as escolas médicas, os centros hospitalares e as unidades de investigação»⁷. Adicionalmente é de enaltecer a adoção recente, em 2014 e 2016, de legislações na área da realização de ensaios clínicos, bem como para o estabelecimento, em 2015, do Fundo para a Investigação em Saúde⁸, sob responsabilidade do INFARMED, entretanto descontinuado.

3.2. Desafios para a Agenda de investigação e inovação

O setor da saúde está sujeito a permanente programação, revisão e escrutínio, encontrando-se segmentado em diversos Planos, Programas e Estratégias coordenados pela Direção-Geral da Saúde, sob tutela do Ministério da Saúde e em forte coligação com as organizações de relevo do setor no plano europeu (Direção-Geral da Saúde da Comissão Europeia) e mundial (OMS) e outros enquadramentos multilaterais (por exemplo, Comunidade dos Países de Língua Portuguesa). Em geral, neles está contemplada a perspetiva segundo a qual as intervenções e recomendações se devem guiar pelo aconselhamento de peritos científicos através da incorporação de conselhos científicos.

Presentemente, estão sob execução Programas de Saúde Prioritários nas áreas da alimentação saudável; atividade física; controlo das infeções e resistência aos antimicrobianos; controlo do tabagismo; diabetes; doenças cérebro-cardiovasculares; doenças oncológicas; doenças respiratórias; hepatites virais; infeção VIH/SIDA; tuberculose; e saúde mental. Em todos estes programas estão definidos objetivos, estratégias e áreas de atuação que concorrem para a melhoria progressiva dos indicadores de saúde que lhes são subjacentes. De um modo geral, todas estas áreas programáticas constituem relevantes objetos de investigação científica, ainda que nem sempre o papel da ciência venha explicitamente referido.

Além destes programas, é de enunciar vários planos de natureza mais abrangente, nomeadamente o Plano Nacional de Saúde (sob extensão até 2020), a que já se aludiu acima, a Estratégia Nacional para a Qualidade na Saúde 2015-2020⁹, a Estratégia Integrada para as Doenças Raras 2015-2020¹⁰ e a Estratégia Nacional Para o Envelhecimento Ativo e Saudável 2017-2025¹¹. Para além destes, uma menção também à

⁷ Serviço Nacional de Saúde (2017): Centros Académicos Clínicos, <https://www.sns.gov.pt/institucional/centros-academicos-clinicos/> (acedido a 19 de junho de 2018).

⁸ Fundo para a Investigação em Saúde (2018): FIS, <http://fis.infarmed.pt/Login.aspx> (acedido a 19 de junho de 2018).

⁹ Direção-Geral da Saúde (2015): Estratégia Nacional para a Qualidade na Saúde 2015-2020, <https://www.dgs.pt/qualidade-e-seguranca/estrategia-nacional-para-a-qualidade-na-saude.aspx> (acedido a 19 de fevereiro de 2019).

¹⁰ Direção-Geral da Saúde (2015): Estratégia Integrada para as Doenças Raras 2015-2020, <https://www.dgs.pt/qualidade-e-seguranca/estrategia-integrada-para-as-doencas-raras.aspx> (acedido a 19 de fevereiro de 2019).

¹¹ Serviço Nacional de Saúde (2016): Estratégia Nacional Para o Envelhecimento Ativo e Saudável 2017-2025, <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2017/07/ENEAS.pdf> (acedido a 19 de fevereiro de 2019).

Estratégia Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde 2016-2020¹² e à Estratégia Nacional para o Ecossistema de Informação de Saúde 2020¹³.

Adicionalmente, destaque para as políticas e programas visando os comportamentos aditivos e dependências (álcool, tabaco, drogas, jogo, internet) do Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências (SICAD), também sob tutela do Ministério da Saúde. Outras áreas que têm vindo a ser debatidas referem-se ao desenvolvimento de investigação que possa contribuir, quer para a promoção do envelhecimento mais ativo e saudável dos consumidores/ex-consumidores de substâncias psicoativas ou de pessoas dependentes do jogo a dinheiro, quer relativas à utilização das tecnologias de informação no desenvolvimento de programas de prevenção ou no apoio ao tratamento. Neste âmbito, é de referência o Plano Nacional para a Redução dos Comportamentos Aditivos 2013-2020¹⁴.

Os temas da Saúde têm sido consagrados noutras vertentes, inclusivamente na área dos Negócios Estrangeiros, no plano do Conceito Estratégico da Cooperação Portuguesa 2014-2020¹⁵. O Conceito Estratégico da Cooperação Portuguesa presentemente vigente tem como principal referencial os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável da Organização das Nações Unidas, em articulação com prioridades de interesse nacional, mormente a promoção do tecido produtivo português («diplomacia económica») e da língua portuguesa no mundo, em conjunto com uma vasta pletera de atores: públicos, privados, com e sem fins lucrativos e com enfoque em países de língua oficial portuguesa, em que é atribuído um papel de completo destaque às universidades, institutos politécnicos e centros de investigação. De facto, este Conceito consagra um papel de destaque às ciências da saúde em geral, associadas, como sucede no caso da dimensão nacional, às questões dos recursos humanos. Muito recentemente foi estabelecido um grupo de trabalho com o objetivo de gizar o Plano de Ação de Saúde Global 2018-2019¹⁶, que, atendendo aos Objetivos do Desenvolvimento Sustentável e aos preceitos de Saúde Global, numa lógica solidária, contempla o papel da investigação e inovação.

Por fim, e dados os potenciais *inputs* benéficos resultantes da área da investigação, é de destacar os desafios emergentes de natureza transversal que decorrem de debates político-económicos nacionais e internacionais sobre sustentabilidade e resiliência do sistema de saúde, universalidade e acesso aos serviços de saúde e a inclusão de dimensões de saúde em políticas de todos os setores.

¹² Serviço Nacional de Saúde (2016), Estratégia Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde 2016-2020, <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2016/10/0368403687.pdf> (acedido a 19 de fevereiro de 2019).

¹³ Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (2016), Estratégia Nacional para o Ecossistema de Informação de Saúde 2020, <https://dre.pt/application/file/75542041> (acedido a 19 de fevereiro de 2019).

¹⁴ Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências (2013): Plano Nacional para a Redução dos Comportamentos Aditivos 2013-2020, http://www.sicad.pt/BK/Institucional/Coordenacao/Documents/Planos/SICAD_Plano_Nacional_Reducao_CAD_2013-2020.pdf (acedido a 19 de fevereiro de 2019).

¹⁵ República Portuguesa (2014): Conceito Estratégico da Cooperação Portuguesa 2014-2020, http://www.instituto-camoes.pt/images/cooperacao/160208B_ConceitoEstrategico_bilingue.pdf (acedido a 19 de junho de 2018).

¹⁶ Serviço Nacional de Saúde (2018): Portugal Saúde Global, <https://www.sns.gov.pt/noticias/2018/04/20/portugal-saude-global/> (acedido a 19 de fevereiro de 2019).

PARTE II

A Saúde, Investigação Clínica e de Translação e as diferentes áreas de Investigação e Inovação

Capítulo 4 – Agendas de investigação e inovação

4.1 Promoção do Envelhecimento Ativo e Saudável

4.1.1 Desafios e objetivos para Portugal até 2030

Desafios	Objetivos
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento da esperança de vida com saúde, mantendo a autonomia, capacidade de decisão e participação social em idades mais avançadas. • Garantia da sustentabilidade social e económica do sistema de saúde face às atuais tendências demográficas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Investigar e elucidar os processos de envelhecimento. • Desenvolver, implementar e avaliar as intervenções e políticas de promoção da saúde e prevenção da doença, nomeadamente tendo sempre em conta as atuais tendências demográficas. • Inovar em produtos e serviços de saúde, promovendo designadamente a colaboração interdisciplinar.

O envelhecimento populacional é uma alteração demográfica que se tem verificado em muitos países Ocidentais, resultando de vários fatores como o aumento da longevidade – consequência dos avanços médicos, tecnológicos e das condições de vida –, a diminuição da taxa de natalidade e a emigração.

De acordo com dados do Instituto Nacional de Estatística, Portugal regista um elevado índice de envelhecimento, sendo este de 148,7% em 2016 (superior à média da UE, que era de 122,0% em 2015), sendo que em 2015, 20,5% da população tinha 65 ou mais anos. Portugal enfrenta, assim, um importante desafio societal, o que implica adaptação das estratégias no âmbito da educação, trabalho, serviços de saúde e sociais, voluntariado, política, e urbanismo (entre outras), por forma a garantir a sustentabilidade social e económica de todo o sistema. Portugal não só apresenta um índice de envelhecimento superior à média da UE como também se destaca pelo reduzido número de anos com saúde depois dos 65 anos. De facto, apesar de a esperança de vida à nascença em Portugal ser próxima da média europeia (81,3 anos vs 80,6 anos respetivamente), Portugal é dos países com menor esperança de vida saudável aos 65 anos, em particular para as mulheres (em 2014, Portugal: 5,6 anos, UE: 8,6 anos), o que na prática se traduz em menor qualidade de vida e bem-estar.

Um importante desafio do envelhecimento prende-se com a grande heterogeneidade do fenómeno a nível intra-individual, inter-individual e populacional – o processo de envelhecimento é diferente de pessoa para pessoa, sendo que, a nível individual, os vários órgãos, sistemas e funções também se modificam de forma assimétrica. Esta heterogeneidade condiciona a identificação de intervenções eficazes e generalizáveis, bem como a necessidade de avaliar a validade da medicina baseada na evidência quando aplicada aos indivíduos de idade avançada e portadores de multimorbilidade. Adicionalmente, verifica-se o desafio resultante do aumento das expectativas das pessoas idosas, que ambicionam manter a sua autonomia, capacidade de decisão e participação na sociedade e preservar a sua qualidade de vida e bem-estar.

A promoção do envelhecimento ativo e saudável – definido pela OMS como o processo de otimizar oportunidades que promovam a saúde, preservem a capacidade funcional e melhorem a qualidade de vida ao longo do envelhecimento – tem sido apresentada pela Comissão Europeia como uma estratégia fundamental para garantir a sustentabilidade da sociedade. Tal deve ser alcançado através da criação de oportunidades para que as pessoas mais velhas possam trabalhar até mais tarde, contribuir em ações de voluntariado ou como cuidadores informais, e permanecer independentes o maior tempo possível. O termo «ativo» determina que durante o envelhecimento se pretende que haja participação contínua do indivíduo na vida social, económica, cultural, espiritual e cívica, bem como na promoção da sua saúde.

Em matéria de envelhecimento ativo e saudável, Portugal está comprometido com a Estratégia e Plano de Ação Global para o Envelhecimento Saudável da OMS¹⁷ e com os valores e objetivos fundamentais da UE, o que levou à elaboração da Estratégia Nacional para o Envelhecimento Ativo e Saudável 2017-2025¹⁸, sendo reconhecida a necessidade de mudanças promotoras do envelhecimento ativo e saudável.

A investigação e a inovação desempenham um papel fundamental na identificação de determinantes do envelhecimento ativo e saudável e respetivas necessidades, bem como no desenvolvimento e avaliação de intervenções promotoras do mesmo nos eixos estratégicos da saúde, participação e segurança. A investigação e a inovação constituem por isso o 4.º Eixo Estratégico da Estratégia Nacional para o Envelhecimento Ativo e Saudável (medição, monitorização e investigação), sendo prospetivado o desenvolvimento de instrumentos de levantamento de necessidades, o ensaio de abordagens inovadoras, e o desenvolvimento e avaliação do impacto de intervenções na promoção do envelhecimento ativo e saudável.

O envelhecimento é um processo contínuo com início na infância, condicionado pelas características biológicas, culturais, ambientais, sociais, económicas e históricas do indivíduo e da população em que se insere. Por este motivo, a investigação sobre o envelhecimento deve abranger intervenções em todas as

¹⁷ World Health Organisation (2019): The Global strategy and action plan on ageing and health, <https://www.who.int/ageing/global-strategy/en/> (acedido a 19 de fevereiro de 2019).

¹⁸ Serviço Nacional de Saúde (2016): Estratégia Nacional Para o Envelhecimento Ativo e Saudável 2017-2025, <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2017/07/ENEAS.pdf> (acedido a 19 de fevereiro de 2019).

etapas da vida, desde a concepção até à morte (*life cycle approach*). Por outro lado, não se deve necessariamente extrapolar que intervenções implementadas noutras populações, regiões e países, sejam igualmente bem-sucedidas em Portugal. Impõem-se assim estratégias de investigação e inovação dirigidas à população portuguesa, com especial destaque para grupos especialmente vulneráveis. A criação de *living labs*, usufruindo de especificidades e oportunidades da população e território nacionais, pode também contribuir para a promoção de avanços científicos com impacto internacional. De facto, investigar na área do envelhecimento implica investigar em muitas das mais importantes patologias a nível global – como sendo as doenças cérebro-cardiovasculares, osteoarticulares ou oncológicas –, mas também investigar em políticas e serviços de saúde.

4.1.2 Principais desenvolvimentos científicos nos últimos dez anos

A importância do envelhecimento ativo tem sido crescente no panorama internacional, sendo um dos principais marcos a consagração do ano de 2012 como o Ano Europeu do Envelhecimento Ativo. Esta iniciativa veio realçar a potencial contribuição das pessoas idosas na sociedade, salientando vários exemplos de boas práticas na promoção do envelhecimento ativo. Também a Comissão Económica das Nações Unidas para a Europa está comprometida com o envelhecimento populacional, tendo como missão promover uma sociedade sustentável enfatizando o valor e competências das pessoas idosas nas esferas social, política e económica.

Em 2011, a Comissão Europeia lançou a *European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing*¹⁹, que, através da promoção da investigação e inovação na área do envelhecimento ativo, tem por objetivo melhorar a qualidade de vida dos idosos e seus cuidadores, aumentar a sustentabilidade dos serviços de saúde e sociais, e criar novas oportunidades de crescimento e negócio para a Europa com parcerias entre entidades públicas e privadas. De forma idêntica, nas agendas de investigação sobre saúde de vários países europeus – tais como o Reino Unido, a França e a Holanda –, o envelhecimento tem sido incluído, explicitamente ou implicitamente, com os temas e linhas de investigação propostos culminando frequentemente na intenção de promover o envelhecimento saudável.

Na sequência do 7.º Programa-Quadro para a Ciência e a Inovação (FP7), que incluiu o envelhecimento no âmbito da investigação em saúde, o programa H2020 foca a saúde associada às alterações demográficas e ao bem-estar (*Health, Demographic Change and Wellbeing*), estando claramente subjacente o conceito de envelhecimento ativo e saudável. O objetivo central é uma “melhor saúde para todos” através da manutenção das pessoas idosas ativas e independentes por mais tempo, e do desenvolvimento de novas intervenções mais seguras e efetivas, contribuindo em simultâneo para a sustentabilidade dos serviços de saúde e sociais.

¹⁹ European Commission (2019), *European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing*, https://ec.europa.eu/eip/ageing/home_en (acedido a 19 de fevereiro de 2019).

Também o *European Institute of Innovation and Technology* lançou o consórcio EIT Health²⁰ em 2014, com o objetivo principal promover o empreendedorismo e inovar no envelhecimento ativo e saudável. Através do apoio a projetos de investigação, educação e negócio, o EIT Health foca-se na promoção (i) de estilos de vida saudáveis; (ii) do envelhecimento ativo, com intervenções nos locais de trabalho; (iii) da mobilidade e independência, contrariando o declínio funcional; (iv) de um “cérebro saudável”; (v) e da melhoria dos cuidados e dos sistemas de saúde, incluindo a abordagem das doenças crónicas e a continuidade de cuidados.

Uma vez elencados os diversos projetos e iniciativas promotores de investigação na área do envelhecimento ativo e saudável, sublinhe--se os progressos científicos concretos que têm sido feitos nos últimos anos, a saber:

- Estudos de investigação fundamental e de translação têm contribuído significativamente para a compreensão dos mecanismos moleculares, celulares e fisiológicos associados ao envelhecimento e à longevidade, nos quais se incluem as alterações epigenéticas, o tamanho dos telómeros, o *fitness* das mitocôndrias e a biologia das células estaminais. A introdução da biologia de sistemas e das técnicas de "ómicas" (genómica, transcriptómica, metabolómica, etc.) deram nos últimos anos um impulso enorme na compreensão mais global das doenças associadas ao envelhecimento;
- Estudos epidemiológicos demonstram que cerca de 90% dos adultos mais idosos sofrem pelo menos de uma doença crónica, e 75% sofre de pelo menos duas. As doenças cardiovasculares, metabólicas e oncológicas são responsáveis por dois terços das mortes;
- A fragilidade tem sido identificada em múltiplos estudos como um importante fator de prognóstico de doenças crónicas e agudas, sendo mais relevante que a idade cronológica. A fragilidade já foi demonstrada como sendo reversível se abordada precocemente, embora as estratégias de prevenção e reversão careçam de melhor compreensão para serem mais efetivas;
- As síndromes geriátricas têm sido amplamente estudadas no que respeita ao seu impacto na funcionalidade e qualidade de vida das pessoas idosas, sendo alguns dos mais estudados a instabilidade e quedas, a incontinência de esfíncteres, o declínio funcional e cognitivo, a desnutrição, a polimedicação e a iatrogenia;
- A influência dos fatores ambientais durante todo o ciclo de vida na saúde, doença e envelhecimento tem sido apresentada em vários estudos ao longo dos últimos anos. O conhecimento detalhado da ação ambiental e o modo como os diversos fatores extrínsecos (químicos, físicos, biológicos, dieta, estilos de vida, etc...) poderão ter impacto no processo de

²⁰ European Institute of Innovation and Technology (2019), EIT Health, <https://www.eithealth.eu/> (acedido a 19 de fevereiro de 2019).

envelhecimento, aumentando a fragilidade e/ou a suscetibilidade para o desenvolvimento de doenças associadas ao envelhecimento, assume-se como um aspeto da máxima relevância. De facto, os estilos de vida saudáveis, em particular a nutrição e a atividade física, têm sido relacionados com a manutenção da autonomia, a preservação das funções cognitivas e o número de anos de vida saudáveis;

- O benefício da abordagem clínica individualizada dos indivíduos frágeis tem sido demonstrado, particularmente se de acordo com os princípios da assistência geriátrica e com enfoque na funcionalidade e qualidade de vida;
- A transformação tecnológica atual, com o desenvolvimento contínuo de novas tecnologias de informação e comunicação (tais como *smartphones*, dispositivos de monitorização de parâmetros vitais, dispositivos de georreferenciação, redes sociais, *ambient assisted living systems*, etc), tem disponibilizado instrumentos que promovem os estilos de vida saudáveis e o controlo de doenças crónicas.

4.1.3 Agenda de Investigação

- Questões chave para uma Agenda de investigação

A investigação em envelhecimento deve privilegiar uma visão global, integradora e interdisciplinar que promova a aproximação e a colaboração entre diferentes disciplinas de modo a que as diversas perspetivas se complementem, construam a visão multidimensional do envelhecimento e forneçam respostas integradas aos problemas identificados. Genericamente, a investigação deverá tentar responder a algumas questões chave, como sejam a identificação das melhores estratégias para promover a saúde e prevenir a doença, e das formas mais adequadas de abordar a fragilidade e a doença.

A investigação sobre o envelhecimento ativo saudável no panorama nacional deverá tentar contribuir para a resolução dos desafios do envelhecimento próprios da nossa população e território, em particular o elevado índice de envelhecimento e o reduzido número de anos de vida com saúde depois dos 65 anos, acrescido da assimetria entre géneros. A investigação sobre determinantes do envelhecimento e vulnerabilidades específicas da nossa população e território permitirá compreender melhor e otimizar as intervenções dirigidas à nossa população. A exploração de oportunidades de investigação não deve, contudo, procurar dar resposta apenas a questões exclusivamente nacionais, mas também gerar resultados relevantes para questões de âmbito global, seja relativamente às várias condições de saúde implicadas, seja relativamente aos desafios de sistema de saúde subjacentes.

Para responder aos desafios e às grandes questões anteriormente identificadas, várias questões deverão ser investigadas de acordo com os seguintes objetivos:

- Compreensão dos mecanismos de doença, envelhecimento e fragilidade, usando (entre outras) abordagens de biologia de sistemas (“ómicas”), e de promoção da translação desses conhecimentos para a clínica e para a indústria. Pretende-se, assim, contribuir para identificar determinantes da longevidade (e de doenças associadas ao envelhecimento) (cf. subtema 2), bem como mecanismos de prevenção do envelhecimento biológico.
- Compreensão da abordagem das doenças crónicas e degenerativas, em particular no contexto de multimorbilidade, idade avançada e fragilidade. Para além de ser necessário compreender os mecanismos naturais protetores de doença (bem como a sua degeneração), a investigação deve incidir sobre estratégias de prevenção, terapêuticas inovadoras (cf. subtema 3), novas técnicas de diagnóstico precoce, novos métodos de prognóstico, e o papel da medicina regenerativa na abordagem das doenças crónicas.
- Compreensão da génese, impacto e prevenção das síndromes geriátricas e da fragilidade. Procurar-se-á assim que deixe de existir um enfoque praticamente único em doenças individuais, passando também a ter em conta síndromes geriátricas (condições multifatoriais de elevado impacto na qualidade de vida das pessoas idosas, sendo fundamentais para adaptar as respostas da saúde, da proteção social e do ambiente às necessidades das pessoas idosas). A fragilidade é a principal síndrome geriátrica que engloba várias dimensões desde a física, relacionada com a saúde/doença, à psicológica, social e económica.
- Identificação dos determinantes da funcionalidade, da qualidade de vida e do bem-estar ao longo do ciclo de vida, ajustados à realidade portuguesa e com especial enfoque nos estilos de vida saudável. Interessa identificar o impacto dos estilos de vida, das intervenções de literacia em saúde, e do “*empowerment*” das pessoas/doentes no que respeita à manutenção da capacidade funcional, da autonomia e da independência. Ainda neste âmbito deve ser promovida a investigação sobre a exposição precoce a fatores potencialmente condicionantes do desenvolvimento saudável (*early life exposures*). Para o efeito serão importantes estudos de coortes com seguimento prolongado e associados a biobancos, mas também a análise de grandes volumes de dados e a existência de registos eletrónicos de qualidade (cf. subtema 4).
- Desenvolvimento de modelos de assistência clínica e social adaptado às necessidades das pessoas idosas. A complexidade clínica e a heterogeneidade dos indivíduos idosos requerem uma resposta integrada, interdisciplinar, centrada no doente, e articulada com os serviços sociais, públicos e privados. Impõe-se o desenvolvimento de investigação em serviços e saúde com vista à criação de novos tipos de resposta no âmbito da saúde capazes de maximizar a autonomia individual e permitindo viver e envelhecer na comunidade (*ageing in place*). Tal implica também a investigação em novos mecanismos de avaliação da eficácia clínica, com quantificação de indicadores como a

autonomia, a qualidade de vida e o bem-estar. A acessibilidade e equidade dos cuidados de saúde e as questões de fim de vida (por exemplo, relacionadas com a prestação de cuidados paliativos) deverão também ser alvo de investigação.

- Desenvolvimento de sistemas de monitorização e avaliação do envelhecimento, do peso global de doença (*burden of disease*), da dependência funcional, e do impacto de estratégias implementadas e de inovações ensaiadas (*Health Impact Assessment*). É fundamental definir indicadores que possibilitem a comparação interregional e internacional. Os sistemas de monitorização podem ser desenvolvidos com base em tecnologias de informação, possibilitando a obtenção de grandes volumes de dados para gerar conhecimento acerca do envelhecimento individual e populacional (cf. subtemas 4 e 5).
- *Fatores críticos para o desenvolvimento futuro*

A concretização das linhas de investigação propostas requer a existência de metodologias de trabalho, estratégias, instrumentos e recursos, tais como:

- Melhoria da articulação das infraestruturas existentes (tais como, serviços de saúde, serviços sociais ou unidades de investigação), possibilitando o desenvolvimento de uma ação multidisciplinar e transsetorial coordenada, e maximizando os recursos materiais dispersos pelo país. Esta infraestrutura deverá assegurar a congregação de massa crítica, promovendo a partilha de conhecimento, a colaboração e inovação entre equipas e *stakeholders* de diferentes saberes (medicina, biologia, metodologia de investigação, bioestatística, epidemiologia e saúde pública, bioética, informática, gerontologia, economia, etc.) e contextos (indústria, setores público, privado e social, cuidados de saúde primários, etc.). A infraestrutura deverá apoiar a formação específica nas áreas do envelhecimento ativo e saudável, e criar e manter repositórios de dados demográficos, biomédicos, sociais e outros que permitam a utilização abrangente da informação disponível.
- Educação e formação dos profissionais necessários para dar resposta aos desafios impostos pelo envelhecimento populacional, promovendo a lecionação de conteúdos relevantes no âmbito da formação pré-graduada e pós-graduada. Nesse âmbito, revela-se ainda necessário valorizar as competências dos profissionais que atuam e investigam nas áreas do envelhecimento, através da formação nas áreas das novas tecnologias de informação e comunicação, gestão e uso dos dispositivos digitais, metodologia de investigação, e extração do conhecimento a partir dos dados gerados.
- Criação de condições para o armazenamento, acesso, disponibilização e re-utilização de dados e de

amostras biológicas, tendo em conta os aspetos éticos e de segurança. Tal passa por um investimento em processos de inovação tecnológica e médica que permitam o desenvolvimento dos instrumentos e ferramentas para gestão destes dados em larga escala. É igualmente importante promover estudos populacionais que desenvolvam e testem diferentes modelos de cuidados de saúde e sociais, bem como apoiar projetos de intervenção comunitária que incluam pessoas idosas e muito idosas, com multimorbilidade e fragilidade (as quais são habitualmente sub-representadas ou mesmo excluídas destes estudos).

- Sustentabilidade e estabilidade dos programas de financiamento, promovendo a excelência na investigação biomédica e o estabelecimento de programas que promovam a inovação e a translação dos conhecimentos para a clínica. As questões relativas aos mecanismos de financiamento são particularmente críticas no que respeita a estudos populacionais abrangentes e longitudinais de longa duração (10-30 anos), sobretudo se envolvendo genotipagem e outras metodologias de estratificação. Por fim, é importante o desenvolvimento de investigação que resulte em recomendações e políticas nacionais e transversais à população.

4.1.4 Agenda de Inovação

- Oportunidades e aplicações para uma Agenda de inovação

O enquadramento estratégico de uma agenda para a inovação no envelhecimento ativo e saudável deve dar continuidade à estratégia definida para a investigação nesta área, de modo a promover a criação de produtos e de valor, os quais muitas vezes não são concretizados por falta de investimento na fase subsequente à de investigação fundamental ou clínica.

É essencial a promoção de parcerias ao longo de toda a cadeia de criação de valor e o estabelecimento de novos modelos e oportunidades de negócio com a indústria e com o setor social. As áreas com grande potencial transformador e de inovação para o envelhecimento ativo e saudável são as seguintes:

- Monitorização de risco e deteção precoce de doença, incluindo através da identificação de biomarcadores e através da análise de dados clínicos e relativos a estilos de vida, epigenética, proteómica, metabolómica e outras amostras biológicas (com destaque para o papel dos biobancos).
- Literacia em saúde, atividade física e participação social ao longo de todo o ciclo de vida, envolvendo não só os idosos, mas também os cuidadores e as novas gerações, sobretudo tendo por base plataformas tecnológicas e práticas de inovação social para a socialização, a estimulação cognitiva e a atividade física.

- Prestação de cuidados de saúde e assistência social que potenciem o envelhecimento na comunidade e a resposta rápida a sinais de alerta. Tal passa pelo envolvimento de tecnologias como a monitorização à distância, a telemonitorização, as unidades móveis de saúde-apoio social e a robótica.
- Sistemas de monitorização e apoio que envolvam objetivos como a prevenção do internamento hospitalar, o apoio à alta médica, a promoção da adesão à terapêutica, e a abordagem da polimedicação em idosos com doenças crónicas e multimorbilidade. Tais sistemas passam pelo uso de tecnologias médicas e de reabilitação física, cognitiva e sensorial, tecnologias de imagem biomédica e avaliação de grandes volumes de dados.
- Criação de espaços inovadores para apoio a doentes (e seus cuidadores) com défice cognitivo, demências e fragilidade (física, psicológica e social).

Fatores críticos para o desenvolvimento futuro

O enquadramento estratégico de uma agenda para a inovação no envelhecimento ativo e saudável não se pode dissociar do enquadramento estratégico para a investigação. A investigação fundamental e clínica alimenta a base da cadeia de conhecimento e inovação geradora de tecnologias e serviços para o mercado. Ao nível macro, identificam-se fatores críticos nas perspetivas de Estratégia, Financiamento e Estrutural, os quais urge corrigir no sentido de possibilitar o desenvolvimento futuro no que respeita à investigação e inovação em envelhecimento ativo e saudável.

Estratégia

Ao nível da estratégia, a aplicação dos fundos estruturais torna-se crucial para a valorização de grandes projetos de conhecimento e inovação que criem *clusters* de competência e de empreendedorismo com capacidade de catalisar a modernização do tecido produtivo em áreas associadas aos desafios da sociedade (como é o caso da Agenda do envelhecimento). A promoção de *clusters* de competências alinhadas com o conceito de triângulo do conhecimento do EIT *Health* – academia-investigação-negócio – são de extrema importância para a consolidação de objetivos em envelhecimento ativo e saudável e combate aos seus fatores críticos. Nesse sentido, torna-se importante o envolvimento de incubadoras de empresas e parques tecnológicos na inovação e transferência de tecnologia para o bem-estar e saúde, bem como o de entidades prestadoras de cuidados de saúde, municípios e outras entidades públicas.

Financiamento

Ao nível do financiamento, revela-se essencial combater o desfasamento entre políticas europeias e nacionais, e promover um novo modelo de financiamento para investigação. Ainda ao nível do

financiamento, é importante a diversificação da origem de fundos para o envelhecimento ativo e saudável, e o fomento de parcerias público-privadas e de novos sistemas de investimento em ciência e inovação. Tal diversificação tem por objetivo conduzir à valorização das iniciativas dos investidores, promovendo uma cultura de partilha do risco e de aposta no médio-longo prazo focada nas temáticas do envelhecimento ativo e saudável.

Estrutural

A nível estrutural, destacam-se a necessidade de transformação cultural através da sensibilização das populações e sistema governativo para a necessidade de adoção de estilos de vida saudáveis e para o desenvolvimento de soluções inovadoras que facilitem o envelhecimento saudável e participativo. Para além disso, é crucial envolver a sociedade nas questões de investigação e inovação e promover uma rede de *living labs* dedicada ao envelhecimento, tirando partido das particularidades do território e dos hábitos das populações. A esse nível, é igualmente importante o envolvimento dos municípios na inovação, no co-desenvolvimento e na adoção de novas soluções tecnológicas. Um outro aspeto essencial é a criação/articulação de infraestruturas sustentáveis – tais como biobancos e bases de dados para envelhecimento – enquanto repositórios dinâmicos de amostras e dados apoiados por modelos de negócio sustentáveis.

Por forma a permitir o acesso mais agilizado de todos os cidadãos às novas tecnologias e serviços de cuidados sociais e de saúde (especialmente aos mais frágeis) é necessário dar prioridade à criação de entidades especializadas na regulação e certificação da qualidade destas mesmas terapias/tecnologias.

4.2 Medicina Personalizada e Biomarcadores

4.2.1 *Desafios e objetivos para Portugal até 2030*

Desafios	Objetivos
<ul style="list-style-type: none">• Implementação da medicina personalizada por via da introdução de novos biomarcadores na prática clínica, de elevada especificidade e sensibilidade, visando a melhoria do diagnóstico, monitorização, prognóstico e decisão terapêutica.• Promover a formação avançada de recursos humanos especializados, a regulamentação necessária à articulação entre a investigação e os cuidados assistenciais, bem como a adoção de novos modelos organizacionais das instituições.	<ul style="list-style-type: none">• Identificar novos perfis moleculares e dados de bioimagem que melhor estratifiquem subgrupos de doentes.• Desenvolver tecnologias laboratoriais e métodos analíticos ("ómicas"), incluindo métodos minimamente invasivos• Desenvolver novos modelos de estudo representativos de subtipos de doenças• Desenvolver sistemas de análise integrada de grandes quantidades de dados.

Embora não exista uma definição consensual para Medicina Personalizada, esta é amplamente entendida como um modelo médico que utiliza a caracterização dos fenótipos e genótipos para ajustar a estratégia terapêutica a cada doente ou grupo de doentes, para determinar a predisposição individual a determinadas patologias, para estratificar doentes em função da severidade da doença e do seu prognóstico, ou para prestar cuidados preventivos atempados e devidamente direcionados. A medicina personalizada está relacionada com o conceito mais amplo dos cuidados centrados no doente, que considera que, em geral, os sistemas de saúde devem dar uma resposta mais eficaz às necessidades dos doentes, segundo as Conclusões do Conselho da UE sobre a Medicina Personalizada.²¹

Nesta abordagem, utilizam-se frequentemente perfis moleculares ou outros – biomarcadores – para definir grupos de risco com vista à prevenção da doença e para estratificar os doentes, definindo-se subgrupos para os quais se podem utilizar intervenções mais específicas e eficazes. Esta abordagem pode trazer múltiplos benefícios para o paciente, para os médicos e para os sistemas de saúde, dada a possibilidade de permitir (i) tomar decisões médicas mais informadas, (ii) aumentar a eficácia das intervenções, (iii) reduzir os efeitos indesejados e reações adversas, (iii) abordar a doença preventivamente em vez de forma reativa, (iv) intervir mais precocemente e (v) contribuir para uma subsequente diminuição de custos.

A medicina personalizada corresponde a um modelo de prática médica ainda em fase de implementação, mas já com considerável impacto na área da oncologia, em que se tem vindo a implementar a estratificação de subtipos de neoplasias e de grupos de risco diferencial com base em perfis moleculares, bem como a comercialização de novos fármacos dirigidos a alvos moleculares específicos. Pretende-se que o modelo da medicina personalizada venha a alargar-se a outras áreas clínicas, permitindo uma melhoria dos cuidados de saúde de uma forma generalizada. O principal desafio para o desenvolvimento e implementação da medicina personalizada é a identificação de diferentes perfis de indivíduos e/ou subtipos de doenças com base em biomarcadores. Este desafio requer um melhor conhecimento dos mecanismos biológicos subjacentes às doenças e da sua interação com o meio ambiente.

Existem diferentes níveis de aplicação da medicina personalizada, nomeadamente estratificação do risco, diagnóstico, prognóstico, apoio à decisão terapêutica, avaliação da progressão e da eficácia do tratamento. Neste contínuo, há três ferramentas cruciais para a implementação da medicina personalizada, cujo desenvolvimento deverá constituir o principal objetivo da atual Agenda: (i) a descoberta e validação de novos biomarcadores, para a qual é absolutamente fundamental a criação e desenvolvimento de biobancos; (ii) o aperfeiçoamento e aplicação de tecnologias laboratoriais e analíticas; (iii) a capacitação de recursos humanos em investigação clínica e de translação, bem como em epidemiologia, bioestatística e

²¹ Conselho Europeu (2015), Conclusões do Conselho sobre a medicina personalizada para os doentes (2015/C 421/03), [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52015XG1217\(01\)&from=FR](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52015XG1217(01)&from=FR) (acedido a 19 de fevereiro de 2019).

análise integrada de grandes quantidades de dados. O desenvolvimento da medicina personalizada implica ainda a evolução para uma prática clínica assente em equipas multidisciplinares que incluam não só clínicos, mas também investigadores, e onde se ultrapasse os condicionamentos impostos pelas infraestruturas tecnológicas e pela gestão da informação.

Para o desenvolvimento de biomarcadores, e de modo a assegurar a sua utilização efetiva e maximizar o potencial dos resultados de investigação, é necessária a validação da sua especificidade e sensibilidade, mas também a implementação de sistemas harmonizados de recolha e processamento dos dados de saúde da população. Na presença de avanços tecnológicos de rápida evolução e de enorme dimensão, impõe-se também a necessidade de inovar na tecnologia e de implementar novos processos de caracterização de cada metodologia, permitindo a sua validação e utilização em contexto clínico. Finalmente, outro aspeto fundamental na conversão em valor dos produtos investigacionais ligados à personalização da medicina, diz respeito à avaliação da relação custo/efetividade, a qual precisará de ser analisada e abordada em contexto de prática clínica real (*"real life data"*).

4.2.2 Principais desenvolvimentos científicos nos últimos dez anos

Os principais desenvolvimentos científicos na área da medicina personalizada e biomarcadores relacionam-se com o aparecimento e evolução de novas tecnologias de "ómicas", tais como a transcriptómica, a proteómica, a lipidómica e a metabolómica, mas sobretudo a genómica, esta última com evidente impacto no diagnóstico de doenças genéticas até à data não diagnosticáveis sem ser com base em hipóteses baseadas na clínica. Esta evolução veio permitir a caracterização alargada de moléculas em fluidos, e com recurso a menores quantidades de material biológico. Os avanços científicos e tecnológicos na área da genómica têm possibilitando que informações genómicas dos pacientes possam em alguns casos complementar a informação clínica dos mesmos. Estes estudos têm revelado uma grande heterogeneidade genética associada à maioria das doenças, o que se tem traduzido numa "rarificação"/"orfanização" de doenças comuns; ou seja, doenças ditas comuns têm vindo cada vez mais a ser entendidas como um conjunto de patologias com etiologias diferentes, o que potencialmente acarreta implicações para o seu estudo, abordagem clínica e terapêutica. Adicionalmente, tem existido uma evolução da utilização das abordagens de "ómicas" no sentido da identificação de perturbações moleculares chave que constituam alvos terapêuticos relevantes.

Neste sentido, na última década têm-se registado vários progressos substanciais no campo da medicina personalizada e desenvolvimento de biomarcadores, de entre os quais se destacam:

- A identificação de novos tipos de modelos de sinalização inter-celular, biomoléculas e respetivos sistemas de regulação, o que tem vindo a contribuir para a evolução da compreensão de várias patologias e da sua abordagem clínica e terapêutica, nomeadamente através da descoberta de novos biomarcadores, alvos e ferramentas terapêuticos de grande interesse;

- O desenvolvimento da nanotecnologia com subsequentes avanços na quantificação de moléculas em fluidos ou tecidos (através, nomeadamente, de biossensores), com grande impacto na descoberta e uso de biomarcadores;
- Os avanços na bioimagem, aplicáveis tanto em ambiente laboratorial (por exemplo, em amostras celulares) como clínico (inclusivamente em condições de ambulatório), que vieram trazer a possibilidade de aceder a processos fisiológicos e patológicos *in vivo* e de forma não invasiva, permitindo desenvolver outros tipos de biomarcadores com grande impacto na prática e na investigação clínica;
- O estudo do microbioma, que tem permitido a identificação de misturas complexas de micro-organismos sem necessidade de os cultivar. A caracterização do impacto do microbioma na fisiologia e fisiopatologia humana, assim como na resposta à terapêutica, constitui um tema de elevada complexidade que se encontra atualmente em intenso escrutínio pela comunidade científica;
- O desenvolvimento de novos modelos de investigação, que têm vindo a contribuir para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e para a correção de anomalias génicas de forma muito específica (terapias avançadas), nomeadamente através da construção de sistemas microfisiológicos que integram vários tipos de células (mimetizando órgãos isolados ou conectados por circulação microfluídica – órgãos em “chips”), bem como de tecnologias de manipulação genética;
- O desenvolvimento das abordagens *in silico*, que têm contribuído para a conceção de modelos que integram diferentes cascatas celulares, permitindo determinar ou prever respostas à modulação de um alvo (biologia de sistemas);
- A ocorrência de avanços nas tecnologias informáticas e eletrónicas, os quais têm tido impacto em diversos processos, nomeadamente (i) na capacidade de recolha de dados clínicos individuais, quer pelas instituições de saúde, quer pelos próprios doentes/sujeitos (por exemplo, com “*patient reported outcomes*”); (ii) ao nível das tecnologias de processamento de grandes volumes de dados; e (iii) na harmonização dos registos recolhidos nos ensaios clínicos e na prática clínica.

Em resumo, recentemente têm sido observados avanços significativos que antecipam desenvolvimentos promissores nas próximas décadas, no sentido de uma medicina mais precisa e eficaz. Tais avanços refletem a combinação de vários fatores, incluindo os desenvolvimentos tecnológicos nas metodologias de deteção e análise (com a identificação de novos tipos de biomoléculas), as novas capacidades de gestão e análise de dados por bioinformática, e a capacidade de correlação dos padrões moleculares com suscetibilidade, progressão de doença e resposta à terapêutica.

4.2.3 Agenda de Investigação

- Questões chave para uma Agenda de investigação

A Agenda de investigação na área da medicina personalizada deverá dar prioridade à produção de evidência científica sólida que lhe sirva de suporte, com vista a cuidados de saúde cada vez mais eficazes e adequados ao doente individual. O trabalho a desenvolver deverá permitir responder a um conjunto de questões chave, transversais às várias especialidades clínicas e patologias e aos vários tipos de investigação (fundamental, de translação e clínica). Tais questões dizem respeito (i) à identificação de fatores que determinam a suscetibilidade individual à doença, bem como dos mecanismos pelos quais eles são determinantes ou condicionantes da doença; e (ii) à identificação dos parâmetros adequados à estratificação da doença, com foco especial na suscetibilidade, diagnóstico, prognóstico, progressão e monitorização, e previsão da resposta individual à terapia (incluindo efeitos adversos e desenvolvimento de resistências).

A resposta ao desafio da estratificação de patologias passa em parte pela descoberta de biomarcadores, os quais poderão ser de natureza diversa e passíveis de serem identificados por metodologias próprias.

Para isso, serão relevantes os contributos (i) da genómica, epigenómica, transcriptómica, proteómica, lipidómica e metabolómica; (ii) da patologia molecular; (iii) do estudo aprofundado do microbioma; (iv) do desenvolvimento de novas metodologias de isolamento e caracterização alargada de biomoléculas em fluídos e tecidos; (v) da caracterização de novos modos de sinalização intercelular e fisiológica; (vi) do desenvolvimento de bioimagem e telemetria; e (vii) do desenvolvimento de modelos avançados de engenharia genética e de engenharia de tecidos e sistemas microfisiológicos (cf. subtema 3). Será igualmente importante o foco na criação de modelos animais humanizados, na melhoria dos sistemas de modelação *in silico*, no desenvolvimento de *companion diagnoses*, na criação e desenvolvimento de bancos de tecidos de elevada qualidade, com robusta anotação clínica e experimental e no desenvolvimento de novas metodologias de análise de grandes volumes de dados.

Para responder às questões-chave acima identificadas, deverá ser priorizado:

- A adequada validação dos biomarcadores, de modo a possibilitar a sua posterior implementação clínica. Esta questão, que tem limitado a real tradução dos achados para a prática clínica, é essencial para o sucesso desta abordagem, e tem uma ligação clara com o potencial para inovação em medicina personalizada;
- O desenvolvimento de modelos representativos de cada subtipo de doença/etiologia. Os recentes avanços na reprogramação celular e da edição genética têm vindo a permitir a criação de modelos verdadeiramente personalizados de doença;
- O desenvolvimento de fármacos adequados a uma grande diversidade e heterogeneidade de doenças e a realização de ensaios clínicos para grupos reduzidos de doentes. Associado a esta

prioridade, dever-se-á também proceder à identificação de novas indicações para fármacos já aprovados e em utilização clínica e/ou o reposicionamento de fármacos já desenvolvidos mas que nunca entraram no mercado, como forma de ultrapassar problemas de viabilidade económica resultantes do desenvolvimento de uma multiplicidade de fármacos para diferentes subtipos de doença (cf. subtema 3);

- Enquadramento e desenvolvimento de planos investigacionais, acautelando elementos que permitam avaliar precocemente a eficácia, o valor económico e o impacto das estratégias conducentes à medicina personalizada (cf. subtema 5).

- Fatores críticos para o desenvolvimento futuro

No que concerne ao desenvolvimento futuro da medicina personalizada e desenvolvimento de biomarcadores, identificam-se os seguintes fatores críticos sob uma perspetiva de Estratégia, de Financiamento e Estrutural.

Estratégia

A medicina personalizada e o desenvolvimento de biomarcadores dependem da existência de uma necessidade clínica, de uma resposta científica, e de uma visão integrada dos objetivos de desenvolvimento nesta área face às oportunidades de mercado e às carências em saúde. Por essa razão, é fundamental promover o alinhamento estratégico entre academia-clínica-indústria através da criação/articulação de unidades de investigação clínicas e de translação que promovam, de forma integrada, a convergência e a interface estratégica entre investigação, prática clínica e empresas da área da saúde. Estas unidades deverão desempenhar funções em três eixos fundamentais, nomeadamente (i) na identificação das necessidades ao nível clínico; (ii) na avaliação da capacidade de resposta científica e tecnológica por parte das instituições de investigação e seus investigadores; e (iii) na articulação com os departamentos de investigação de translação e de desenvolvimento clínico das empresas (essencialmente farmacêuticas e de biotecnologia), no sentido de obter apoio no enquadramento estratégico e na definição precisa dos objetivos dos projetos a desenvolver. Essas unidades de interface devem ainda assumir um papel muito ativo na proteção e gestão da propriedade intelectual e na orientação do ponto de vista regulamentar dos investigadores, clínicos, e académicos.

Financiamento

No que respeita ao financiamento importa salientar aquele que deve suportar a capacitação técnica, bem como a capacitação científica da medicina personalizada e do desenvolvimento dos biomarcadores. Ao nível da vertente técnica, coloca-se o desafio do financiamento de plataformas tecnológicas “ómicas”, com a respetiva capacitação dos recursos humanos alocados às mesmas. Ao nível científico, um dos fatores críticos é a desaceleração do financiamento em investigação académica (fundamental, translacional e

clínica) nas áreas da saúde. O foco deste financiamento deve centrar-se não só em áreas terapêuticas que demonstrem uma evidente necessidade de biomarcadores e terapias mais dirigidas, mas também naquelas áreas terapêuticas que, embora já com evidentes avanços na medicina personalizada e no desenvolvimento de biomarcadores (por exemplo, oncologia), carecem ainda de biomarcadores de resposta terapêutica e de efeitos adversos. Um outro fator crítico relacionado com o financiamento é a resistência à mudança de paradigma por parte das instituições académicas para capitalizar os seus achados científicos sob a forma de projetos de interesse estratégico para o desenvolvimento clínico. Essa capitalização inclui a procura de financiamentos para investigação noutras áreas do espectro que vão para além dos fundos públicos, e onde as empresas têm um papel preponderante. As estruturas de interface deverão ter um envolvimento forte nesse sector, sinalizando prioridades e oportunidades de financiamento por via de ferramentas de “*Open Innovation*”, hoje largamente disponibilizadas pelas empresas multinacionais do setor da saúde.

Estrutural

A investigação conducente à medicina personalizada e aos biomarcadores depende fortemente da disponibilidade de informação clínica em larga escala e de forma sistematizada. Um importante fator crítico a resolver é a persistência de arquivos clínicos desarticulados entre instituições de prestadores de serviços de saúde. Torna-se, por isso, prioritária a criação de medidas que possibilitem a articulação dos registos eletrónicos de doentes (através das múltiplas plataformas, ou através de uma plataforma nacional única), mas que garanta a segurança dos dados e todas as obrigações éticas relacionadas com o seu uso para fins de investigação clínica e/ou académica. A articulação/desfragmentação da informação clínica (cf. subtema 4) tem repercussão positiva em todo o ecossistema de investigação em Portugal, e em particular na operacionalização da medicina personalizada – de facto, o desenvolvimento de biomarcadores está fortemente associado não só a ensaios clínicos de fase precoce (com menor número de indivíduos), mas também a ensaios de maior dimensão, onde a necessidade de identificar indivíduos com perfis específicos (critérios de elegibilidade) nas unidades prestadoras de cuidados em saúde se torna decisivo.

Ainda ao nível estrutural, um outro fator crítico para a implementação da medicina personalizada, e com particular impacto no desenvolvimento de biomarcadores em saúde é o desenvolvimento de biobancos. Estas estruturas, geralmente ancoradas em ambiente clínico, são fundamentais no suporte e desenvolvimento da medicina personalizada, uma vez que assumem um papel de substrato de validação clínica retrospectiva dos resultados emergentes da investigação não-clínica e de âmbito molecular. A qualidade, sistematização e uniformização dos processos de colheita/armazenamento e das anotações clínicas dos doentes e controlos, bem como um adequado e exigente controlo sobre o uso dos biobancos para fins de investigação (existência de SOPs), são cruciais para a sustentabilidade e valor destas estruturas enquanto componentes cruciais à medicina personalizada e ao desenvolvimento de biomarcadores. Adicionalmente, é de importância fundamental a dotação dos biobancos com recursos técnicos e humanos

com dedicação exclusiva para a sua manutenção e desenvolvimento.

De entre os fatores críticos no desenvolvimento de biomarcadores devidamente validados e com potencial uso na clínica, enumeram-se as falhas no desenho e na execução dos estudos, bem como o inadequado planeamento dos custos associados ao processo de desenvolvimento. Na mitigação destes fatores críticos é importante assegurar que os estudos (i) dispõem de um tamanho amostral suficiente para avaliar a capacidade discriminatória dos biomarcadores (essencial para aprovação regulamentar); e (ii) possuem adequada validação dos métodos de deteção, sendo crucial que as amostras dos estudos reflitam a variabilidade biológica na população-alvo.

Um outro fator crítico no contexto estrutural, e com implicação clara em termos de investigação, é a inexistência de modelos organizacionais adequados e capazes de estimular a investigação clínica e a sua interdependência com a investigação translacional. A quantidade de dados clínicos reais existentes e inexplorados do ponto de vista científico e clínico têm já motivado alguma reestruturação funcional de unidades de cuidados em saúde com vista ao melhoramento das capacidades na gestão da investigação clínica.

4.2.4 Agenda de Inovação

- Oportunidades e aplicações para uma Agenda de inovação

Os desenvolvimentos científicos na área da medicina personalizada irão gerar importantes oportunidades de inovação, quer a nível do desenvolvimento de produtos com potencial de mercado, quer no que respeita à evolução de práticas na área da Saúde. A conversão dos avanços tecnológicos e dos produtos da investigação fundamental e clínica abrem um amplo leque de oportunidades a explorar, tais como:

- Novas metodologias de quantificação de biomoléculas;
- Metodologias de diagnóstico não-invasivas com acesso a processos *in vivo* e em tempo real;
- Marcadores preditivos de doença, incorporados ou não em dispositivos médicos;
- Marcadores de doença conducentes a melhor estratificação e melhor prognóstico;
- Marcadores de progressão e monitorização de doença;
- Marcadores de eficácia ou segurança terapêutica;
- Bancos de amostras biológicas;
- Sistemas de tecnologias de informação validados para a recolha, análise e monitorização de dados de doentes em tempo real (cf. subtema 4);
- Novas ferramentas de bioinformática, nomeadamente para a identificação de padrões, e quantificação de risco e de prognóstico.

A identificação de fatores estratificadores de doença e de novas metodologias de análise constitui uma oportunidade de inovação no âmbito da personalização da medicina. No contexto português, tal implica (i)

a construção/articulação de sistemas nacionais capacitados para a recolha e processamento de informação pelos sistemas de saúde e suas instituições; (ii) pelo tratamento dos dados por processos harmonizados; e (iii) pela criação/articulação de plataformas que permitam a integração e utilização de dados nacionais na procura de soluções para cada indivíduo ou conjunto de indivíduos/pacientes. A implementação das estratégias da medicina personalizada no contexto clínico, com as transformações organizacionais que implica e com a qualificação de recursos que certamente exigirá, constitui *per se* um passo na inovação (cf. subtema 4).

Na presença dos crescentes avanços tecnológicos, impõe-se a necessidade de implementar processos de caracterização de cada inovação, priorizando a sua validação e subsequente implementação. Sendo o processo de validação fundamental para a conversão em valor dos produtos da investigação, este exige um conjunto de regras e procedimentos, em muitos casos estabelecidos por agências reguladoras. A inclusão da informação regulamentar ao longo de toda a cadeia de valor é fundamental para que os produtos da investigação sejam convertidos em bens para o benefício da sociedade.

Um aspeto igualmente fundamental na conversão em valor dos produtos investigacionais ligados à personalização da medicina – cf. subtema 5 – diz respeito à avaliação de custo/efetividade, a qual precisará ser abordada em modelos e condições de utilização prática (*“real life”*).

- *Fatores críticos para o desenvolvimento futuro*

O acesso à inovação é uma prioridade da sociedade atual. As tecnologias inovadoras têm um impacto evidente na promoção dos cuidados de saúde e na melhoria da qualidade de vida dos cidadãos. No entanto, existem custos consideráveis associados a estas tecnologias inovadoras.

Tendo em conta o rápido desenvolvimento da ciência e a crescente disponibilização de inovação na forma de novas tecnologias e terapêuticas, é imperativa uma reflexão clara, consciente e fundamentada sobre a adoção e o estabelecimento de prioridades no que respeita à inovação em saúde. Um fator crítico para o sucesso da conversão em valor dos produtos investigacionais ligados à personalização da medicina diz respeito à avaliação da sua relação custo/efetividade e do seu impacto na população, pelo que a análise da viabilidade financeira dos produtos da inovação será um fator determinante.

Numa visão ampliada da Inovação em Portugal, e no que respeita em particular aos fatores críticos com impacto no sucesso da implementação da medicina personalizada e desenvolvimento de biomarcadores, identificam-se vários fatores críticos sob uma perspetiva de Estratégia, de Financiamento, e Estrutural:

Estratégia

Um dos fatores críticos de Estratégia com particular impacto na inovação em medicina personalizada

prende-se com a necessidade de uma melhor política de investigação das unidades de saúde. Tal deve passar pela criação das condições necessárias para que a atividade de investigação possa ser valorizada nas carreiras clínicas, e para que Portugal reveja em crescimento o número de ensaios clínicos inovadores da iniciativa do investigador. De facto, pela natureza multidisciplinar da medicina personalizada e pela necessidade de interação com profissionais de outras áreas médicas e científicas adjacentes, devem ser estimulados modelos de dedicação e de proteção de tempo para a dedicação à investigação, os quais devem coexistir de forma harmoniosa com a necessidade de cumprimento assistencial. Ainda no contexto da valorização dos recursos humanos, e sendo a medicina personalizada uma abordagem com características próprias e em permanente evolução, torna-se essencial uma aposta na formação e na atualização e qualificação dos investigadores nas áreas científicas que lhe são afetas, tais como, entre outras, a bioinformática ou a bioestatística.

No que diz respeito à implementação de novas abordagens em medicina personalizada, e em relação às unidades de investigação, é evidente a necessidade de regulamentar e agilizar o processo de aprovação dos ensaios clínicos, particularmente no que se refere aos aspetos financeiros, que muitas vezes atrasam irremediavelmente a participação do centro, sobretudo em projetos internacionais.

Financiamento

As tecnologias em saúde têm um importante peso nos orçamentos dos vários sistemas de saúde, o que torna necessária a avaliação prévia da sua real necessidade; ou seja, para a adoção de determinada inovação ou tecnologia em medicina personalizada, é preciso que a sua efetividade seja comprovada e o respetivo gasto justificado de forma a promover a hierarquização em termos de relação custo-efetividade. Tem-se vindo a observar uma modificação nos custos de desenvolvimento, associados a uma maior incerteza e incremento do tempo de comercialização dos produtos sob patente. No contexto do novo modelo de avaliação de tecnologias de saúde «SINATS», vigente em Portugal, está previsto um modelo de partilha de riscos por parte do sistema de financiamento com vista à criação de valor. Neste contexto, e no respeito à ampliação no universo da medicina personalizada e das terapias de precisão, tem-se verificado uma certa dificuldade na obtenção de dados robustos resultantes de ensaios clínicos, o que se traduz numa maior incerteza na eficácia, efetividade e identificação do valor de biomarcadores e terapias de precisão.

Pelas características inerentes à avaliação do valor das tecnologias de saúde, será importante que a definição de áreas científicas prioritárias e o consequente financiamento público destas mesmas inovações resultem de uma articulação eficaz entre os Ministérios da Saúde e da Ciência (entre outros que possa ser necessário envolver). Já pelo lado da Indústria, o investimento tem sido feito particularmente na área dos ensaios de novos medicamentos e dispositivos médicos, tipicamente no âmbito de estudos internacionais. No entanto, as novas plataformas de *Open Innovation* e a crescente abertura das empresas à inovação académica através de projetos de colaboração com investigadores académicos e clínicos configura uma

nova oportunidade de financiamento de inovação com partilha de risco e benefícios. O interesse de investimento em desenvolvimento de abordagens terapêuticas no âmbito da medicina personalizada e biomarcadores assume aqui um papel absolutamente assinalável, uma vez que a Academia não pode assegurar por si só a dimensão deste novo universo de inovação clínica. A cultura típica das estruturas académicas nacionais tem, contudo, vindo a mostrar-se um fator limitante destas parcerias estratégicas, essencialmente por uma questão de desconhecimento dos modelos organizacionais/funcionais e do *mindset* da indústria internacional. Nesse sentido, é fundamental a promoção de equipas e/ou unidades devidamente dotadas de capacidades técnicas e científicas que auxiliem o processo de transferência de conhecimento. Adicionalmente, é necessário um acesso uniformizado a plataformas de inovação da Indústria, que facilite de captação de investimento.

Estrutural

A medicina personalizada será provavelmente um dos exemplos mais paradigmáticos da necessidade fundamental da interligação e integração de áreas multidisciplinares. A inovação associada à investigação clínica e conducente à personalização da medicina necessitará, por isso, da articulação de unidades de investigação, dotando-as de competências multidisciplinares. A medicina personalizada implica não só o uso de técnicas de diagnóstico molecular que englobam áreas como a genómica, a proteómica ou a metabolómica, mas também o recurso a áreas adjacentes como a bioinformática (a qual é indispensável, não só à análise desses dados mas também no desenho de projetos inovadores). Assim, e para além do evidente foco primário das unidades de investigação na abertura, operacionalização e gestão dos processos envolvidos na investigação clínica, estas deverão também incluir o contributo da área translacional.

O sucesso da implementação da medicina personalizada depende, por definição, da capacidade de traçar perfis distintos para uma determinada característica ou biomarcador. A falta de bases de dados e plataformas eletrónicas e de registo constitui um fator crítico e absolutamente decisivo ao nível do planeamento e adequada execução de projetos clínicos/translacionais inovadores em medicina personalizada, bem como ao suporte à investigação clínica. Neste contexto, a falta das tais plataformas alargadas e coordenadas/uniformizadas em todo o país constitui uma limitação clara ao desenvolvimento de biomarcadores, ao qual se junta o insuficiente investimento técnico e tecnológico para associar a estas mesmas plataformas outros tipos de informação relevantes (por exemplo, provenientes de investigação previamente efetuada com os doentes registados). Nesse sentido, um fator crítico passa pelo desenvolvimento de tecnologias de informação e comunicação que certamente só poderão ser adequadamente articuladas através de sistemas e plataformas eletrónicas capazes de dar resposta aos desafios da medicina personalizada e do desenvolvimento de biomarcadores.

A existência de sistemas de garantia de qualidade da investigação, e dos produtos a converter (alvos, terapêuticas, ferramentas moleculares, dispositivos e biomarcadores) é um fator determinante e crítico

para o sucesso da inovação na área da saúde. A identificação de um determinado biomarcador com vista à sua entrada na prática clínica depende em grande medida da qualidade dos processos a montante. O processamento dos produtos investigacionais ligados à personalização da medicina e a sua conversão em valor passa pelo estabelecimento de processos de garantia de qualidade e pela validação e certificação dos produtos de acordo com as normas regulamentares internacionalmente estabelecidas.

4.3 Farmacologia, Medicamento e Terapias Avançadas

4.3.1 Desafios e objetivos para Portugal até 2030

Desafios	Objetivos
<ul style="list-style-type: none"> • Transição de um modelo de I&D predominantemente académico e centrado em fases de descoberta para um modelo de inovação em colaboração, focado na translação clínica de produto. • Adoção de um modelo de investigação estruturado e em conformidade com requisitos regulamentares e normativos e atento aos determinantes de custo-efetividade e de mercado. • Translação de conhecimento para a sociedade civil no sentido de promover a literacia na área do medicamento e da vacinação. 	<ul style="list-style-type: none"> • Alcançar novas terapêuticas que ajudem a dar resposta nas doenças crónicas não transmissíveis, na resistência microbiana e em infeções emergentes. • Encontrar terapias avançadas (génicas e moleculares) para doenças com mecanismos moleculares já bem definidos - designadamente doenças raras. • Desenvolver novas terapias genéticas com recurso a vetores virais e não-virais, incluindo novos métodos e sistemas de edição e entrega de genes <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>. • Desenvolver novos processos e produtos em medicina regenerativa, incluindo produtos combinados, para regeneração e/ou substituição de tecidos e órgãos, nomeadamente com recurso a biotecnologia avançada, células estaminais e modelos 3D. • Envolver as autoridades regulamentares e academia na formação e aconselhamento regulamentar e científico dos investigadores (desde as fases mais precoces dos projetos), assim como na adaptação ou criação de regulamentação específica, designadamente na área das terapias avançadas. • Melhorar o conhecimento e utilização efetiva de fármacos e vacinas pela população.

Atualmente, está a verificar-se uma mudança no paradigma do desenvolvimento de novas terapêuticas. Portugal tem tido um papel ativo nesta mudança, sendo um país com possibilidade e capacidade para contribuir ativamente para a descoberta de novas tecnologias, novos meios de diagnóstico e novas terapêuticas. A existência de massa crítica no que diz respeito a recursos humanos e infraestruturas de investigação na área da saúde em Portugal traduzem-se no já elevado número de publicações e no

crescente número de pedidos de patente nas áreas ligadas à inovação em saúde.

Relativamente à temática da farmacologia e medicamento, as próximas décadas trarão diversos desafios para os quais Portugal deverá ter capacidade de resposta por forma a manter e incrementar a sua capacidade competitiva, entre os quais se destaca a melhoria da articulação entre os diferentes intervenientes do processo, incluindo a academia, institutos de investigação, instituições de saúde, instituições reguladoras e empresas. Ou seja, pretende-se desenvolver a investigação e inovação em colaboração, tirando partido do paradigma de *Open Innovation* – paradigma de gestão que concebe a inovação como sistema aberto, com a participação de agentes externos e internos, e que tem como base de funcionamento a abertura, colaboração e criatividade.

Esta articulação promove e auxilia ao desenvolvimento de novas moléculas com ação terapêutica, bem como a pesquisa de novas utilizações para moléculas já conhecidas. Nesta área, destaca-se a investigação em novas terapêuticas que ajudem a dar resposta aos desafios colocados pelas doenças crónicas não transmissíveis de maior prevalência em Portugal – muitas das quais relacionadas com o envelhecimento (cf. subtema 1), nomeadamente as doenças inflamatórias, as doenças metabólicas/cardiovasculares, as doenças oncológicas, e as doenças do cérebro (incluindo doenças neurológicas e psiquiátricas) – ,resistência anti-microbiana, e infeções emergentes – *por exemplo*, dengue; com risco particular de atingir Portugal, como consequência das alterações climáticas e aumento das migrações.

Considerando ainda doenças mais raras e de carácter hereditário – incluindo doenças com mecanismos moleculares e fisiopatológicos bem definidos –, será também objetivo o desenvolvimento de terapêuticas eficazes.

Por forma a promover a sustentabilidade da investigação farmacológica/terapêutica em Portugal, é fundamental apoiar a formação de novos investigadores na área da farmacologia, criando condições para o seu desenvolvimento científico, tanto em termos de competências técnicas como em termos de oportunidades de carreira. É ainda necessário o envolvimento das autoridades regulamentares da área do medicamento na disponibilização de aconselhamento regulamentar e científico (desde os primeiros passos de desenvolvimento de novos produtos) como forma de apoiar e fomentar a criação de novos conhecimentos científicos, e a sua translação para o mercado. Considerando o impacto social da área do medicamento, importa manter um diálogo com a sociedade civil, com a promoção de ações de formação e esclarecimento sobre aspetos como a importância do uso correto de fármacos e vacinação. Deverão ser preparadas informações dirigidas para o público em geral e profissionais de saúde (por exemplo, alertando para assuntos como o uso racional do antibiótico).

Um novo domínio na área da terapêutica prende-se com os medicamentos de terapia avançada, os quais abrangem um conjunto diverso de medicamentos inovadores baseados em genes, tecidos ou células que

oferecem um elevado potencial de transformar o tratamento de inúmeros tipos de doenças e lesões. Nos últimos anos, decorrente do reconhecimento do potencial destas terapias ao nível da eficácia e custo-efetividade, ocorreu um aumento da investigação fundamental e da translação clínica por parte de inúmeras instituições académicas e da indústria a nível mundial, o que contribuiu de forma significativa para a introdução de mercado de vários medicamentos inovadores. Os medicamentos de terapia avançada abrangem um conjunto alargado e distinto de medicamentos, sendo classificadas em quatro tipos principais, nomeadamente terapias genéticas, terapias celulares, produtos de engenharia de tecidos, e terapias avançadas combinadas. Os medicamentos de terapia genética (definidos pela Diretiva 2001/83/CE²²) contêm genes cuja administração em pacientes visa regular, reparar, substituir, adicionar ou eliminar uma sequência genética. O efeito terapêutico, profilático ou de diagnóstico em pacientes está relacionado com a sequência genética recombinante ou com o produto da expressão genética dessa sequência. Os medicamentos de terapia celular contêm células somáticas ou tecidos substancialmente manipulados de forma a alterar as suas características biológicas, função fisiológica ou propriedades estruturais relevantes para a sua finalidade clínica, ou células e tecidos não destinados a serem utilizados no recetor com as mesmas funções essenciais do dador (Ibid.). As terapias celulares são empregues ou administradas com vista ao tratamento, prevenção ou diagnóstico de doenças por ação farmacológica, imunológica ou metabólica. Os produtos de engenharia de tecidos (definidos pelo Regulamento (CE) N.º 1394/2007²³) por seu lado são medicamentos contendo células ou tecidos modificados com vista à reparação, regeneração ou substituição de tecidos. Algumas terapias avançadas poderão ainda integrar um dispositivo médico, dando origem a um medicamento designado de terapia avançada combinada. As terapias avançadas são aplicáveis a um vasto conjunto de indicações, tendo sido notório o contributo das terapias avançadas em doenças imunológicas/auto-imunes e hematológicas, e regeneração de tecidos. As terapias avançadas distinguem-se do medicamento tradicional por exercerem um mecanismo de ação de base metabólica, imunológica, ou genética. Dada a sua natureza e complexidade, as terapias avançadas são tecnicamente exigentes de desenvolver e fabricar, tendo, até à data, obtido um sucesso comercial ainda limitado face ao seu potencial terapêutico.

O desenvolvimento das terapias avançadas tem ocorrido pelo esforço conjunto e complementar de dois atores principais. Por um lado, a academia tem propulsionado a inovação e demonstração tecnológica de terapias avançadas garantindo fases críticas de descoberta e de desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. Por outro lado, a indústria procurou estabelecer parcerias e alianças com parceiros

²² Parlamento Europeu e Conselho (2001): Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de Novembro de 2001 que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano, <https://www.ceic.pt/documents/20727/38724/Directiva%2b2001-83-CE%2bdo%2bParlamento%2bEuropeu%2be%2bdo%2bConselho%2bde%2b6%2bde%2bNovembro%2b2001/6bf813a2-e8c7-428d-a64a-8ac84f4fc92d> (acedido a 19 de fevereiro de 2019).

²³ Parlamento Europeu e Conselho (2007): REGULAMENTO (CE) N.º 1394/2007 do Parlamento Europeu e do Conselho de 13 de Novembro de 2007 relativo a medicamentos de terapia avançada e que altera a Directiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º 726/2004, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32007R1394&from=GA> (acedido a 19 de fevereiro de 2019).

académicos no sentido de dinamizar o desenvolvimento clínico e impulsionar a aprovação de novos medicamentos. O desenvolvimento de medicamentos de terapia avançada implica um conjunto alargado de tarefas que pela sua complexidade e natureza colocam desafios à inovação, e que vão desde a caracterização e compreensão do mecanismo de ação da terapia (assim como as características do produto que a suportam) até à sua avaliação e utilização efetiva em pacientes. Seria ideal evoluir de um modelo de investigação e desenvolvimento predominantemente académico e centrado em fases de descoberta, para um modelo de inovação focado na translação clínica de novos medicamentos que responda aos desafios científicos, tecnológicos e regulamentares, e potencie a captura de valor económico e social pela introdução de mercado de novas terapias. À luz da presente Agenda, o desafio passa por potenciar o desenvolvimento integrado e eficiente de novos medicamentos e terapêuticas em território nacional, promovendo uma evolução do paradigma e *status quo* corrente da investigação científica neste domínio. Tal evolução de paradigma não visa prejudicar a investigação fundamental mas sim estender o espectro de atividades, com uma maior aposta na inovação terapêutica e no benefício para o paciente. Para tal, é necessário estabelecer e perseguir objectivos integrados, nomeadamente:

- Implementação de estudos *in vitro* e *in vivo* (pré-clínicos e clínicos) com vista à caracterização do mecanismo de ação e segurança de novos agentes terapêuticos, de acordo com os requisitos regulamentares e normativos que obedeçam às respetivas boas práticas e que apoiem a interação com as entidades competentes.
- Estabelecimento de métodos de fabrico competitivos de acordo com os requisitos de boas práticas, e a endogeneização das terapias na prática clínica.
- Promoção da interação das entidades competentes e regulamentares com os diversos intervenientes públicos e privados (incluindo centros académicos ou de investigação e empresas) que atuem na esfera das terapias avançadas em Portugal, de forma a promover um debate qualificado e produtivo em torno das questões-chave da investigação, desenvolvimento e translação clínica de inovação terapêutica.

4.3.2 Principais desenvolvimentos científicos nos últimos dez anos

Na área do medicamento, os últimos anos têm trazido avanços muito consideráveis para a saúde humana. Desde logo, no sentido de alcançar a verdadeira medicina personalizada usando a farmacogenética, que permite escolher o medicamento mais eficaz e mais bem tolerado para cada indivíduo – a título de exemplo, a utilização do abacavir (em doentes com infeção HIV) deve ser precedida de avaliação do alelo HLA-B*57:01 para evitar a ocorrência de síndromes potencialmente fatais.

Entre os novos medicamentos que mudaram a evolução natural das doenças, permitindo maior qualidade de vida e funcionalidade dos doentes, destacam-se os anticorpos monoclonais, alvo de intensa

investigação e desenvolvimento nos últimos anos. O uso destes anticorpos alterou totalmente a forma de tratamento de várias doenças, incluindo doenças inflamatórias (por exemplo, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e outras doenças auto-imunes, doença de Crohn ou asma) e oncológicas, outrora gravemente incapacitantes. Um outro exemplo de alteração da história natural da doença – embora sem a utilização de anticorpos monoclonais – diz respeito a doenças infecciosas, para as quais se encontraram fármacos curativos (por exemplo, hepatite C) ou profiláticos e “de controlo” (por exemplo, HIV).

Por último, estes anos foram marcados também pela melhor caracterização de alvos moleculares (incluindo recetores, transportadores e outras proteínas celulares) e seus ligandos naturais (nos quais se incluem os neurotransmissores), o que permitirá desenvolver novos medicamentos em doenças crónicas não-transmissíveis, quer mais eficazes que os anteriores, quer com melhor perfil de segurança.

A área das terapias avançadas registou igualmente avanços significativos, fruto da evolução tecnológica, do crescente conhecimento e capacidade de manipulação genética, da revolução no conhecimento dos sistemas biológicos, da contribuição científica de novos ramos da ciência (tais como a bioinformática), e do desenvolvimento de novas técnicas de fabrico de medicamento. Desta forma, na última década, registaram-se progressos substanciais no campo das terapias avançadas, com consequências muito significativas ao nível da inovação terapêutica em várias áreas de tratamento.

A terapia genética é um bom exemplo do desenvolvimento científico nos últimos anos. Recorrendo à utilização de ácidos nucleicos para promover a sobre-expressão, silenciamento, substituição ou reparação de genes de forma a tratar ou erradicar a patologia, a investigação conduziu ao desenvolvimento e otimização de novos vetores e técnicas. A terapia génica culminou em diversos sucessos, nomeadamente na recuperação da visão em crianças portadoras de amaurose congénita de Leber após tratamento com vírus adenoassociados (AAVs) que codificam a proteína pigmentar específica do epitélio da retina (RPE65), assim como no tratamento permanente da hemofilia mediante administração de vírus adenoassociados que codificam para o fator IX.

A imunoncologia representa um dos sub-setores da terapia avançada que mais progrediu, nomeadamente nos últimos anos. As terapias avançadas representaram uma nova abordagem ao tratamento de cancro, tendo sido aplicadas mediante estratégias terapêuticas bastante distintas. A primeira terapia avançada foi baseada no transplante de células estaminais hematopoiéticas em pacientes oncológicas sujeitos a tratamentos de quimio- ou radioterapia. Os últimos anos assistiram à introdução de outras imunoterapias. As vacinas de células dendríticas foram profusamente estudadas em diversos ensaios clínicos de forma a impulsionar a resposta imunológica do paciente contra os seus tumores. A atratividade destas terapias é elevada, dado o seu baixo risco toxicológico e o potencial de ativar uma resposta anti-tumoral através de outros moduladores imunológicos, como os linfócitos T e as células *natural killers*. Sipuleucel-T foi aprovada pela agência federal norte-americana para a alimentação e medicamentos (FDA) em 2010 para o

tratamento de cancro de próstata em pacientes adultos, tendo recebido em 2013 a autorização de introdução de mercado na Europa pela Agência Europeia do Medicamento. Apesar do insucesso comercial desta terapia, as vacinas de células dendríticas tem recebido crescente atenção, dada a evolução de plataformas baseadas neste tipo de células e o papel fulcral destas na ativação da resposta imunológica em novas imunoterapias combinadas. Além das vacinas de células dendríticas, outros desenvolvimentos relacionados com a modificação e engenharia de recetores em células T permitiu o desenvolvimento de células T que expressam recetores antigénicos específicos contra as células-alvo neoplásicas. As células T resultantes, designadas de Células T CAR (*Chimeric Antigen Receptor*), atacam diretamente as células tumorais e iniciam uma resposta imune mais ampla. As terapias de Células T CAR representam atualmente o principal tipo de terapia avançada, com mais de 100 ensaios clínicos em curso.

As terapias celulares avançadas têm sido igualmente desenvolvidas para indicações adicionais, incluindo doenças imunologicamente relevantes, nomeadamente doença do enxerto contra o hospedeiro, diabetes e outras indicações auto-imunes. Entre os diversos tipos de células utilizadas em terapias avançadas, destacam-se as células estaminais mesenquimatosas (do inglês, MSCs) e células T com capacidade reguladora. A utilização de MSCs ao nível clínico decorre da sua ampla capacidade imunomoduladora e mecanismo de ação parácrino, sendo atualmente utilizadas para uma vasta gama de indicações em mais 250 ensaios clínicos em curso, com destaque para a doença do enxerto contra hospedeiro, acidente vascular cerebral, doenças cardiovasculares, e regeneração da espinal medula, entre outras.

Uma proporção significativa das terapias avançadas visa induzir a regeneração de tecidos, sendo classificadas como produtos de engenharia de tecidos. Estes produtos visam induzir uma reparação ou regeneração de longo prazo, que não seja meramente transitória, em contraste com outras terapias avançadas. Os produtos de engenharia de tecidos têm sido alvo de intenso desenvolvimento científico na Europa e nos Estados Unidos da América, tendo resultado na aprovação de três produtos na Europa e de um número substancial de pedidos de aconselhamento relativamente à sua classificação. Atualmente, estão em desenvolvimento clínico vários produtos, com destaque para as indicações na área ortopédica (regeneração de lesões de cartilagem e osséas), vascular (condições isquémicas em membros), cardiovascular (enfarte do miocárdio), e da pele (queimaduras ou úlceras).

4.3.3 Agenda de Investigação

- Questões chave para uma Agenda de investigação

A Agenda de investigação na área da farmacologia, medicamento e terapia avançada deverá dar prioridade à produção científica orientada para a translação clínica de novos fármacos e terapêuticas. Tal prioridade implica um esforço concertado e informado sobre as necessidades e requisitos inerentes ao desenvolvimento e caracterização de medicamentos ao longo das diversas etapas de investigação e desenvolvimento pré-clínico e clínico, o que implica endereçar um conjunto de questões chave,

nomeadamente:

- Investigação em novas terapêuticas que visem responder aos desafios colocados pelas doenças crónicas não-transmissíveis, enquanto principal causa de morte em Portugal, e com um impacto que se prevê maior com o envelhecimento da população (cf. subtema 1). Estas doenças incluem condições inflamatórias (tais como doenças do foro metabólico/cardiovascular), oncológicas e degenerativas (como sendo algumas doenças do cérebro, como a demência de Alzheimer ou a demência vascular);
- Desenvolvimento de esforços para fazer face a problemas de etiologia infecciosa, tanto no que respeita a infeções adquiridas em contexto hospitalar, como relativamente a infeções emergentes. As infeções adquiridas em contexto hospitalar estão muito ligadas à resistência antimicrobiana, pelo que é necessária investigação na área da antibioterapia, mas também formação no sentido de promover um uso mais racional dos antibióticos. Relativamente às infeções emergentes, dever-se-á ter em conta não só a possibilidade de doenças “importadas” (por exemplo, por causa das alterações climáticas ou das migrações), mas também a re-emergência de “doenças antigas” por recusa da vacinação (pelo que a ligação à sociedade nesta área é fundamental);
- Desenvolvimento de novas terapias avançadas e métodos de diagnóstico para doenças mais raras e/ou de carácter hereditário, nomeadamente condições com mecanismos moleculares bem definidos (cf. subtema 2);
- Investigação relativa a fármacos já existentes, nomeadamente tendo em conta perspetivas como a identificação de novas utilizações terapêuticas, a avaliação da segurança/eventos adversos e a avaliação da efetividade e custo-efetividade. Para isso, será necessário articular contributos da investigação fundamental, investigação clínica, farmacovigilância, bioinformática e análise de grandes volumes de dados (cf. subtema 4), e metodologias de síntese de evidência e análise de decisão (cf. subtema 5);
- Estabelecimento e validação de métodos analíticos que permitam aferir a qualidade e funcionalidade das terapias avançadas, e responder a riscos de desenvolvimento, assim como garantir a qualificação e lançamento/uso do produto para aplicação clínica.
- Implementação e validação de novos modelos representativos de doença que apoiem estudos de eficácia e de equivalência de novos agentes terapêuticos. Tal inclui modelos *in vitro* assentes na reprogramação celular e edição genética, nomeadamente modelos *knock-in* com recurso à tecnologia CRISPR, células estaminais pluripotentes induzidas e produzidas a partir de células de doentes, e novas metodologias de cultura de células em sistemas tridimensionais (3D).

4.3.4 Agenda de Inovação

- Oportunidades e aplicações para uma Agenda de inovação

A investigação na área farmacológica pode contribuir para o desenvolvimento de novas moléculas com ação terapêutica, participando de um processo que se inicia na investigação laboratorial e termina na produção de novos medicamentos. O potencial inovador subjacente à investigação na área da farmacologia não se limita ao desenvolvimento de novos medicamentos, mas passa também pela inovação nas diferentes áreas do saber necessárias para a investigação em farmacologia – assim, espera-se que a investigação em farmacologia permita inovação metodológica em áreas desde a bioquímica à bioinformática. No que respeita ao medicamento, é ainda possível de prever inovação resultante da investigação em aspetos relativos à sua segurança, efetividade e custo-efetividade – tal inovação pode-se traduzir através de modelos preditivos e de decisão, metodologia de síntese de evidência, tecnologias que promovam o uso racional do medicamento, ou sistemas de informação para monitorização de eventos adversos.

A investigação na área das terapêuticas avançadas também deverá resultar em novas tecnologias e terapêuticas, cujo alcance clínico e de mercado poderá ser potencialmente elevado e com grandes benefícios para Portugal. A orientação da estratégia de investigação para questões-chave permitirá aumentar o alcance da investigação e desenvolvimento no domínio das terapias avançadas, fomentando a translação clínica e gerar várias oportunidades de criação de valor, nomeadamente:

- Desenvolvimento de métodos de diagnóstico e qualificação de pacientes para terapia avançada;
- Estudo e caracterização de novos mecanismos de ação articulados com atributos críticos de produto;
- Estabelecimento de novas técnicas analíticas de suporte à avaliação funcional e quantitativa de produtos de terapia avançada;
- Desenvolvimento e implementação de novos modelos de doença.

Ao nível da implementação de novos modelos de doença, a engenharia de tecidos poderá contribuir significativamente para o desenvolvimento de modelos 3D avançados, utilizando as mesmas tecnologias empregues ao nível do medicamento. Estes modelos poderão habilitar um estudo mais aprofundado dos mecanismos de doença, assim como sustentar o desenvolvimento mais célere de novas terapêuticas, com menor recurso a experimentação animal. Os modelos baseados em células geneticamente modificadas poderão sustentar o desenvolvimento de modelos preditivos avançados, modelos toxicológicos, e organs-on-chip.

A aposta nestes modelos de investigação poder-se-á revelar benéfica para fomentar a indústria de inovação (por exemplo, dando oportunidade ao surgimento de novas empresas “do conhecimento”), gerando novos empregos, e contribuindo assim para o desenvolvimento económico e produtivo nacional.

4.3.5 Fatores críticos para o desenvolvimento futuro (investigação e inovação)

O desenvolvimento da investigação e inovação nesta área depende de vários tipos de fatores, em termos de Estratégia, Financiamento e Estrutural, alguns dos quais serão transversais a outros temas desta Agenda, nomeadamente:

Estratégia

Em termos estratégicos, é fundamental melhorar a articulação dos diferentes intervenientes de investigação e inovação na área do medicamento e das terapias avançadas. Ao nível nacional, a academia, os institutos de investigação, as instituições de saúde, as entidades reguladoras/decisoras e as empresas deverão trabalhar de forma conjunta e integrada de forma a garantir os recursos materiais e humanos críticos necessários para um planeamento adequado e uma execução eficaz de planos de desenvolvimento pré-clínico e clínico. Ao nível do desenvolvimento clínico, dever-se-á assegurar a participação ativa de Portugal nas redes de circulação de conhecimento e competências nesta área, em particular nas redes europeias de investigação translacional, nomeadamente a EATRIS e a ECRIN.

As terapêuticas avançadas constituem uma área de intensa investigação e desenvolvimento, que em Portugal tem sido dominada por entidades académicas. No entanto, a valorização da actividade académica neste domínio decorrerá do potencial de translação clínico associado. Neste sentido, a valorização da atividade nacional neste domínio implicará uma alteração significativa na estratégia de investigação e desenvolvimento, de forma a implementar planos de trabalho que vão de encontro às questões chave de desenvolvimento e potenciem o alcance clínico da ciência e tecnologia nacionais nesta área. No contexto da geração de valor económico, importa garantir que a propriedade intelectual relevante é protegida adequadamente e antecipadamente, e que são implementados mecanismos de licenciamento adequados entre a academia e a indústria, facilitando o seu acesso a *start-ups* de base tecnológica comprometidas com a translação clínica.

De forma complementar, é fundamental desenvolver programas de formação avançada que tenham por objetivo capacitar a academia e demais intervenientes de competências no âmbito de aspetos regulamentares e normativos (em cooperação com as autoridades regulamentares competentes), avaliação e registo de patentes, contratos de investigação, e licenciamento de tecnologias. Esta formação deve ser desenvolvida através de programas de formação pré- ou pós-graduada (por exemplo, programas de doutoramento especializados), envolvendo parcerias entre as empresas e as Universidades ou Institutos Politécnicos.

A ação formativa, contudo, deverá também abranger a sociedade civil – a investigação e inovação na área do medicamento e terapêutica terá tanto mais sucesso quanto esta for compreendida como necessária por parte dos profissionais de saúde, decisores políticos e sociedade em geral. É fundamental promover a

literacia acerca do medicamento (alertando para o seu uso correto e racional) e da vacinação, nomeadamente através de ações de formação e presença nos *media*.

Financiamento

É crucial que os instrumentos de financiamento da investigação e inovação sejam regulares e previsíveis a vários anos para que os investigadores possam planear e executar convenientemente as suas atividades e projetos. Estes instrumentos devem também ser desenhados para apoiar projetos de índole translacional e aplicado, assegurando instrumentos apropriados para fases subsequentes de desenvolvimento tecnológico de medicamentos ou terapias avançadas. Adicionalmente, é fundamental que existam investigadores capazes e competentes, algo que passa não só por formação em competências específicas da área da farmacologia e terapêutica, mas também por assegurar condições profissionais que tornem atraente a carreira de investigador.

Estrutural

As infraestruturas de apoio à investigação e inovação devem ser mantidas a um nível competitivo em termos internacionais, sendo possível e desejável um maior nível de articulação e racionalização, e uma melhoria nas infraestruturas já existentes. Na área do medicamento e terapias avançadas, é fundamental que os investigadores e demais intervenientes tenham acesso a equipamentos de análise avançados (incluindo do foro digital) e laboratórios de investigação com certificação de boas práticas.

4.4 Saúde Digital e Tecnologias Médicas

4.4.1 *Desafios e objetivos para Portugal até 2030*

Desafios	Objetivos
<ul style="list-style-type: none">• Promoção de registos ubíquos e sistemáticos de dados de saúde, visando a sua reutilização e análise permanente, de modo a melhorar os cuidados de saúde através do aumento do conhecimento biomédico, da monitorização da saúde e da prevenção da doença.• Promoção da translação do conhecimento académico, visando o desenvolvimento de novos produtos e serviços tecnológicos, e a sua disseminação na população.	<ul style="list-style-type: none">• Desenvolver e validar novos processos de colheita, sistemas de gestão e métodos de análise em grandes quantidades de dados de saúde, garantindo a sua segurança.• Melhorar a usabilidade e interoperabilidade dos sistemas de monitorização, registo e intervenção nos utilizadores finais.• Reforçar a confiança nos produtos resultantes do desenvolvimento tecnológico, visando o seu uso mais generalizado por profissionais de saúde e cidadãos.

Potenciada pela sociedade da informação, a saúde digital é hoje um pilar na organização, gestão, investigação e intervenção em saúde. É amplamente reconhecido que os avanços nos sistemas de informação em saúde permitem a produção de uma grande quantidade de dados em registos clínicos eletrónicos, bases de dados administrativas, dispositivos móveis, e outros sistemas de saúde. Assim, existe

um grande potencial para utilizar esses dados colhidos por rotina (neste contexto, doravante apelidados de dados secundários) de forma sistemática e para fins de investigação, de forma a obter novo conhecimento sobre estados de saúde, doenças e intervenções. A análise deste tipo de dados comporta vantagens sob o ponto de vista económico, possibilitando a execução de investigação altamente relevante a custos relativamente baixos. Na verdade, tendo por base estes dados secundários, colhidos nos mais diversos contextos (desde os cuidados de saúde primários até hospitais de referência), torna-se possível a promoção de uma medicina cada vez mais personalizada, preventiva e preditiva. Ou seja, a investigação em dados secundários é uma importante ferramenta de produção de conhecimento e de evidência científica (auxiliando o apoio à tomada de decisão clínica e à definição de políticas de saúde), pelo que importa acelerar o seu desenvolvimento nos próximos anos.

Num futuro próximo, os avanços em saúde digital e tecnologias médicas deverão ser sustentados em mais e melhor investigação e inovação em ciência de dados de saúde (*health data science*). No entanto, há três aspetos na investigação atual em ciência de dados de saúde que se revestem de alguma controvérsia, e que deverão ser discutidos e/ou investigados nos próximos anos, nomeadamente (i) quais os dados disponíveis para analisar; (ii) de que forma deverão os dados ser analisados; e (iii) em quem confiar a sua análise.

Embora a análise de dados secundários tenha já contribuído para importantes avanços no conhecimento científico, a primeira controvérsia tem por base preocupações ou mesmo limitações de natureza regulamentar, ética e científica na utilização deste tipo de dados (tradicionalmente, existe inclusive uma conceção de que os dados em saúde não deveriam ser usados para outros propósitos que não aquele para o qual foram colhidos em primeira instância). No que respeita às limitações científicas, poderão existir problemas de qualidade dos dados induzidos pelas fontes e protocolos de registo – por exemplo, notificações de suspeitas de reações adversas a medicamentos feitas de modo não sistemático podem enviesar a medida da sua real incidência; um outro exemplo prende-se com a análise de dados registados apenas em pessoas que contactaram com o sistema de saúde, o que pode limitar a generalização dos resultados para a restante população. Apesar destas potenciais limitações, a utilização de dados secundários proporciona a análise de grandes bases de dados e permite monitorizar um elevado número de doentes tanto em simultâneo como ao longo do tempo. Tal acompanhamento é normalmente impossível de se fazer em ensaios clínicos tradicionais, e é muito dispendioso em estudos observacionais que utilizam dados primários. Neste contexto, a análise criteriosa de dados secundários torna possível a obtenção de informação e conhecimento cruciais que de outro modo seria impraticável.

A segunda controvérsia assenta no preconceito de que a análise de dados secundários não permitirá inferir sobre relações de causalidade. Recentemente, têm sido desenvolvidos métodos analíticos inovadores que podem usar dados de saúde robustos para obter fortes associações estatísticas, ajustando para fatores de confundimento. Estes resultados levaram ao corolário de que, embora constituam o paradigma para

determinar causalidade, os ensaios clínicos já não serão os únicos utilizados para inferir quanto a relações causais. Pelo facto de serem estudos randomizados, os ensaios clínicos comportam algumas vantagens face aos estudos retrospectivos de análise de dados secundários (por exemplo, nestes últimos é difícil controlar para variáveis de confundimento desconhecidas), mas também algumas desvantagens. De facto, os indivíduos selecionados para estudos experimentais tendem frequentemente a ser pouco representativos da população que será intervencionada, pelo que os estudos em dados colhidos de forma rotineira na prática clínica diária ou em ambiente não-clínico poderão estar mais próximos da realidade, minimizando assim as limitações de representatividade. Verificam-se assim os desafios de promover uma colheita de dados rotineiros de qualidade em diferentes contextos relevantes (por exemplo, cuidados de saúde primários, cuidados de enfermagem, ambiente não-clínico...), de capacitar os investigadores no sentido de que disponham das melhores metodologias para análise destes dados, e de procurar que os resultados das análises destes dados possam ser utilizados para melhorar a decisão em saúde e nas políticas de saúde.

Finalmente, a terceira controvérsia postula que os dados de saúde não deverão ser usados para investigação sem o consentimento expresso dos indivíduos envolvidos. Um objetivo primário da saúde digital prende-se com o registo, custódia e curadoria de dados de saúde; já a análise de dados de saúde tem como um dos seus objetivos primários a geração e validação de hipóteses de investigação; enquanto a investigação em saúde tem por objetivo a transposição das hipóteses confirmadas em intervenções e em definições de políticas de saúde. No entanto, estas três componentes da ciência de dados de saúde nem sempre se compatibilizam quanto à permeabilização do acesso aos dados. A prestação de cuidados de saúde baseia-se na confiança entre doente e profissional de saúde, mas estes últimos podem disponibilizar informação do doente em casos justificáveis pelo interesse público, o que deveria incluir a investigação em saúde. Apesar disso, os doentes não confiam neste processo (por exemplo, um estudo pan-europeu mostrou que os cidadãos são avessos a que os seus dados de saúde sejam partilhados com companhias de seguros, empresas farmacêuticas, e investigadores académicos), e mesmo os profissionais de saúde receiam a sua abertura. A disponibilização controlada de dados de saúde para fins de investigação sem a necessidade de consentimento expresso – mas sem prejuízo da sua anonimização – poderia facilitar o avanço científico em casos que, de outra forma, seriam impossíveis de analisar (devido a fatores como os custos de obtenção de autorizações, a dificuldade de acesso aos doentes, ou mesmo o viés de seleção habitualmente introduzido pelas estratégias de *opt-in*). Este pilar baseia-se na confiança dos doentes, profissionais de saúde e instituições de prestação de cuidados de saúde, em que os dados/informação prestados e/ou partilhados serão usados para fins úteis, proporcionados e relevantes para a sociedade.

Os desafios na saúde digital não passam, contudo, apenas pelas controvérsias elencadas. De facto, um dos principais desafios prende-se com a obtenção de mais-valias resultantes da inovação e avanços tecnológicos. Aos avanços em saúde digital estão intimamente associados os avanços nas tecnologias

médicas. A transformação digital que hoje está a ocorrer em todos os setores de atividade está também presente no setor da saúde. A inovação que chega ao mercado promete enormes avanços na forma como se previne, diagnostica e trata a doença, mas apresenta também grandes desafios aos reguladores, unidades de saúde, instituições académicas, e sociedade em geral.

Assim, o principal objetivo desta transformação tecnológica é conseguir que a inovação produzida acrescente mais-valias comprovadas na prevenção, diagnóstico, tratamento e reabilitação de doenças, lesões e deficiências, e promova um maior acesso e melhores cuidados de saúde para os doentes. A evolução e a transformação tecnológica no âmbito dos dispositivos e soluções de apoio ao diagnóstico, monitorização, tratamento e prevenção da doença são hoje muito céleres. É, pois, um desafio constante para autoridades, reguladores e profissionais de saúde acompanhar e conhecer toda a tecnologia que está disponível para os doentes e unidades de saúde, bem como conseguir avaliar e validar, de toda a tecnologia disponível, aquela que de facto pode ter um impacto positivo no apoio à prática clínica e à prevenção e controlo da doença (cf. subtema 5). A disponibilização deste tipo de dispositivos ao utilizador final leva a que este, na maioria dos casos, passe a ser o responsável pela sua monitorização, bem como pela decisão sobre o tipo de alertas que vai recebendo, os quais podem ou não ter validade clínica (desde logo, isto levanta bastantes questões importantes, mas frequentemente negligenciadas, como a necessidade de prestação de literacia em saúde à população em geral). A informação processada é na maioria das vezes armazenada em *clouds* dos fornecedores das soluções e a informação não é agregada num Registo Pessoal de Saúde único do paciente, o que inviabiliza o processamento destes dados de forma integrada para uma visão centralizada do utilizador. A informação está registada de forma desagregada em múltiplas soluções.

Por outro lado, os sistemas de apoio aos profissionais de saúde são áreas que potenciam a utilização dos sistemas de informação e agilizam a atividade profissional. A título de exemplo, destaque para os sistemas de reconhecimento de voz que tornam mais célere o registo de informação, ou para os sistemas de alerta que, cruzando informação de múltiplas fontes internas às unidades de saúde e por vezes de bases de dados externas de conhecimento, podem apoiar a decisão clínica. Da mesma forma, as novas soluções tecnológicas que trazem inovação ao setor da saúde podem revolucionar a forma como se prestam os cuidados de saúde. Estas soluções incluem a capacidade de produzir próteses 3D, a disponibilização de algoritmos de análise de imagens médicas com a capacidade de identificar patologias, *robots* cirúrgicos, óculos de realidade virtual que criam experiências imersivas para doentes, soluções de realidade aumentada no apoio à prática cirúrgica, soluções de inteligência artificial e sistemas cognitivos para o apoio na decisão clínica.

A formação dos profissionais de saúde na investigação e ensino também é uma área onde os dispositivos tecnológicos podem representar um impacto positivo. Em particular, destaque para a disponibilização de ferramentas de realidade virtual para simular ambientes de formação, como sejam a simulação do bloco

operatório, as câmaras 3D para gravação e transmissão de cirurgias, a realidade aumentada para apoio ao diagnóstico e os *robots* simuladores de doentes.

Neste contexto, o principal desafio até 2030 para a área da Saúde Digital e Tecnologias Médicas é o aumento da eficiência (i.e. qualidade e metodologias de análise de dados) e da segurança (i.e. privacidade e confiança no uso de dados) na utilização de dados de saúde para a obtenção de novos conhecimentos que permitam melhorar a tomada de decisão em saúde – nos domínios da prevenção primária, secundária e terciária – por parte dos cidadãos (sejam utentes ou prestadores de cuidados de saúde), visando a melhoria da Saúde em Portugal e no Mundo.

Este desafio deverá ser operacionalizado através de dois objetivos principais, nomeadamente a (i) promoção e financiamento da investigação e da inovação na área da saúde digital, potenciando a utilização de tecnologias médicas de apoio a profissionais de saúde nos diferentes contextos de prestação de cuidados de saúde (incluindo plataformas e ferramentas informáticas para colheita e análise de dados e robótica); e a (ii) promoção da sensibilização de cidadãos e formação de utentes e profissionais de saúde, em contextos sociais, académicos e/ou profissionais, designadamente através do financiamento de iniciativas de pós-graduação (*por exemplo*, programas doutorais) nesta área.

4.4.2 Principais desenvolvimentos científicos nos últimos dez anos

Os avanços nos sistemas de informação em saúde permitem hoje a produção de uma grande quantidade de dados em registos clínicos eletrónicos, bases de dados administrativas, dispositivos móveis, e outros sistemas de saúde, por vezes de forma integrada. Estes dados, colhidos de forma rotineira, têm sido utilizados, ainda que de forma limitada, para grandes estudos multicêntricos em investigação em saúde, de forma a obter novo conhecimento sobre doenças e tratamentos.

Existem já soluções de harmonização e integração de grandes bases de dados que permitem estender a análise a nível internacional, principalmente com o avanço paralelo em métodos de análise inteligente de dados secundários com vista a dar resposta a perguntas de investigação de índole causal. No entanto, os avanços ético-legais do acesso a dados e informação de saúde, claramente representados na sucessiva legislação que vai sendo aprovada a nível nacional e europeu, têm sido consistentemente interpretados mais como um bloqueio do que como um facilitador desta investigação.

Muita da inovação em tecnologias médicas é vocacionada diretamente para o consumidor final, levando a que o foco do doente seja redirecionado para a prevenção da doença (ao invés de para o seu tratamento). Tal constitui uma oportunidade para promover a literacia dos pacientes e o autoconhecimento/autogestão da sua saúde, os quais deverão ser tidos em conta na definição de políticas de saúde. Neste grupo de tecnologias, podem ser encontrados os dispositivos *wearables* que proliferam pelo mercado, dos quais são

exemplo as pulseiras de *fitness* com sensores biométricos, os medidores de tensão arterial já integrados com os *smartphones*, e as *apps* de saúde – por exemplo, para monitorização e alerta de toma de medicação. Equipamentos para monitorização e controlo de doenças crónicas, como as bombas de insulina para os diabéticos, são outros exemplos de dispositivos disponíveis. Considerando inovações mais recentes, destaque para os biossensores, os *microchips* cutâneos para controlo de natalidade, e os sensores de ingestão nos medicamentos, os quais começam a surgir no mercado em projetos experimentais.

Nos dispositivos tecnológicos utilizados em meio hospitalar, podem ser considerados primeiramente os sistemas de gestão hospitalar e departamental que registam os dados administrativos dos doentes e os seus dados clínicos recolhidos nas suas visitas às unidades de saúde, assim como os equipamentos de imagiologia e radiologia que apoiam na realização de exames complementares, estando já estas soluções na sua maioria integradas.

Os sistemas e equipamentos de telemonitorização, que permitem o acompanhamento remoto de doentes crónicos ou em pós-operatório, e a hospitalização domiciliária começam a dar os primeiros passos nas unidades de saúde em projetos-piloto.

4.4.3 Agenda de Investigação

- Questões chave para uma Agenda de investigação

De acordo com o exposto, tendo como base orientadora os princípios FAIR (Findable, Accessible, Interoperable, and Reusable) para gestão de dados, e com o desafio maior da promoção de uma transformação digital para a prestação de cuidados de saúde e bem-estar integrados, personalizados, e centrados no indivíduo, entendem-se serem as seguintes as questões-chave para uma Agenda da investigação em saúde digital e tecnologias médicas, dentro das quais são elencadas linhas de investigação prioritárias (ainda que estas incluam em si, também, oportunidades de inovação):

- Obtenção, armazenamento, tratamento e gestão, de forma ética, robusta, perene e significativa, de dados pessoais, profissionais e institucionais decorrentes de atividades de investigação e de prestação de cuidados de saúde. No contexto desta questão, é possível destacar várias possíveis soluções, nas quais se incluem:
 - Definição de modelos de dados que garantam a consistência, segurança, proteção e perenidade dos registos eletrónicos de saúde, através da manutenção de meta-dados com protocolo e contexto dos dados recolhidos, para (re)utilização *ad eternum*;
 - Definição e validação de protocolos de acesso seguro e confidencial aos dados de saúde armazenados em grandes operadores de saúde, nomeadamente Sistema Nacional de

- Saúde, subsistemas de saúde, hospitais, laboratórios de análises clínicas, biobancos e rede nacional de farmácias;
- Definição e validação de protocolos de registo, gestão e análise de dados produzidos em tempo-real (por exemplo por dispositivos pessoais em *ambient assisted living*, em unidades de cuidados intensivos, ou equipamentos de monitorização remota), com vista ao apoio a decisões clínicas presentes e futuras;
 - Desenvolvimento de novas metodologias de análise de dados, preferencialmente anonimizados ou pseudonimizados, nomeadamente na potenciação da sua utilização harmonizada e interoperável, com vista a uma partilha universal, ação atempada, e interpretação perene;
 - Validação das novas metodologias de análise inteligente de dados secundários à luz da consolidação da evidência científica a elas associada, tirando partido do potencial gerado pelo registo rotineiro de dados de saúde, mas simultaneamente garantindo a validade científica das hipóteses assim geradas;
 - Delineamento de estratégias de reforço da confiança dos intervenientes no processo de investigação com dados de saúde, as quais podem passar pelo consentimento de uso para fins de investigação científica, por aspetos ético-legais relacionados com a gestão e uso dos dados, e pela inerente sujeição da investigação ao interesse público;
 - Concretização plena da transformação digital dos registos de saúde, ainda baseados em papel em parte das instituições de prestação de cuidados de saúde.
- Utilização dos dados e da sociedade do conhecimento para produção de evidência científica e clínica, e conseqüente tradução em produtos, serviços e intervenções em saúde para os indivíduos e as populações. No contexto desta questão, é possível destacar várias possíveis soluções, nas quais se incluem:
 - Desenvolvimento de metodologias inovadoras de apoio à investigação clínica, nomeadamente no que respeita à garantia de reprodutibilidade e legitimidade da investigação publicada;
 - Estabelecimento de grupos de investigação/inação com equipas multidisciplinares para a produção de soluções de saúde, garantindo os perfis clínicos, de engenharia e de ciência de dados, entre outros, necessários;
 - Definição, desenvolvimento e validação de novos desenhos de estudo e intervenções tecnológicas com foco em problemas de multimorbilidade, tentando assim ir além das soluções digitais e tecnológicas dedicadas apenas a condições singulares, as quais são limitadas no estudo de interações entre condições simultaneamente presentes;
 - Definição, desenvolvimento e validação de utilização de estratégias de visualização não intrusivas para diagnóstico, monitorização e tratamento, e sua integração com os dados

clínicos e o *hardware* existente;

- Definição, desenvolvimento e validação de sistemas inteligentes de apoio à decisão, garantindo a sua tradução em políticas de intervenção em saúde;
- Exploração das potencialidades do novo Regulamento Geral de Proteção de Dados, no que diz respeito ao tratamento seguro e confidencial de dados clínicos anonimizados ou pseudonimizados, que permitam a sua transformação em informação com valor social e económico sobre a efetividade e segurança de medicamentos comercializados e a identificação de tecnologias e regimes de tratamento mais efetivos para cada patologia e para cada doente (cf. subtema 5).
- Potenciação da disseminação de produtos e serviços de saúde de base tecnológica e digital aos indivíduos interessados. No contexto desta questão, é possível destacar várias possíveis soluções, nas quais se incluem:
 - Estudo e avaliação de sistemas de monitorização e avaliação clínica em contextos de *ambient assisted living* e de *smart cities*, assegurando que a informação do meio envolvente ao cidadão é integrada na gestão da sua saúde.
 - Concretização de estratégias de monitorização remota em zonas rurais, estudando o custo-efetividade das respetivas implementações.
 - Definição e validação de novos modelos económicos para dar valor à disponibilização de dados de saúde anonimizados ou pseudonimizados para a investigação e descoberta de novas terapias, indicações para tecnologias conhecidas, interações entre fármacos e/ou *guidelines* personalizadas.
 - Desenvolvimento de estratégias integradas de apoio contínuo aos cuidados de saúde e controlo de doenças crónicas, e de reforço da literacia de utentes e profissionais de saúde em cenários de multimorbilidade.
 - Validação de novas formas de interface entre o cidadão info-incluído e o conhecimento biomédico, e consequente adaptação da interação entre instituições de prestação de cuidados de saúde e os seus utentes.

- Fatores críticos para o desenvolvimento futuro

Dada a interdisciplinaridade da investigação na área da saúde digital e tecnologias médicas, entende-se serem fatores críticos para o desenvolvimento da investigação:

- Criação de centros de investigação, projetos de investigação e programas de formação avançada que integrem (i) as áreas científicas das ciências da computação e da informação, da engenharia (bio)médica e das ciências médicas e da saúde, numa perspetiva de desenvolvimento em grandes infraestruturas de dados de saúde; e (ii) as áreas científicas de estatística, informática e

investigação em saúde, numa perspetiva de ciência de dados de saúde;

- Estabelecimento/articulação de infraestruturas (e suas ligações às infraestruturas/redes internacionais congéneres) que permitam a recolha rotineira de todo o tipo de dados de saúde, cobrindo todo o país e diferentes contextos de prestação de cuidados de saúde a custos reduzidos de utilização;
- Definição de legislação e regulamentação (e correspondente fiscalização e controlo) conducente à garantia de reprodutibilidade e consequente legitimação da investigação clínica realizada, dando principalmente reporte aos indivíduos envolvidos numa perspetiva de reforço da confiança;
- Definição de regulamentação que garanta uma correta integração e interoperabilidade das diversas soluções clínicas, e partilha de informações entre sistemas tecnológicos inovadores para apoio aos profissionais nas unidades de saúde, incluindo a necessária e adequada formação dos profissionais de saúde, e a possibilidade de cruzar, recolher e reunir dados de várias bases de dados diferentes;
- Definição de regulamentação que garanta a disponibilidade, em regime livre e aberto, do acesso a dados de investigação gerados com financiamento público;
- Garantia de permeabilidade dos programas curriculares de formação de profissionais/investigadores de saúde e de técnicos de interface à permanente e rápida transformação digital e tecnológica do setor da prestação de cuidados de saúde;
- Disponibilização de financiamento dedicado à criação de equipas multidisciplinares nas instituições de investigação e universitárias de prestação de cuidados de saúde, as quais deverão trabalhar sobre uma plataforma comum/articulada de informação onde serão monitorizados os vários fatores que podem ter impacto na saúde do doente;
- Criação de equipas multidisciplinares nas instituições de investigação e universitárias dedicadas à análise da evidência resultante da investigação de dados secundários nacionais, com vista à construção de recomendações adequadas à realidade portuguesa, e a uma melhoria das políticas de saúde (cf. subtema 5);
- Sensibilização e formação dos legisladores/reguladores, no sentido de ajustar as leis nacionais, refletindo exigências europeias, mas flexibilizando o acesso a dados de saúde com vista ao bem público de investigação em saúde, adequando a atuação dos devidos órgãos de auditoria e controlo;
- Exploração das potencialidades do novo Regulamento Geral de Proteção de Dados, no que diz respeito ao tratamento seguro e confidencial de dados clínicos anonimizados ou pseudonimizados, permitindo assim a sua transformação em informação com valor económico sobre a eficácia e segurança de medicamentos comercializados e a identificação de tecnologias e regimes de tratamento mais eficazes para cada patologia e para cada doente (cf. subtemas 2 e 3);
- Estabelecimento de uma fórmula universal de consentimento, simples e abrangente, de utilização

generalizada por todos os agentes da saúde, que permita o tratamento e comunicação de dados de saúde, desde que anonimizados ou pseudonimizados, para fins de investigação.

4.4.4 Agenda de Inovação

- Oportunidades e aplicações para uma Agenda de inovação

De acordo com o exposto, e sob um paradigma de “dados do mundo real para inovação no mundo real”, entende-se serem estas as oportunidades e aplicações para uma Agenda da inovação em saúde digital e tecnologias médicas:

- Obtenção, armazenamento, tratamento e gestão, de forma ética, robusta, perene e significativa, de dados pessoais, profissionais e institucionais decorrentes de atividades de investigação e de prestação de cuidados de saúde. No contexto desta questão, é possível destacar várias possíveis soluções, nas quais se incluem:
 - Tradução, em soluções de infraestrutura de armazenamento e comunicação, de novos modelos de dados de saúde, que garantam a sua consistência e perenidade com vista à sua (re)utilização *ad eternum*. Tais soluções incluem (i) registos clínicos eletrónicos, e necessárias tecnologias de interfaces para partilha de informação entre grandes operadores de saúde, por exemplo, através da implementação de *safe havens*; (ii) registos eletrónicos de dados fisiológicos, comportamentais e sensoriais, produzidos em tempo-real (por exemplo, através de soluções de sistemas de gestão de fluxos contínuos e distribuídos de dados); (iii) existência de um registo pessoal de saúde, interoperável, integrador, e tendencialmente convergente com o registo clínico eletrónico, com vista à colheita, recolha e gestão de dados de saúde (este registo pessoal deverá ser simultaneamente facilitador das autorizações individuais explícitas de utilização dessa informação para fins de investigação);
 - Criação de plataformas interoperáveis e de protocolos de comunicação abertos que possam ser explorados pelo ecossistema de fornecedores de soluções clínicas, grupos de investigação clínica e de translação, unidades de saúde, e reguladores;
 - Desenvolvimento de programas de sensibilização e responsabilização dos intervenientes no processo de investigação com dados de saúde, com vista ao reforço da confiança de doentes, investigadores e profissionais de saúde.
- Utilização dos dados e da sociedade do conhecimento para produção de evidência científica e clínica e conseqüente tradução em produtos, serviços e intervenções em saúde para os indivíduos e as populações. No contexto desta questão, é possível destacar várias possíveis soluções, nas quais se incluem:

- Desenvolvimento de sistemas de certificação de investigação clínica ao nível dos dados utilizados, métodos aplicados e interpretações extraídas, como garante de reprodutibilidade e legitimidade da investigação;
- Desenvolvimento e implementação de soluções digitais e intervenções tecnológicas com foco em doenças crónicas e, especialmente, em problemas de multimorbilidade, ampliando um mercado atualmente largamente deficitário (cf. subtema 1);
- Desenvolvimento de tecnologias de validação clínica de dados obtidos com sensores inteligentes, e validação de soluções com *heads-up displays* no apoio ao diagnóstico, monitorização e tratamento;
- Desenvolvimento e validação de sistemas de monitorização de dados produzidos em tempo-real por equipamentos e dispositivos pessoais ou institucionais, a par da disseminação da sua validação clínica (certificação de conformidade de dispositivos médicos).
- Potenciação da disseminação de produtos e serviços de saúde, de base tecnológica e digital, aos indivíduos interessados. No contexto desta questão, é possível destacar várias possíveis soluções, nas quais se incluem:
 - Desenvolvimento e disseminação, em torno de uma plataforma transversal, integradora e interoperável, de dispositivos e sistemas de monitorização e avaliação clínica em ambientes de *ambient assisted living* e de *smart cities* (partindo da *e-health*, passando pela *m-health*, chegando à *u-health*);
 - Desenvolvimento de soluções integradas de gestão da saúde como parte de um sistema de saúde com crescentes níveis de integração. Tais soluções devem ser centradas no cidadão mas embebidas no ambiente que o circunda, promovendo e integrando a literacia de cidadãos e profissionais de saúde.

- Fatores críticos para o desenvolvimento futuro

Dada a interdisciplinaridade da investigação em causa na área da saúde digital e tecnologias médicas, entende-se serem fatores críticos para o desenvolvimento da inovação nesta área:

- Cativação, por parte dos centros de produção de conhecimento científico e tecnológico, de uma parte do orçamento que seria destinada a projetos cuja execução dependesse das empresas de interface e translação, permitindo potenciar a aplicabilidade prática da investigação realizada, melhorar a comunicação entre os investigadores e as empresas, e clarificar a valorização económica das contribuições científicas;
- Alocação de parte do financiamento nacional disponível, benefícios fiscais e outras vantagens para (i) projetos de investigação e desenvolvimento promovidos, iniciados e geridos por empresas; (ii)

lançamento de novos produtos e serviços, e de novos processos de fabrico mais económicos, menos consumidores de energia, e mais sustentáveis/ecológicos; e (iii) empresas detentoras de patentes, ou que comercializam produtos protegidos por patentes, já que a patente é evidência de maior margem de exploração, mas também de custos acrescidos de investigação e de licenciamento de propriedade intelectual;

- Definição de requisitos mínimos de número de doutorados no quadro de pessoal de empresas de maior dimensão para fins de elegibilidade para sistemas de apoio financeiro do Estado (cuja co-participação deveria subir para 85%) e/ou de majoração na taxa de financiamento do montante elegível para a empresa.
- Implementação sustentada, no âmbito do sistema de saúde (nos setores público, privado e social), de programas e práticas de *procurement* (*Pre-Commercial Procurement* e *Public Procurement of Innovative Solutions*) que potenciem a disseminação e adoção generalizada (pelos mercados, sistemas e unidades de saúde, e utilizadores) de soluções de saúde digital e tecnologias médicas inovadoras.
- Estímulo à implementação de modelos de avaliação de tecnologias de saúde e de modelos de comparticipação compatíveis e condizentes com o valor clínico aportado pelas soluções de saúde digital e pelas tecnologias médicas (cf. subtema 5). Estes fatores seriam potenciados perante as oportunidades decorrentes da efetiva implementação nacional e internacional do *Digital Single Market*.
- Garantia de interoperabilidade de sistemas desenvolvidos com os *standards* tecnológicos mais recentes.
- Promoção da transparência e efetividade na interligação e comunicação entre o utente e as unidades de saúde, com vista à responsabilização e consciencialização do papel do utente info-incluído na gestão da sua saúde.
- Formação e promoção da literacia digital e de saúde dos cidadãos, utentes, profissionais de saúde e cuidadores informais. Tal poderia ser levado a cabo através da alteração dos programas de formação ou de ações de sensibilização, incluindo formação a nível legal (normas existentes) e a nível da acessibilidade dos dados; enfoque especial deverá ser dado aos cidadãos info-excluídos, com vista à diminuição das desigualdades de acesso;
- Definição de modelos claros de financiamento e adoção de modelos de comparticipação para dispositivos médicos.

4.5 Avaliação das Tecnologias e Intervenções em Saúde e Rápido Acesso à Inovação

4.5.1 *Desafios e objetivos para Portugal até 2030*

Desafios	Objetivos
<ul style="list-style-type: none"> • Melhoria da organização, da gestão, da qualidade, da eficiência e da segurança do sistema e dos cuidados de saúde, visando a sua sustentabilidade e a diminuição das iniquidades no seu acesso. • Adoção de métodos mais eficientes de desenho e implementação de estudos, de análise de dados e de síntese da evidência científica que suportem a avaliação de tecnologias e intervenções em Saúde. • Melhoria do enquadramento legal e regulamentar de forma a acelerar o acesso à Inovação. • Validação e apoio da implementação dos outros subtemas incluídos nesta Agenda, através da sua validação científica, económica e social. 	<ul style="list-style-type: none"> • Investigar a validade, custo-efetividade, segurança e impacto de tecnologias, produtos, intervenções e serviços em Saúde. • Desenvolver novas metodologias de avaliação, visando informar e modelar os processos de tomada de decisão, incluindo o desenvolvimento de desenhos de ensaios clínicos inovadores e a integração da medicina personalizada nos cuidados de saúde.

Entende-se por “tecnologia de saúde” qualquer aplicação prática do conhecimento científico utilizada para resolução de um dado problema. A Avaliação das Tecnologias e das Intervenções em Saúde e o Rápido Acesso à Inovação são pontos fundamentais numa Agenda de investigação e inovação em saúde. De facto, toda a investigação biomédica – desde a fundamental até àquela centrada em indivíduos e populações – tem como fim último (mesmo que indireto), o desenvolvimento de tecnologias e intervenções que melhorem a saúde dos indivíduos e a qualidade dos serviços prestados. O desenvolvimento e a aplicação das tecnologias na saúde foram os principais responsáveis pelo acelerado desenvolvimento da medicina e das ciências da saúde, e pelos muito significativos ganhos e resultados obtidos no último século (e em especial nas últimas décadas) em termos de saúde das populações. Não obstante, as novas tecnologias nem sempre se revelam necessariamente melhores (ou mais adequadas) que as anteriores – é fundamental pesar os potenciais ganhos obtidos com as limitações ao seu uso, nomeadamente sob o ponto de vista de segurança, custos ou equidade de acesso. Na verdade, o enorme investimento aplicado na investigação em saúde acarreta uma enorme responsabilidade na adequada avaliação da validade, impacto, custo-efetividade e segurança dos dispositivos e intervenções que diariamente surgem – o ciclo habitual de desenvolvimento e aprovação de novas tecnologias na área da saúde e a sua entrada no mercado têm-se regido por regras que acarretam um grande dispêndio de recursos e tempo.

A avaliação das tecnologias na saúde é, desta forma, uma área científica multidisciplinar e transdisciplinar que pretende avaliar as propriedades, consequências e impactos das tecnologias aplicadas na área da saúde. Assim sendo, a avaliação das tecnologias na saúde tem por objetivos últimos, por um lado, apoiar e

informar os processos de tomada de decisão e, por outro, garantir a aplicação de tecnologias e de políticas de saúde mais seguras, efetivas, eficientes, centradas no indivíduo, e que maximizem o valor e os ganhos em saúde.

Apesar de os avanços e resultados alcançados em Portugal na área da saúde serem óbvios e impressionantes, a verdade é que ainda se está muito longe do cenário ideal, existindo enormes lacunas a colmatar. De facto, é de prever que esta área sofra uma evolução substancial na próxima década, fruto do grande número de novas tecnologias com novos mecanismos de ação, da capacidade de generalização dos resultados obtidos em ensaios clínicos tradicionais, do desenvolvimento e aplicação cada vez mais generalizada e acelerada de novos métodos estatísticos e de análise de grandes bases de dados (cf. subtema 4), da existência de novas abordagens no desenho e implementação de estudos, e de novas metodologias de síntese da evidência.

Neste contexto, esta Agenda de investigação não poderia deixar de destacar um conjunto de desafios e de temáticas de investigação bastante importantes a nível nacional e que estarão relacionadas com três eixos, nomeadamente (i) organização do sistema e serviços de saúde; (ii) modelos de gestão e de organização das entidades e instituições prestadoras de cuidados de saúde; e (iii) planificação e implementação de programas e políticas de saúde.

Com (i) o envelhecimento da população e as suas multimorbilidades (cf. subtema 1), (ii) o aparecimento de novas tecnologias que, permitindo diagnósticos mais precoces, aparentam revelar-se mais dispendiosas (cf. subtema 2), (iii) o desenvolvimento de novos materiais (cf. subtema 3), e (iv) a disponibilidade maciça de dados do “mundo real” (cf. subtema 4), é cada vez mais importante a investigação em serviços e sistemas de saúde, a sua oferta, organização, custos e resultados em ganhos de anos de vida e de qualidade de vida. Assim, foram identificados como objetivos a cumprir no âmbito deste subtema:

- Otimizar os métodos de avaliação de dispositivos e a sua regulamentação;
- Otimizar o desenho dos ensaios clínicos, promovendo a condução de desenhos pragmáticos;
- Garantir a realização de estudos de efetividade, segurança e custo-efetividade;
- Desenvolver, implementar e promover a utilização de métodos e abordagens modernos de síntese de evidência;
- Desenvolver, implementar e promover a utilização de métodos e abordagens de formalização, quantificação e modelação em análise de decisão e de avaliação económica das tecnologias;
- Diminuir as iniquidades no acesso aos cuidados de saúde;
- Possibilitar o desenvolvimento de políticas de saúde baseadas na melhor evidência científica disponível, e avaliar o impacto das mesmas;
- Promover a investigação na área da saúde das populações e na promoção da saúde;
- Integrar os novos métodos de medicina personalizada;

- Estudar métodos de integração da prevenção, tratamento e reabilitação das doenças crónicas não transmissíveis e estudar formas de promoção da literacia na população;
- Consciencializar os profissionais de saúde de diferentes *backgrounds* (por exemplo: enfermeiros, médicos dos cuidados de saúde primários ou de cuidados hospitalares, técnicos superiores de saúde, etc.) no que diz respeito à necessidade de tomar decisões tendo por base uma avaliação crítica da melhor evidência científica nas suas várias vertentes, designadamente a efetividade, segurança, eficiência/custos e satisfação dos pacientes.

Neste contexto, o principal desafio até 2030 para a área da Avaliação das Tecnologias e Intervenções em Saúde e Rápido Acesso à Inovação prende-se com o aumento da qualidade (nas suas várias vertentes, i.e. eficácia, eficiência e segurança), equidade e sustentabilidade dos cuidados de saúde através de metodologias de investigação adequadas e eficientes. Tendo por base um enquadramento legal adequado, tal possibilitará não só a produção de novos conhecimentos científicos, mas também uma melhoria nos processos de tomada de decisão e avaliação de políticas de saúde. Adicionalmente, este subtema será crucial para validar e apoiar a implementação dos restantes subtemas desta Agenda.

Este desafio deverá ser operacionalizado através de dois objetivos principais, os quais consistem em (i) investigar as tecnologias e intervenções da saúde nas suas diversas vertentes (nomeadamente, efetividade, eficiência, impacto e segurança); e (ii) desenvolver e adaptar novas metodologias de avaliação, com vista a uma melhoria no apoio à decisão clínica e ao desenvolvimento de práticas de medicina personalizada.

4.5.2 Principais desenvolvimentos científicos nos últimos dez anos

Na última década, registou-se um desenvolvimento marcado da investigação clínica e epidemiológica – verificou-se um aumento de estudos utilizando coortes de base populacional e registos hospitalares, com um importante impacto no desenvolvimento de novos meios de diagnóstico, monitorização e terapêutica. A investigação também se tem desenvolvido nas áreas da prevenção, dos dispositivos médicos, das novas tecnologias de informação e comunicação, e na avaliação dos cuidados e sistemas de saúde, com repercussão no desenvolvimento de políticas de saúde.

Simultaneamente, surgiram novos mecanismos de facilitação da investigação que potenciaram os resultados nesta área. A título de exemplo, destaque para (i) os programas de financiamento para a investigação (por exemplo, H2020, PT2020, e programas promovidos pela FCT); (ii) o estabelecimento e desenvolvimento de colaborações e redes internacionais em várias áreas da saúde; (iii) a promoção e capacitação de infraestruturas de investigação; e (iv) a tentativa de estabelecimento de um *roadmap* para a investigação clínica (apesar de ainda insuficiente).

Paralelamente, têm sido constituídas grandes bases de dados de saúde a nível do sistema nacional de saúde (bem como de outras instituições públicas e privadas), com informação individual potencialmente “linkável” a outras bases de dados – a título de exemplo, destaque para os registos de mortalidade, de utilização dos cuidados hospitalares e dos cuidados primários, e de medicamentos (cf. subtema 4). Estas bases de dados evidenciam elevado um potencial de crescimento e otimização nos próximos anos, e contribuirão seguramente para uma maior produção (e de forma relativamente pouco dispendiosa) na área da investigação clínica, gerando informação que pode sustentar melhores avaliações de tecnologias e de intervenções, bem como políticas de saúde alicerçadas em dados da realidade nacional. Outros avanços importantes têm-se verificado nas áreas de comunicação e divulgação científica, tanto no meio científico como para a população em geral, permitindo uma maior interação entre instituições de investigação e sociedade, e maximizando o potencial impacto dos resultados da investigação científica. Tais estratégias não devem ignorar os *social media*, que constituem o meio que terá mais utilização a curto prazo, especialmente na ótica de promoção de saúde e disseminação de resultados científicos.

Do ponto de vista da inovação e dos principais desenvolvimentos tecnológicos nos últimos dez anos, destaque para o desenvolvimento e acesso a novos fármacos, com novos mecanismos de ação e novas formas de distribuição no organismo. Da mesma forma, a área dos dispositivos médicos e novas técnicas de intervenção tem sido alvo de um crescimento exponencial, que também obriga a uma melhoria das formas de avaliação e introdução no mercado destes produtos. Uma área mais recente e em crescendo é a das tecnologias de informação e comunicação e a *Internet of Things* aplicadas ao diagnóstico, monitorização e intervenção em saúde. O desenvolvimento da informática também se refletiu em novos programas estatísticos mais robustos e rápidos e num crescimento exponencial da bioinformática, com repercussão direta no campo da Medicina Personalizada (cf. subtema 2). A generalização dos processos clínicos eletrónicos nas instituições prestadoras de cuidados de saúde tem vindo a permitir a recolha e arquivo informatizado de dados, ainda que a sua exportação em dados agregados precise ser desenvolvida e aprimorada. Para isso, irá também contribuir a harmonização dos dados e ligação entre sistemas – *record linkage* (cf. subtema 4). Nos últimos dez anos, a par da inovação nos processos e instrumentos, registou-se um incremento notável na disseminação do conhecimento, nomeadamente com publicações de acesso gratuito e aberto e na partilha de informação dos sistemas de saúde que permitem o desenvolvimento de um sistema mais transparente e criativo. Estão assim criadas as condições para o crescimento da investigação clínica e de translação, para a melhoria da avaliação das tecnologias e das intervenções em saúde, e para um mais rápido acesso à inovação.

4.5.3 Agenda de Investigação

- *Questões chave para uma Agenda de investigação*

Na área da avaliação das tecnologias em saúde, constituem os principais desafios e questões de investigação a desenvolver, tendo em conta uma visão global para a área e os principais desenvolvimentos e capacidades existentes em Portugal:

- Contribuir para a redução do importante hiato ainda existente entre a avaliação da eficácia e a avaliação da efetividade das tecnologias, intervenções, sistemas, programas e políticas de saúde. Tal passa pelo desenvolvimento, implementação e generalização de metodologias e abordagens pragmáticas que permitam refletir de forma mais apropriada as suas características, propriedades e efeitos em contexto real de utilização. Nesse contexto, é fundamental ter em atenção variáveis, resultados e objetivos centrados nas pessoas/utentes/doentes, que reflitam cada vez mais adequadamente os seus valores e preferências.
 - Priorizar cada vez mais a avaliação sistemática e cientificamente sólida da eficiência das tecnologias, intervenções, sistemas, programas e políticas de saúde, nomeadamente através (i) do desenvolvimento, implementação e generalização de metodologias e abordagens de avaliação económica e análise de decisão; e (ii) da promoção de práticas mais conscientes dos custos, com o objetivo último de continuar a melhorar a qualidade dos serviços de saúde prestados, promovendo e assegurando simultaneamente a eficiência e sustentabilidade do sistema nacional de saúde e do sistema de saúde em geral.
 - Apostar na efetiva avaliação do impacto e eficiência das políticas, programas e serviços de saúde implementados no nosso país, tendo em conta as prioridades definidas pela própria sociedade e pelas agendas da saúde, e com o objetivo de promover uma cultura de opções, escolhas e tomadas de decisão baseadas na melhor evidência científica disponível e norteadas por princípios fundamentais de equidade e justiça.
 - Desenvolver, implementar e promover a utilização mais generalizada de importantes avanços metodológicos, quantitativos e analíticos que permitam melhor responder à complexidade crescente das questões de investigação e tecnologias nestas áreas, com particular ênfase na compreensão e tratamento das doenças crónicas. Nestes contextos, destacam-se os avanços em três áreas fundamentais, nomeadamente (i) as metodologias de criação, gestão, utilização, análise e *record linkage* de grandes bases de dados; (ii) as novas metodologias de análise da causalidade e inferência causal a partir de dados observacionais (*por exemplo* modelos marginais estruturais, variáveis instrumentais, aleatorização mendeliana, etc.); e (iii) as metodologias modernas de síntese de evidência e análise de decisão (por exemplo métodos de meta-análise em rede, métodos Bayesianos de síntese de evidência e análise de decisão, métodos de síntese de evidência generalizada e multi-parâmetro, etc.).
- Fatores críticos para o desenvolvimento futuro

Consideram-se como factores críticos aqueles suscetíveis de condicionar a concretização da visão e dos

desenvolvimentos propostos. Alguns são comuns a todos os subtemas (embora com as devidas especificidades), tais como a adaptação e melhoria de infraestruturas e equipamentos, e a qualificação de recursos humanos. Da mesma forma, existem dinâmicas que requerem atenção como (i) a articulação entre a investigação académica, as instituições de saúde, as empresas e as políticas públicas; (ii) a inserção em redes internacionais relevantes e cadeias de circulação do conhecimento; e (iii) a promoção de atividades de *lobbying* nacional e internacional.

Adicionalmente, existem alguns fatores críticos para o desenvolvimento deste subtema específico, como sejam a harmonização dos dados e posterior *record linkage*, as novas políticas de proteção de dados (incluindo o desafio resultante da nova legislação implementada na UE a partir de 2018), e as políticas de *open access* à informação em registos e bases de dados (nomeadamente as construídas a partir de financiamento público).

O desenvolvimento deste subtema requer ainda a integração de avanços e ganhos em áreas críticas, tais como a epidemiologia, bioestatística, bioinformática, gestão de bases de dados, registos clínicos, ensaios clínicos, farmacologia aplicada, *patient reported outcomes*, *outcomes research*, bioética, boas práticas clínicas, licenciamento de patentes, desenvolvimento de dispositivos, conhecimento sobre a legislação de aprovação de fármacos e comparticipação, gabinetes de apoio à investigação clínica e de avaliação de tecnologias e políticas de saúde (antes e após financiamento), promoção dos resultados alcançados e otimização do seu impacto, e avaliação do impacto de intervenções e de políticas.

Para concluir, de reforçar a importância da multidisciplinaridade da investigação clínica e translacional a nível das equipas, sem nunca esquecer a articulação com as entidades públicas, nomeadamente com fornecedores de *big data*, que podem depois ser utilizados na avaliação de políticas públicas e de intervenções em geral.

4.5.4 Agenda de Inovação

- *Oportunidades e Aplicações para uma Agenda de inovação*

No campo da inovação, destacam-se como mais relevantes para a sua promoção os pontos seguintes:

- Capacidade de recolher dados e analisar a dinâmica e a complexidade da inovação nos serviços de saúde e da gestão da inovação.
- Capacidade de desenvolver um ambiente criativo dentro de um contexto de saúde com melhoria de processos, produtos e sistemas.
- Integração da medicina personalizada nos cuidados integrados ao doente.
- Aproveitamento na área da saúde de novas formas de inovação, tais como a *user-innovation* (inovação pelo utilizador), em que doentes, cuidadores informais, colaboradores externos e

profissionais de saúde propõem soluções para resolver problemas de saúde.

- Capacitação em literacia em saúde.
- Utilização de todos os recursos e conhecimentos disponíveis *online* com acesso aberto e livre.
- Desenvolvimento de métodos e estratégias que permitam fazer chegar os melhores conhecimentos e práticas de avaliação dos mesmos a todo o país e a todos os contextos de prestação de cuidados de saúde.
- Utilização de redes de comunicação, como as redes sociais.
- Utilização de redes multidisciplinares constituídas por elementos da academia, instituições públicas e empresas que trabalham para desenvolvimento de projetos e produtos de interesse comum (por exemplo *assisted living*).
- Partilha e troca de ideias (*crowdsourcing*) para resolver problemas e desenvolver soluções, e adoção de novas formas de financiamento como o *crowdfunding*.
- Maior aposta na inovação social.
- Estímulo do *benchmarking* e da introdução de novos modelos de negócio mais adaptados ao ambiente da saúde.

- Fatores críticos para o desenvolvimento futuro

Tal como se verifica na área da Investigação, existem pontos críticos para a promoção da Inovação, alguns transversais às diferentes temáticas, e outros mais específicos deste subtema particular. Destes últimos, destaque para (i) a legislação e regulamentação compatíveis com a promoção da inovação; (ii) os processos de partilha de informação, como *open sourcing* e *crowdsourcing*; (iii) a formação dos *stakeholders* da área da saúde para aceitação e estímulo à inovação, nomeadamente nas áreas de avaliação de tecnologias e intervenções em saúde; (iv) o desenvolvimento dos gabinetes de apoio à transferência de tecnologia, em parte ainda muito incipientes em Portugal; (v) o apoio a novos modelos de negócio para a promoção da comercialização de produtos, nomeadamente com desenvolvimento de modelos de inovação social participada, novas técnicas de diagnóstico, e novos desenhos de ensaios; (vi) os novos modelos de financiamento como *crowdfunding*, e a melhoria dos mecanismos já existentes como sendo o PT2020, e o H2020 para pequenas e médias empresas; e (vii) a promoção e clarificação de mecanismos de proteção de propriedade intelectual, como registo de patentes *vs. open innovation*.

PARTE III

Conclusões

Capítulo 5 – A Agenda Estratégica de Investigação e Inovação para a Saúde, Investigação Clínica e de Translação

Com forte envolvimento da comunidade de cientistas, clínicos, decisores e empresários, esta Agenda tem por objetivo enquadrar as áreas de investigação e inovação em três áreas articuladas – Saúde, Investigação Clínica e de Translação – no contexto social e político português, reconhecendo o estado da arte no passado recente e o conjunto de políticas públicas aplicáveis. Os peritos participantes identificaram cinco subtemas relativamente vastos, com objetivo de servirem de orientação na definição e estabelecimento de futuros programas e instrumentos científicos, inclusivamente de financiamento.

A definição destes subtemas segue pressupostos diversos, porém refletindo uma preocupação de natureza social bastante acentuada e em que o aspeto económico em termos empresariais e de sustentabilidade não deixa de ser contemplado. Na verdade, a área da Saúde é uma das mais influentes no plano do desenvolvimento e melhoria da sociedade portuguesa, sendo, certamente, uma das mais escrutinadas e reguladas. Como o estabelecimento e posterior desenvolvimento do Sistema Nacional de Saúde demonstra, os ganhos sociais são imensos e justificam, em larguíssima medida, o investimento público realizado. Mais recentemente, a importância da investigação em saúde tem vindo a revelar-se cada vez mais notória, a par do crescimento da produção científica nacional. Ao mesmo tempo, emerge e consolida-se a preocupação em que, no plano produtivo, as áreas biomédicas e outras associadas aos bens e serviços de saúde também sejam capazes de gerar riqueza que compense as empresas que investem nelas e favorece a base contributiva do país, que, por seu turno, potencialmente reforça as políticas públicas.

5.1 Desafios da Saúde, Investigação Clínica e de Translação: a Agenda de I&I e a Sociedade Portuguesa

Esta Agenda parte de pressupostos políticos, sociais e económicos justificados pela importância da saúde e da investigação na sociedade portuguesa. De facto, além de constituir um baluarte do regime democrático português, há muito que a saúde informa a agenda de cooperação internacional, cuja mais recente formulação são os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável da Organização das Nações Unidas. O setor da saúde dinamiza o desenvolvimento económico e social, contribuindo inequivocamente para a melhoria das condições de vida dos portugueses, para geração de riqueza, para as exportações e para a criação de emprego qualificado no nosso país, convergindo cada vez mais para níveis de impacto sobre a economia

que se verificam noutros países mais avançados neste domínio.

Ao longo das recentes décadas, com o desenvolvimento geral do sistema científico e tecnológico, o número de instituições e de cientistas tem aumentado assinalavelmente. Com esse aumento, cresceu também a sua competitividade, como a atribuição de vários financiamentos relevantes e prémios internacionais ilustra. Destes desenvolvimentos fazem necessariamente parte o desenvolvimento contínuo – ainda que sofrendo de problemas de sustentabilidade – de um sistema de saúde reconhecidamente de elevada qualidade, ao qual também, o crescente contributo das empresas privadas e de outras entidades públicas não é alheio.

Com os contributos da atividade de investigação, o setor da saúde torna-se cada vez mais congregador de diferentes conhecimentos e disciplinas – a medicina e as demais ciências da vida e da saúde dependem crescentemente do intercâmbio com as tecnologias, as ciências da informação, as ciências sociais e as humanidades, que as alertam para problemas, mas também oferecem ou potenciam soluções, de natureza tecnológica, ética, legal, política e económica. Na verdade, o primeiro conjunto de ciências não atua no vácuo social e governativo, sendo claramente condicionado, mas também aconselhado e melhorado, pelo segundo conjunto de ciências. Do mesmo modo, a investigação depende de fortes intercâmbios internacionais, envolvendo tanto países desenvolvidos como em desenvolvimento numa lógica de aprendizagem mútua.

5.2 Áreas estratégicas para a Investigação Clínica e de Translação até 2030

Do vasto setor de investigação e inovação, foram estabelecidas cinco áreas sobre as quais as atividades de investigação e inovação se devem focar até 2030, designadamente (i) a Promoção do Envelhecimento Ativo e Saudável; (ii) a Medicina Personalizada e Biomarcadores; (iii) a Farmacologia, Medicamento e Terapias Avançadas; (iv) a Saúde Digital e Tecnologias Médicas; e (v) a Avaliação das Tecnologias e Intervenções em Saúde e Rápido Acesso à Inovação.

No primeiro caso, o envelhecimento ativo e saudável, definido como «o processo de otimizar oportunidades que promovam a saúde, preservem a capacidade funcional e melhorem a qualidade de vida ao longo do envelhecimento» remete claramente para a imperiosidade de uma abordagem multidisciplinar por parte dos investigadores e empreendedores. Na verdade, como frisado atrás, a saúde do indivíduo por si só não é determinante de um envelhecimento saudável, já que este processo depende de muitos outros fatores condicionadores. Envelhecer ativamente significa que esse indivíduo se mantenha participante na sociedade, assegurando o seu melhor estado económico, cultural, cívico e espiritual.

É certamente concorrente para o melhor conhecimento da saúde e doença dos indivíduos – independentemente da idade – o papel da medicina personalizada, largamente entendida como um

modelo médico que utiliza a caracterização dos fenótipos e genótipos para ajustar a estratégia terapêutica a cada doente ou grupo de doentes, avaliar a sua suscetibilidade à doença, estratificar os doentes consoante a gravidade ou o prognóstico, e/ou prestar cuidados preventivos atempados e devidamente direcionados. É admitido que este modelo ainda ensaia os seus primeiros tempos de existência; porém, investigações na área oncológica constituem promessa de uma contribuição contínua, que deve ser prosseguida.

Por seu turno, também as áreas da farmacologia, do medicamento e das terapêuticas avançadas assistem a uma mudança do paradigma do desenvolvimento de novas soluções terapêuticas. Portugal tem assumido uma posição ativa na busca de novas tecnologias que ultrapassam as soluções mais “clássicas”, passando a englobar também áreas como os medicamentos biológicos, a medicina regenerativa e engenharia de tecidos, e a terapia génica.

Apesar dos desafios colocados pela regulamentação aplicável e pela falta de articulação vigente, os sistemas de informação em saúde permitem que, através de registos clínicos eletrónicos, bases de dados administrativas, dispositivos móveis, e outros sistemas, seja possível extrair informação científica de qualidade, incluindo em áreas como as da medicina personalizada e do desenvolvimento farmacológico. Como salientado, há vantagens relevantes no recurso à dita «saúde digital» não só pela rentabilização de sistemas informáticos existentes e aplicados noutros domínios – gerando economias de escala – mas pela intrínseca redução tendencial do preço de aplicação dos mesmos.

Finalmente, encerrando (e reabrindo) o ciclo, as tecnologias e intervenções em saúde – tradicionais ou avançadas – devem ser sujeitas a avaliação e acompanhamento contínuos, tendo por objetivo a conciliação dos já enunciados ditames éticos, legais, políticos e económicos, que, no fim de contas, informam a vida civilizada. Aqui, uma vez mais, o olhar multidisciplinar é essencial, uma vez que as novas tecnologias (em saúde) nem sempre se revelam necessariamente mais eficazes que as anteriores. Medir custos e benefícios de forma ampla (do ponto de vista da segurança, custos ou equidade de acesso) revela-se assim da maior importância.

Constata-se que o estabelecimento das áreas de enfoque da Agenda seguiu lógicas distintas, refletindo diferentes posicionamentos estratégicos, profissionais e setoriais dos peritos participantes neste exercício. No caso do primeiro subtema, a sua enunciação decorre de uma preocupação de natureza claramente sociodemográfica portuguesa (e europeia, de modo mais alargado), a qual tende a acentuar-se. Por seu turno, a adoção do segundo subtema entende-se à luz dos mais recentes paradigmas de intervenção médica nas sociedades mais industrializadas, tendo em conta a personalização do diagnóstico, acompanhamento, e tratamento das doenças de acordo com as características específicas dos indivíduos e das próprias patologias. Já os terceiro e quarto subtemas correspondem a áreas de investigação com bastante consagração que oferecem, e continuarão a oferecer, muitos desafios, mormente no plano da

sua aplicação, tanto dentro como fora do país. Por fim, é da maior relevância atender ao impacto gerado pelas áreas afins àqueles dois subtemas, em termos da sua maior e melhor cobertura social, nomeadamente quando o que está em causa é traduzir em benefício social, bem como económico, dos grandes avanços. Não obstante as lógicas distintas que presidiram à escolha dos diferentes subtemas, algo que é particularmente evidente prende-se com a interligação e articulação entre todos estes – de facto, estes cinco temas conseguem abordar aspetos de tal maneira abrangentes e transversais que se torna impossível discutir as implicações de cada um sem ter em conta os restantes. Desta forma, e através numa aposta destes temas transversais, conseguir-se-á de forma mais integrada e articulada dar resposta a um conjunto de problemas de Saúde com particulares necessidades de investigação, nomeadamente pela sua frequência, morbi-mortalidade ou impacto nos serviços de saúde – ao mesmo tempo, tal articulação revela-se benéfica para conseguir olhar de forma alargada para os aspetos nacionais mais relevantes, mas também para facilitar a participação em redes internacionais.

5.3 A Saúde, Investigação Clínica e de Translação: a inovação e o desenvolvimento económico e social

Na última década, Portugal assistiu a um investimento crescente em I&D, o qual teve impacto em algumas métricas importantes, tais como o número de pós-graduados académicos (essencialmente doutorados), o número de patentes concedidas em contexto académico, e o surgimento de novas empresas direcionadas para a saúde. Não obstante estes indicadores positivos, o Barómetro de Inovação publicado pela COTEC em 2014 revela que os impactos económicos e da inovação em saúde não se refletiram na mesma medida dos progressos e desenvolvimento científico a que o país assistiu nos últimos anos. Na base deste desalinhamento entre financiamento, produção científica e sua aplicação de inovação em saúde encontram-se vários aspetos, todos eles com um denominador comum, designadamente a incapacidade de garantir uma eficácia e sustentabilidade da via de valorização do conhecimento, seja pela via do financiamento público e privado, seja pela via da articulação entre estruturas de saúde e geradoras de ciência, pela capacitação organizacional e funcional das instituições académicas e prestadoras de cuidados de saúde, ou ainda pela via da compatibilização da atividade regulamentar com as estratégias e dinâmicas próprias da Inovação.

No que respeita à criação de projetos empreendedores, especificamente aqueles conducentes à constituição de empresas inovadoras na área da saúde, importa salientar que há uma vincada dificuldade na constituição de equipas com as competências e dedicação necessárias para assegurar uma eficaz operacionalização dos processos de criação de *spin-offs* em todo o universo de investigação e inovação, seja ele em ambiente clínico ou académico. No entanto, é reconhecido que a proximidade das unidades de saúde a institutos de investigação e a *start-ups*, e a criação de unidades de interface ou de investigação de translação potenciam o desenvolvimento de pequenas e médias empresas na área da saúde.

Por outro lado, a inovação em saúde pode referir-se ao processo ou ao produto, onde a inovação de processo está essencialmente centrada na redução de custos, com vista à obtenção dos mesmos resultados, mas reduzindo os gastos associados. Tal facto só demonstra que, no que se refere especificamente aos modelos organizacionais, as mudanças na organização nas instituições e entre elas, são a chave para a sustentabilidade da cadeia de valor e para a consolidação de uma estratégia de Inovação em saúde.

O financiamento à inovação em Portugal tem essencialmente dois eixos – o público e o privado. No financiamento público, destacam-se o nacional e o europeu, respetivamente maioritariamente sob a égide do Ministério da Ciência e Tecnologia por intermédio da FCT, e através dos fundos para Inovação e Investigação em Saúde (com enfoque no Programa H2020). No contexto privado, o financiamento da inovação é essencialmente partilhado entre o investimento da indústria (em parte sob a forma de *Open Innovation*), e por capitais de risco com orientação para investimentos na área da saúde.

A análise dos fatores críticos no contexto de financiamento da inovação em saúde é seguramente uma das tarefas mais complexas tendo em conta o número de variáveis que se prendem com os agentes financiadores e tipologias de financiamento, bem como com as diferentes perspetivas de quem é o recetor ou utilizador deste financiamento. Se, por um lado, aos gestores públicos e privados, interessa a efetividade e eficiência dos serviços, à academia, é útil o avanço do conhecimento, bem como a aquisição de prestígio científico. No eixo empresarial ligado às tecnologias de saúde, interessa o desenvolvimento dos produtos e mercados para assegurar competitividade, e aos profissionais de saúde importa o *outcome* deste financiamento com particular foco na prevenção, diagnóstico e tratamento das patologias.

Ao mesmo tempo, dada a importância do setor da saúde no plano da provisão de bens e serviços, a investigação e inovação nessa área deve cumprir com objetivos de natureza social. Isto significa que devem ser cumpridos objetivos que, mais direta ou indiretamente, passem por melhorar o acesso e qualidade dos serviços prestados à generalidade da população. Paralelamente, a investigação em determinantes sociais da saúde – mais ou menos explícita nos cinco subtemas – deve estar prevista em complementaridade com as áreas identificadas. Neste sentido, concorre-se para uma noção de saúde biopsicossocial que não se foque apenas em biomarcadores e marcadores comportamentais (estilos de vida), mas também tenha em conta “sociomarcadores” (por exemplo, estatuto social, nível de escolaridade ou local de alojamento) e até “ecomarcadores” (por exemplo, qualidade do ar ou segurança alimentar).

Mesmo no plano internacional, do qual não devem ser descuradas as relações com regiões do mundo em desenvolvimento, inclusivamente, e de acordo com os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável, os investimentos nas áreas da saúde e investigação clínica/biomédica devem ser mobilizados com preocupações que não sirvam exclusivamente a geração de ganhos financeiros. Assim, propõe-se um modelo em que Portugal contribua para os grandes avanços epistemológicos, metodológicos e

tecnológicos não só com fins estritamente científicos (no sentido de servir a acumulação de conhecimento), mas também com fins económicos e sociais. Ou seja, propõe-se um modelo em que não seja ignorada a importância subjacente a uma investigação que tenha por foco temas e áreas que sejam transversais à sociedade e sirvam objetivos de melhoria dos indicadores de saúde da população em geral.

Referências Bibliográficas

Conselho Europeu (2015): Conclusões do Conselho sobre a medicina personalizada para os doentes (2015/C 421/03), [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52015XG1217\(01\)&from=FR](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52015XG1217(01)&from=FR) (acedido a 19 de fevereiro de 2019)

Direção-Geral da Saúde (2015): Estratégia Integrada para as Doenças Raras 2015-2020, <https://www.dgs.pt/qualidade-e-seguranca/estrategia-integrada-para-as-doencas-raras.aspx> (acedido a 19 de fevereiro de 2019)

Direção-Geral da Saúde (2015): Estratégia Nacional para a Qualidade na Saúde 2015-2020, <https://www.dgs.pt/qualidade-e-seguranca/estrategia-nacional-para-a-qualidade-na-saude.aspx> (acedido a 19 de fevereiro de 2019)

Direção-Geral da Saúde (2015): Plano Nacional de Saúde – Revisão e Extensão a 2020, <https://www.dgs.pt/em-destaque/plano-nacional-de-saude-revisao-e-extensao-a-2020-aprovada-pdf.aspx> (acedido a 19 de junho de 2018)

Direção-Geral de Estatísticas da Educação e Ciência (2018): Despesa Nacional em I&D por Área Temática da ENEI (2014 - 2016), [http://www.dgeec.mec.pt/np4/%7B\\$clientServletPath%7D/?newsId=948&fileName=DGEEC2018_DespesaIDPorAreaTematicaENEI.pdf](http://www.dgeec.mec.pt/np4/%7B$clientServletPath%7D/?newsId=948&fileName=DGEEC2018_DespesaIDPorAreaTematicaENEI.pdf) (acedido a 13 de fevereiro de 2019)

European Institute of Innovation and Technology (2019), EIT Health, <https://www.eithealth.eu/> (acedido a 19 de fevereiro de 2019). European Commission (2019), European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing, https://ec.europa.eu/eip/ageing/home_en (acedido a 19 de fevereiro de 2019)

Fundação para a Ciência e a Tecnologia (2016): Agendas Temáticas, https://www.fct.pt/agendastematicas/docs/rmc_31_2016.pdf (acedido a 19 de fevereiro de 2019).

Fundo para a Investigação em Saúde (2018): FIS, <http://fis.infarmed.pt/Login.aspx> (acedido a 19 de junho de 2018)

Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (2013): Agenda de Investigação no âmbito do Plano Nacional de Saúde e Programas Nacionais de Saúde Prioritários, <http://pns.dgs.pt/files/2013/12/AgendaInvestigacao.pdf> (acedido a 19 de junho de 2018)

Medical Research Council (2019): Strategic aim 2: Research to people, <https://mrc.ukri.org/research/strategy/aim-2/> (acedido a 18 de fevereiro de 2019)

Parlamento Europeu e Conselho (2001): Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de Novembro de 2001 que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano, <https://www.ceic.pt/documents/20727/38724/Directiva%2b2001-83-CE%2bdo%2bParlamento%2bEuropeu%2be%2bdo%2bConselho%2bde%2b6%2bde%2bNovembro%2b2001/6bf813a2-e8c7-428d-a64a-8ac84f4fc92d> (acedido a 19 de fevereiro de 2019)

Parlamento Europeu e Conselho (2007): Regulamento (CE) N.º 1394/2007 do Parlamento Europeu e do Conselho de 13 de Novembro de 2007 relativo a medicamentos de terapia avançada e que altera a Directiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º 726/2004, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32007R1394&from=GA> (acedido a 19 de fevereiro de 2019)

República Portuguesa (2014): Conceito Estratégico da Cooperação Portuguesa 2014-2020, http://www.instituto-camoes.pt/images/cooperacao/160208B_ConceitoEstrategico_bilingue.pdf (acedido a 19 de junho de 2018)

Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências (2013): Plano Nacional para a Redução dos Comportamentos Aditivos 2013-2020, http://www.sicad.pt/BK/Institucional/Coordenacao/Documents/Planos/SICAD_Plano_Nacional_Reducacao_CAD_2013-2020.pdf (acedido a 19 de fevereiro de 2019)

Serviço Nacional de Saúde (2016), Estratégia Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde 2016-2020, <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2016/10/0368403687.pdf> (acedido a 19 de fevereiro de 2019)

Serviço Nacional de Saúde (2016): Estratégia Nacional Para o Envelhecimento Ativo e Saudável 2017-2025, <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2017/07/ENEAS.pdf> (acedido a 19 de fevereiro de 2019)

Serviço Nacional de Saúde (2017): Centros Académicos Clínicos, <https://www.sns.gov.pt/institucional/centros-academicos-clinicos/> (acedido a 19 de junho de 2018)

Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (2016), Estratégia Nacional para o Ecossistema de Informação de Saúde 2020, <https://dre.pt/application/file/75542041> (acedido a 19 de fevereiro de 2019)

Serviço Nacional de Saúde (2018): Portugal Saúde Global, <https://www.sns.gov.pt/noticias/2018/04/20/portugal-saude-global/> (acedido a 19 de fevereiro de 2019)

Sousa, Paulino Artur Ferreira de (2009): O sistema de saúde em Portugal: realizações e desafios, Acta Paul Enferm (22)(Especial – 70 Anos): 884-94

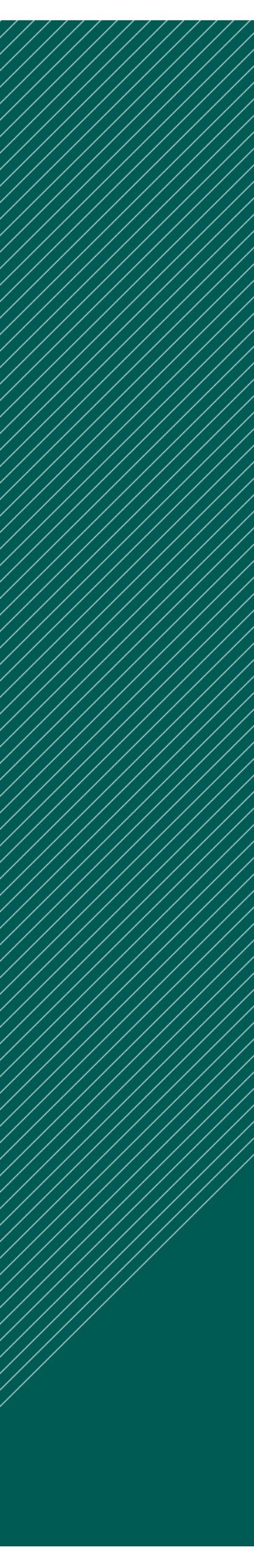
Wetenschapsagenda (2019): Dutch National Research Agenda, <https://wetenschapsagenda.nl/national-science-agenda/?lang=en> (acedido a 18 de fevereiro de 2019)

World Health Organisation (2019): The Global strategy and action plan on ageing and health, <https://www.who.int/ageing/global-strategy/en/> (acedido a 19 de fevereiro de 2019)

Glossário de Termos e Acrónimos

AAV	Vírus adenoassociado
ANI	Agência Nacional da Inovação, E.P.
BBMRI	<i>Biobanking and BioMolecular resources Research Infrastructure</i>
CAR	<i>Chimeric Antigen Receptor</i>
CCDR	Comissão de Coordenação e Desenvolvimento Regional
Células T CAR	<i>Chimeric Antigen Receptor</i>
DGEEC	Direção-Geral de Estatísticas da Educação e Ciência
DGS	Direção-Geral de Saúde
EATRIS	European Infrastructure for Translational Medicine
ECRIN	<i>European Clinical Research Infrastructure Network</i>
ERINHA	<i>European Research Infrastructure on Highly Pathogenic Agents</i>
FCT	Fundação para a Ciência e a Tecnologia, I.P.
FP7	7.º Programa-Quadro para a Ciência e a Inovação
H2020	8.º Programa-Quadro Europeu para a Investigação e Inovação
HTA	<i>Health technologies assesment</i>
IAPMEI	Agência para a Competitividade e Inovação, I.P.
IF	Programa Investigador FCT
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
INFRAFRONTIER	<i>European infrastructure for phenotyping and archiving of model mammalian genomes</i>
INSA	Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, I.P.
IPSFL	Instituições privadas sem fins lucrativos
Metrofood	<i>Infrastructure for Promoting Metrology in Food and Nutrition</i>
MSC	Células estaminais mesenquimatosas

OMS	Organização Mundial de Saúde da Organização das Nações Unidas
Princípios FAIR	<i>Findable, Accessible, Interoperable, and Reusable</i>
PRO	<i>Patient reported outcome</i>
PT2020	Quadro Comunitário Portugal 2020
Pt-CRIN	Rede Portuguesa de Infraestruturas para a Investigação Clínica
QREN	Quadro de Referência Estratégica Nacional
RPE65	Proteína pigmentar específica do epitélio da retina
SICAD	Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências
SOP	<i>Standard Operating Procedure</i>
TIC	Tecnologias de Informação e Comunicações
UE	União Europeia
USFDA	Agência federal dos Estados Unidos da América para a alimentação e medicamentos
VBH	<i>Value based healthcare</i>
VIH/SIDA	Virus da imunodeficiência humana/Síndrome da imunodeficiência adquirida



FUNDAÇÃO PARA A CIÊNCIA E A TECNOLOGIA

AV. D CARLOS I, 126, 1249-074 LISBOA, PORTUGAL
T. [+351] 213 924 300

WWW.FCT.PT