

OS CIENTISTAS DO MEDICAMENTO

Há farmacêuticos a fazer investigação de ponta, reconhecida em todo o mundo. No entanto, são «ilustres desconhecidos». Ninguém sabe quem são nem quantos são. E o financiamento - nem 1% do PIB - continua a ser o maior entrave.

Sónia Graça, jornalista convidada



Alguns estão de bata, inclinados sobre bancadas, outros trabalham informalmente no computador. Um entra-e-sai permanente. Neste laboratório, vigora uma «política de porta aberta». Aqui, trabalha um grupo de mais de 20 cientistas que se debruçam sobre a temática da nanomedicina e formulação translacional de fármacos, sob a coordenação de Bruno Sarmento. É ele quem conduz a ROF numa visita ao Instituto de Investigação e Inovação em Saúde (i3S), da Universidade do Porto - considerado o maior centro de investigação português na área das Ciências da Saúde.

Desenvolver nanopartículas com o intuito de melhorar a biodisponibilidade de fármacos é a missão deste grupo, cujo principal alvo de estudo é a diabetes, o cancro e as doenças infecciosas.

«Fizemos avanços significativos para que um medicamento constituído por nanopartículas com insulina para administração oral venha a ser produzido e comercializado no futuro. E estou certo de que a nanoencapsulação de fármacos para administração oral vai permitir, mais tarde ou mais cedo, uma melhoria da qualidade de vida dos doentes diabéticos», diz Bruno Sarmento, referindo-se a um dos exemplos de que mais se orgulha, quando se menciona o seu grupo. Bruno Sarmento doutorou-se em 2007 e é, hoje, um investigador autónomo com mais de dez anos de carreira. Mas ninguém sabe quantos farmacêuticos se dedicam atualmente à investigação (ver caixa). Bruno Sarmento acredita que, embora «ilustremente desconhecidos», são cada vez mais os jovens a trabalhar em Portugal ou

no estrangeiro, porque, por um lado, houve uma «disseminação do conhecimento científico nos últimos anos» e também um «aumento de bolsas de doutoramento». E, por outro, as áreas clássicas profissionais tradicionalmente associadas aos farmacêuticos estão saturadas, e a investigação pode representar uma «fuga à farmácia comunitária e hospitalar».

GRUPO MULTIDISCIPLINAR

No seu grupo, trabalham 22 investigadores, dos quais 13 doutorandos, quatro pós-doutorados e quatro mestrandos. Na maioria, são do sexo feminino (três homens apenas) e têm formação base em Ciências Farmacêuticas. Mas o grupo é multidisciplinar, acolhendo também bioquímicos e engenheiros biomédicos. Há ainda, neste



momento, três alunos estrangeiros que aqui conduzem parte do seu projeto de investigação. De resto, todos os membros do grupo fazem uma passagem pelo estrangeiro, durante o projeto de doutoramento, para conhecerem outras mentalidades científicas.

O dia-a-dia de um investigador é tudo menos rotineiro. «Posso entrar às oito da manhã e sair às oito da noite. Posso responder a emails às três da manhã, a colaboradores que estão nos Estados Unidos ou na Ásia». Bruno Sarmento reúne semanalmente com os alunos, escreve e revê artigos científicos (é editor do *European Journal of Pharmaceutical Sciences* e integra o corpo editorial do *Journal of Controlled Release* e do *Expert Opinion in Drug Delivery*), viaja para congressos e reuniões de trabalho (sai do

A ORDEM DEVE PROMOVER VISIBILIDADE

A OF não sabe quantos profissionais se dedicam atualmente à investigação. O registo não é obrigatório nem o exercício de funções depende dele. Bruno Sarmento defende, contudo, que a Ordem podia assumir um papel mais ativo, eventualmente criando um «grupo de trabalho que pudesse fazer algum lobby, até dentro das instituições financiadoras». E cita o exemplo de congéneres: «Várias indústrias internacionais financiam projetos de investigação conduzidos por médicos, os quais são patrocinados pela Ordem dos Médicos. No nosso caso, não há nenhum programa apoiado por indústrias que seja acarinhado pela Ordem.» Se os investigadores são um parente pobre? Não, responde, são um «parente desconhecido». Jorge Gonçalves, por seu lado, diz que os investigadores também deveriam ver a Ordem como um «ator que pode facilitar a criação de redes com outros farmacêuticos e profissionais de saúde, que facilitem a aplicação do conhecimento e deem visibilidade à investigação». Isso, sublinha, é «possível» e até já há o caso de uma farmácia de oficina do Cacém a criar uma unidade de investigação para facilitar essas parcerias. À Ordem caberá encontrar formas de «dar ainda mais visibilidade à investigação farmacêutica».



Bruno Sarmento do Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Porto



país mais de 20 vezes por ano)...» Enquanto circulamos pelos corredores do edifício, o investigador, de 40 anos, vai lamentando o facto de praticamente já não fazer trabalho laboratorial, precisamente por falta de tempo.

Saímos do seu laboratório (ao todo, são 42 distribuídos pelo 1.º e 2.º pisos) e descemos ao rés-do-chão para visitar as unidades onde se concentram todos os equipamentos, que estão ao dispor dos 67 grupos de investigação, mediante reserva prévia e pagamento (o i3S suporta os custos logísticos relacionados com a infraestrutura e manutenção dos equipamentos, mas cada grupo tem autonomia financeira). Aparelhos que custam milhares ou milhões de euros, distribuídos por várias salas: diversos cromatógrafos, citómetros de fluxo, microscópios confocais, um microscópio eletrónico de transmissão (este muito usado pelos seus investigadores, porque permite caracterizar nanopartículas e seções de tecidos). Seguimos para a ala da histologia, que é das unidades com maior rotatividade. E, por fim, entramos na sala de cultura celular, onde se encontram as incubadoras e câmaras de fluxo laminar. «Vimos cá diariamente para estudar a interação das nanopartículas com as células», anota Bruno Sarmento.

«BOLSAS E CONTRATOS TEMPORÁRIOS NÃO DÃO ESTABILIDADE»

De volta ao laboratório, encontramos José das Neves, um dos pós-doutorados, responsável pela linha de investigação em microbicidas. O seu trabalho assenta no desenvolvimento de produtos para administração vaginal e retal que permitem a prevenção do VIH. Um exemplo são os filmes contraceptivos que incluem nanopartículas capazes de inativar o vírus. «Este produto terá grande aplicabilidade na África subsariana», diz o investigador, doutorado na área da prevenção e transmissão sexual da doença. Outro produto bem-sucedido, e também em fase final de apro-

vação, é o anel vaginal - que durante um mês liberta fármacos, de forma faseada.

Aos 44 anos, José das Neves diz que, mais do que um emprego, esta é uma «paixão»: «Dá-me gozo o desafio constante e a falta de rotina». O único senão é a precariedade inerente à carreira de investigação. A sua bolsa de pós-doutoramento, atribuída pela Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT), está a terminar. Seguir-se-á um contrato, de seis anos, que lhe permitirá continuar no i3S como investigador júnior. «Isto de bolsas e contratos temporários não dá estabilidade a ninguém», lamenta. Ainda assim, o investigador reconhece que não podia trabalhar num sítio melhor: «Comparando com o espectro nacional, não há instituição melhor do que o i3S para fazer boa ciência. Aqui, há investigadores de topo a fazer investigação de topo. E, neste momento, o nosso grupo é reconhecido em todo o mundo como líder na área da nanomedicina.» Recorde-se que, este ano, Bruno Sarmento foi nomeado presidente do grupo focal de nanomedicina da Controlled Release Society, a maior associação mundial dedicada à libertação controlada de fármacos.

O grupo tem, de facto, um elevado índice de publicações científicas (este ano, já ultrapassaram os 50 artigos), mas esse não é o único objetivo. «Queremos desenvolver um produto farmacêutico, validar a sua utilização em modelos de prova de conceito, salvaguardar o conhecimento através de patente e posteriormente convencer uma indústria farmacêutica de que o nosso produto tem valor para se avançar numa aplicação clínica», esclarece Bruno Sarmento, sublinhando que a colaboração com a indústria farmacêutica é «de extrema importância», pois permite «acelerar o processo de translação».

«OS INVESTIGADORES FAZEM MILAGRES»

Translação é, aliás, a palavra de ordem. «O nosso foco é resolver um problema, e não criar um produto e depois adaptá-lo a um problema», realça o especialista em nanotecnologia farmacêutica, exemplificando: «Temos projetos de colaboração com duas empresas internacionais, que nos subcontratam no sentido de desenvolvermos alguma tecnologia. Em vez de fazermos investigação fundamental e de vendermos o que



José das Neves, investigador do i3S



O grupo do i3S é multidisciplinar: há farmacêuticos...



mas também bioquímicos e engenheiros biomédicos

e Inovação da Universidade do Porto, entre 2006 e 2014. Ainda assim, reconhece, «para os recursos que têm, os investigadores fazem milagres».

É PRECISO FINANCIAMENTO COMPETITIVO

Bruno Sarmento admite que «falta talvez maior dedicação do Orçamento do Estado a projetos de investigação»: «Se tivéssemos mais dinheiro para comprar mais e melhores reagentes e para contratar mais pessoas de forma menos precária, a motivação seria maior e os frutos do trabalho também». O financiamento do seu grupo provém de bolsas individuais, concedidas pela FCT, que garantem o salário dos investigadores. Já os custos com reagentes, análises e ensaios são suportados por verbas oriundas da candidatura a projetos, nacionais (FCT) e internacionais, fundos da UE e também financiamento direto de indústrias e fundações privadas. Contas feitas, o orçamento anual do grupo ronda 300 mil euros, estima Bruno Sarmento, lembrando que isso é o que gasta, por mês, um grupo de média dimensão nos EUA.

Cecília Rodrigues, que coordena o Instituto de Investigação do Medicamento (iMed), na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, também conhece bem esta realidade. «Se queremos ser inovadores e estar na crista da onda, precisamos de financiamento que nos permita mantermo-nos competitivos. E cada vez é mais difícil obtê-lo, pela irregularidade e imprevisibilidade do financiamento público, pela competição por fundos europeus e pelo baixo investimento privado em investigação». Em média, por ano, este instituto recebe quatro milhões de euros (este ano, já atingiu 6,5 milhões). Mais de 70% do orçamento provém da FCT, via financiamento base anual, bolsas individuais e financiamento de projetos. O restante é garantido por fundos internacionais e empresas e fundações privadas. Contatada pela ROF, a FCT não esclareceu quantas bolsas de doutoramento atribuiu, na última

descobrimos, são as indústrias que nos abordam com um problema.»

Jorge Gonçalves, professor catedrático da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, concorda em absoluto com este modelo: «Trata-se de criar um novo modo de transferir conhecimento para o contexto real. E pode até implicar novos modos de financiamento da inovação. Por exemplo, em vez de as empresas receberem financiamento direto, poderiam receber um crédito de horas de utilização de equipamentos especializados que podem estar disponíveis nos centros de investigação ou nos centros tecnológicos. Ou mesmo criar-se centros que reúnem equipamentos de ponta, específicos para setores estratégicos da sociedade, seguindo o exemplo aplicado no Reino Unido, com os catapult centres.»

Alternativas que ganham ainda mais relevância perante as atuais condições de financiamento. «O financiamento público para investigação e desenvolvimento é de cerca de 1% do PIB, enquanto o recomendável é 2%, sendo que os países que mais apostam em investigação têm orçamentos superiores a 3%», sublinha Jorge Gonçalves, que foi vice-reitor para a Investigação, Desenvolvimento



«DEVEMOS DESENVOLVER INVESTIGAÇÃO INOVADORA, FUNDAMENTAL E, TANTO QUANTO POSSÍVEL, APLICÁ-LA, COLABORANDO COM A INDÚSTRIA E OS HOSPITAIS. ISSO É A CHAVE DO SUCESSO PARA TODOS OS INTERVENIENTES», DIZ CECÍLIA RODRIGUES

Cecília Rodrigues, coordenadora do iMed



O Instituto tem 14 grupos, cada qual com o seu laboratório

JOÃO CONNIOT: «OS PORTUGUESES SÃO MUITO RESILIENTES E TÊM UMA ENORME CAPACIDADE DE ADAPTAÇÃO, E ISSO DIFERENCIA-NOS. EM LONDRES, SE FALTAR UM REAGENTE, A INVESTIGAÇÃO PARA; NÓS NÃO: ENCONTRAMOS ALTERNATIVAS, VAMOS FAZENDO OUTRAS COISAS»

década, a alunos de Ciências Farmacêuticas, nem quantos projetos na área do Medicamento financiou, neste período.

«EVOLUÇÃO EXPONENCIAL» NAS ÚLTIMAS DÉCADAS

Apesar de tudo, a professora catedrática da Faculdade de Farmácia diz que, nas últimas décadas, houve uma «evolução exponencial» no setor: «Quando iniciei o meu doutoramento, em 1992, era difícil fazer investigação em Portugal, nomeadamente nas áreas farmacêuticas e biomédicas, porque não havia infraestruturas, financiamento nem uma comunidade científica tão vibrante como atualmente. Optar pelo estrangeiro era das poucas opções que tinha se quisesse seguir uma carreira académica e de investigação». Cecília Rodrigues doutorou-se nos EUA, lá fez o pós-doutoramento e, entretanto, voltou àquela faculdade, onde dá aulas desde 1999, conciliando o ensino com a investigação. Hoje, garante, «já é possível, com altos e baixos, com períodos de financiamento mais e menos vantajosos, fazer uma investigação de muita qualidade no nosso País».

O iMed é disso exemplo. Com uma equipa de cerca de 250 investigadores - dos quais 100 são doutorandos e 150 doutorados (30 bolsistas pós-doutoramento e 120 docentes ou investigadores, contratados pela FF) -, este instituto tem desenvolvido investigação translacional em doenças associadas à idade e envelhecimento, em particular cancro, doenças metabólicas, infeção e doenças neurodegenerativas, cobrindo as quatro fases: descoberta, design, desenvolvimento e utilização do medicamento. «O que nos diferencia

é a capacidade de integrar conhecimentos das várias áreas de descoberta e desenvolvimento do medicamento. Temos uma formação que vai desde a biologia à química e tecnologia», nota Cecília Rodrigues.

EXEMPLOS DE OPEN INNOVATION

E aponta dois projetos que ilustram aquilo a que chama open innovation (outra forma de dizer translação). Por um lado, um projeto relacionado com oncologia de precisão, financiado por fundos estruturais europeus (COMPETE2020). O iMed integra este consórcio, que recebeu 2,5 milhões de euros, e cujo objetivo é desenvolver moléculas que tenham como alvo células tumorais estaminais, particularmente resistentes ao tratamento e difíceis de matar. «Com estratégias de design químico e conjugação com anticorpos, pretendemos fazer uma entrega específica a essas células», explica a investigadora, que acredita que daqui nascerá uma «estratégia terapêutica aplicável a vários tumores». Este projeto, que vai a caminho do 3.º ano de execução, já deu origem a várias patentes. Entre 2013 e 2017, o iMed submeteu cerca de 30 pedidos de patentes - algumas das quais já aprovadas e licenciadas.

O outro projeto em que o instituto está envolvido contou com um financiamento de 34 milhões de euros (verba assegurada, em 50%, por fundos da UE e a outra metade pela Innovative Medicines Initiative), arrancou no ano passado e tem por objetivo desenvolver novos biomarcadores para a doença do fígado gordo não alcoólico, a «doença do nosso século», frisa Cecília Rodrigues, sublinhando que 30% da população mundial é

atingida pela mesma, devido sobretudo ao estilo de vida corrente (má alimentação e falta de exercício físico). «Atualmente, a única forma de diagnosticar é através de uma biópsia hepática, muito invasiva. Ora, o que pretendemos é, através de uma colheita de sangue, identificar biomarcadores capazes de prever se aquele indivíduo desenvolverá ou não a doença», que pode evoluir para a esteatohepatite e chegar ao carcinoma hepatocelular. Este projeto arrancou no ano passado.

«Devemos desenvolver investigação inovadora, fundamental e, tanto quanto possível, aplicá-la, colaborando com a indústria e os hospitais. Isso é a chave do sucesso para todos os intervenientes», realça a investigadora, guiando a ROF numa visita ao iMed. Estamos no centro de patogénese molecular, um edifício onde se concentram laboratórios de grupos de investigação dedicados à biologia e à fase de descoberta. Entre eles, o de Cecília Rodrigues (cada um dos 14 grupos tem o seu). Conhecemos ainda o laboratório de cultura celular, onde há pouco tempo decorreu uma tarefa importante: «Fizemos um screening de 250 mil compostos de moléculas (da empresa AstraZeneca). Desenvolvemos um ensaio para testar essa biblioteca e, dos 250 mil, chegámos a dez compostos muito promissores, que agora estamos a testar em modelos animais», adianta a coordenadora do iMed.

«OS CIENTISTAS PORTUGUESES DEVERIAM SER MAIS CRÍTICOS»

João Conniot faz parte do corpo de investigadores do iMed, a maioria farmacêuticos. Concluiu



O iMed conta com uma equipa de 250 cientistas

este ano o doutoramento e aqui permanece, agora com uma bolsa de pós-doutoramento. Aprendeu e continua a aprender muito. Está num grupo que investiga o cancro, e a sua tese foi sobre nanopartículas para imunomodulação. Durante o projeto de investigação, passou por laboratórios de Londres e Israel, o que lhe serviu para, entre outras coisas, perceber o seguinte: «Os portugueses são muito resilientes e têm uma enorme capacidade de adaptação, e isso diferencia-nos. Por exemplo, em Londres, a investigação para se faltar um reagente; nós não: encontramos alternativas, vamos fazendo outras coisas.» Já com os israelitas, os investigadores portugueses aprenderiam a «questionar», diz o jovem farmacêutico. «Devíamos ser mais críticos. Mesmo no seio do iMed, há um certo receio de questionar. É algo cultural.»

Aos 29 anos, assim que terminar esta última bolsa, João Conniot vê-se inserido numa indústria farmacêutica, em «lugares de estratégia e gestão». Ou então, emigrará. «A carreira de investigador é muito precária. Vivemos na esperança de que a FCT renove a bolsa de três em três anos, ou de que um dia abra uma vaga de docente ou investigador na Faculdade», lamenta. E, por causa disto, muitos «acabam por desistir» desta carreira.

«O pior que nos pode acontecer é que o país e a sociedade olhem para nós como um fardo, uma despesa. Se nos outros países isso não acontece e funcionamos como promotores do desenvolvimento, a falha só pode residir no modo como nos estamos a relacionar», observa Jorge Gonçalves, que também preside à Comissão Científica do Congresso das Farmácias. «Como dialogar com quem lida diariamente com os doentes quando a sua prioridade é garantir que as listas de espera não aumentam e, não, encontrar as soluções que possam evitar as listas de espera no futuro? O sistema científico e tecnológico tem



João Conniot, investigador do iMed

competências para responder a este problema, mas vejo uma dificuldade enorme em pôr os interlocutores a falar e a formalizar corretamente o problema. A “culpa” não é de ninguém. Todos têm boa vontade. Não têm é tempo».

A Agência de Investigação Clínica e Inovação Biomédica que se está a tentar operacionalizar «pode ser um excelente instrumento» para este fim, diz o professor catedrático da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. «Haja recursos para a rentabilizar.» Por outro lado, adianta, há um grupo (na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e no I3S) que está, neste momento, a dinamizar uma iniciativa de translação de conhecimento para a clínica. Trata-se de «reunir evidência científica pré-clínica e clínica que pode explicar a eficácia de fármacos bem conhecidos para indicações “órfãs” e complementá-la com alguma investigação, de modo a oferecer alternativas mais económicas e rápidas para problemas de saúde graves». Há «equipas médicas disponíveis e com vontade, e o processo vai avançando, mas a passo de caracol», diz Jorge Gonçalves, lamentando:

«Ninguém parece ter vocação para financiar esta investigação. A FCT entende que se está a explorar o conhecimento existente e que, por isso, competirá às empresas financiá-la; as empresas preferem apostar em “novidades” terapêuticas, em que têm mais espaço para fixar preços e retirar mais-valias do que teriam se apostassem num fármaco já conhecido e com um histórico de preço; e o financiamento via SNS não existe.»

O FUTURO PASSA PELA BIOTECNOLOGIA E ONCOLOGIA DE PRECISÃO

E, no futuro, que terapias se afirmarão? «O grande desafio é tornar os medicamentos mais eficazes, com um custo mais baixo e menos efeitos secundários. Cada vez mais haverá terapias e fármacos de origem biotecnológica, que ajudem a atingir esse fim», prevê Bruno Sarmento, investigador do i3S. Cecília Rodrigues, coordenadora do iMed, complementa: «A oncologia de precisão é essencial. O futuro passará pela medicina personalizada e pela análise de dados. Analistas de big data (matemáticos e engenheiros) virão cada vez mais para a área da saúde, porque precisamos da sua capacidade analítica. É a biologia computacional e também a inteligência artificial.»

Jorge Gonçalves é, contudo, mais prudente. «As novas terapias são, sem dúvida, fascinantes. Deslumbramo-nos frequentemente com o que poderemos fazer com a produção de órgãos in vitro, a edição de ADN, a terapia celular, etc. Porém, não podemos abandonar ou desprezar o conhecimento passado como se fosse uma tecnologia obsoleta. Não podemos desvalorizar o impacto que uma pequena e discreta descoberta (embora não merecedora de publicação na Nature) pode ter na melhoria da eficácia e segurança dos medicamentos usados hoje por milhões de pessoas.»