

vax



Boletim Sobre a Pesquisa de Vacinas Contra a Aids

[EM FOCO]

Não tem certeza? Pergunte a todos

A técnica de *crowdsourcing* está se tornando uma ferramenta cada vez mais comum para solucionar grandes e pequenos desafios científicos. E está sendo testada até mesmo na pesquisa de vacinas contra a Aids *Por Kristen Jill Kresge*

CIÊNCIA TEM TUDO A VER COM DESCOBERTA. E novas descobertas podem ser feitas de muitas maneiras diferentes. Na pesquisa biomédica, diversas empresas e organizações estão atualmente explorando técnicas diferentes para incentivar novas descobertas ou estimular a inovação, e algumas delas recorrem à sabedoria coletiva.

O *crowdsourcing* é uma dessas técnicas. Esse princípio, desenvolvido por Jeff Howe, editor colaborador da Wired, uma revista sobre tecnologia de grande popularidade, descreve um fenômeno pelo qual um grupo indefinido e geralmente grande de pessoas ou uma multidão assume tarefas em resposta a um chamado geral. O chamado geral é frequentemente emitido pela Internet. Essa técnica é usada para solucionar todos os tipos de tarefas simples, como a digitalização de livros e periódicos publicados antes da Internet, até problemas científicos mais complexos. Agora, o *crowdsourcing* também está sendo usado para abordar alguns dos desafios enfrentados pelos pesquisadores de vacinas contra a Aids.

Alcançando a multidão

Existem diversas maneiras de fazer com que o público se envolva na solução de desafios científicos. Uma delas é pelo uso de jogos online. No ano passado, pesquisadores da Universidade de Washington desenvolveram o jogo online Foldit, cujo objetivo é localizar a estrutura de energia mais baixa possível para proteínas diferentes. Os jogadores do Foldit usam o

mouse do computador para mover as partes das proteínas, que são exibidas na tela. Eles ganham pontos ao colocar a proteína em uma conformação mais próxima de seu estado de energia mais baixa.

Recentemente, o Foldit anunciou um novo componente do jogo que permite que os jogadores manipulem a proteína do Envelope (Env) do HIV, que cobre a parte externa do vírus, para expor as áreas da proteína que poderiam ser vulneráveis aos anticorpos neutralizadores (proteínas em Y que se vinculam aos vírus e os desativam).

Originalmente, uma equipe liderada por David Baker, professor de bioquímica da Universidade de Washington, desenvolveu um programa chamado rosetta@home. Esse programa, cujo download podia ser feito por qualquer pessoa, usou o tempo de inatividade de diversos computadores para selecionar as estruturas da proteína. A seguir, os resultados dos cálculos eram exibidos como protetor de tela. O Foldit foi criado porque os usuários do rosetta@home queriam participar, e não apenas serem expectadores, explica Baker. “Eles achavam que poderiam fazer melhor”, acrescenta ele. E parece que podem mesmo. As pessoas conseguem identificar opções específicas a serem experimentadas de uma maneira mais eficiente que os computadores, afirma Zoran Popović, cientista de computação da Universidade de Washington, que desenvolveu o Foldit com Baker e outros. “Elas conseguem encontrar soluções que os computadores não conse-

guiram encontrar”, diz Popović.

Novas empresas também surgiram para facilitar o *crowdsourcing* em desafios científicos ou de engenharia. A InnoCentive e a Nine-Sigma são duas dessas empresas. Elas oferecem sites nos quais, pelo pagamento de uma tarifa, organizações (chamadas de “organizações buscadoras”) podem divulgar os desafios específicos que desejam solucionar. Qualquer pessoa pode ver o desafio ou solicitar que este lhe seja enviado por e-mail e, então, propor uma solução. A organização buscadora pode, então, analisar as soluções enviadas e determinar se alguma delas satisfaz seus requisitos.

Na InnoCentive, alguns desafios somente exigem uma proposta por escrito de ideias de como solucionar o problema, ao passo que outros pedem prova adicional de que a solução realmente funciona, como dados originais de experimentos ou mesmo uma amostra

TAMBÉM NESTA EDIÇÃO

NOTÍCIAS MUNDIAIS

- ▶ AVAC divulga relatório sobre o quebra-cabeça da prevenção contra o HIV
- ▶ Novo Instituto da África do Sul lida com HIV e TB

BÁSICAS

- ▶ Entendendo a coleta de dados em pesquisas médicas

física. A seguir, a organização buscadora paga um prêmio em dinheiro à pessoa que oferecer a melhor solução.

A NineSigma foi fundada em 2000 por Mehran Mehregany, professor de engenharia elétrica e ciência da computação da Universidade Case Western Reserve. Mehregany conta que fundou a empresa quando percebeu que o complexo sistema que o governo usa para divulgar chamados gerais a pesquisadores acadêmicos não estava disponível para a indústria. “A indústria não conta com uma infraestrutura sistemática semelhante para divulgar suas necessidades em termos de ciência e tecnologia”, afirma ele.

As soluções para os desafios divulgados pela InnoCentive ou pela NineSigma podem vir de qualquer pessoa, de qualquer lugar, e, muitas vezes, é isso que acontece. O índice de sucesso para os desafios publicados nesses sites é surpre-

endentemente alto. A InnoCentive diz que cerca de um terço de seus desafios são solucionados. Karim Lakhani, professor assistente da unidade de gestão de tecnologia e operações da Harvard Business School, diz que é difícil saber como isso se compara ao índice de sucesso interno das empresas, uma vez que a maioria delas não faz um acompanhamento nem compartilham seus resultados com o público. No entanto, ele diz que os responsáveis por pesquisa e desenvolvimento de diversas organizações parecem “bastante surpresos” com o alto índice de sucesso da InnoCentive, especialmente considerando que os desafios publicados no site da InnoCentive provavelmente estão lá porque as empresas não foram capazes de solucioná-los internamente.

Ed Melcarek, um engenheiro e cientista canadense de 60 anos, diz que, desde 2003, já ganhou mais de US\$115.000 com a solução de sete desafios divulgados pela InnoCentive. A InnoCentive o declarou como o solucionador de desafios mais bem-sucedido de 2007.

Em média, demora duas semanas, ou 80 horas, para os solucionadores pensarem em uma solução para um desafio da InnoCentive, de acordo com um estudo de 166 desafios solucionados por meio do site da empresa, entre 2001 e 2004. O estudo também descobriu que quanto mais distante era o background do solucionador da área à qual o desafio pertencia, mais provavelmente o problema era resolvido, explica Lakhani, que ajudou a conduzir o estudo. “Na nossa análise, os solucionadores disseram que o problema que tentaram resolver ficava normalmente fora do seu próprio campo de conhecimento técnico”, conta ele.

Por exemplo, John Davis solucionou um desafio para ajudar na recuperação de derramamento de óleo. O desafio do Instituto de Recuperação de Derramamento de Óleo, uma organização sem fins lucrativos, era encontrar uma maneira de liquidificar o lodo de óleo/água acumulado em barcaças das águas árticas no caso de um derramamento de óleo, para que pudesse ser retirado por meio de bomba das barcaças e transportado até tanques de armazenamento maiores em terra. Davis diz que lembrava que os trabalhadores da construção usavam um dispositivo vibrador para evitar que o concreto se solidificasse nos locais das construções. Ele pensou que a mesma técnica poderia funcionar

com o lodo de óleo/água. Depois de um dia de trabalho e uma ligação para a empresa perguntando se poderiam modificar o dispositivo para esta finalidade, ele publicou a solução. Alguns meses depois, Davis recebeu US\$20.000.

A InnoCentive, muito frequentemente, tem empresas como clientes, mas também tentar atrair organizações sem fins lucrativos, diz Dwayne Spradlin, presidente e CEO da InnoCentive. “Tentamos tornar a InnoCentive bastante atraente para as organizações sem fins lucrativos, pois achamos que elas não têm acesso aos mesmos canais de inovação que as iniciativas comerciais têm”, explica Spradlin.

De 2006 a 2008, a Fundação Rockefeller colaborou com a InnoCentive com a finalidade de incentivar a participação de organizações sem fins lucrativos. A fundação pagaria a tarifa necessária para publicar um desafio, bem como metade do valor do prêmio, em nome da organização sem fins lucrativos, de acordo com Amanda Sevareid, pesquisadora da Fundação Rockefeller. Depois que um problema fosse resolvido, a fundação pagaria o resto do valor do prêmio, se houvesse prova de que a solução havia sido implementada com êxito. Até agora, seis organizações sem fins lucrativos já participaram do programa, e a maioria dos seus desafios foi solucionada. No final de 2008, a TB Alliance anunciou dois prêmios de US\$20.000 cada pelo aprimoramento da síntese de um possível medicamento para combate da tuberculose.

Em 2008, a IAVI publicou um desafio no site da InnoCentive por meio do programa da Fundação Rockefeller. O desafio era criar uma versão estável da Env do HIV. No seu estado natural, a proteína Env é instável e é facilmente rompida ao entrar no organismo, segundo Kalpana Gupta, diretor de novas alianças e iniciativas da IAVI, que participou do desenvolvimento do desafio. Por isso, tem sido difícil ativar respostas de anticorpos contra essa proteína. Ter uma forma estável da Env do HIV — o principal alvo para anticorpos neutralizantes — com a qual pesquisadores poderiam experimentar no laboratório, ajudaria no desenvolvimento de vacinas contra a Aids. ■

Este artigo foi adaptado de um artigo redigido por Andreas von Bubnoff publicado na edição de maio-junho de 2009 do IAVI Report.

vax

GERENTE EDITORIAL

Kristen Jill Kresge

REDATOR DE CIÊNCIA SÊNIOR

Andreas von Bubnoff, PhD

REDATORA DE CIÊNCIA

Regina McEnery

GERENTE DE PRODUÇÃO

Nicole Sender

ASSINATURAS GRATUITAS:

Para obter uma assinatura gratuita do VAX por e-mail, ou para alterar as informações de sua assinatura, visite o site www.iavireport.org e clique no link Assinar (Subscribe).

Se quiser receber várias cópias impressas do VAX para distribuição e/ou uso em seus programas, envie seu pedido usando o mesmo link de assinatura.

O VAX é um boletim mensal do IAVI Report, um periódico sobre a pesquisa de vacinas contra a Aids publicado pela Iniciativa Internacional de Vacinas contra a Aids (IAVI). O boletim está atualmente disponível nos idiomas inglês, francês, espanhol e português na forma de um arquivo PDF, que pode ser baixado pela Internet ou recebido por meio de um boletim eletrônico.

A IAVI é uma organização global sem fins lucrativos que trabalha para acelerar a busca por uma vacina para a prevenção da infecção por HIV e da Aids. Fundada em 1996 e atuando em 24 países, a IAVI e a sua rede de parceiros pesquisam e desenvolvem vacinas candidatas. A IAVI também luta para que a descoberta de uma vacina seja uma prioridade global e trabalha para garantir que uma futura vacina seja acessível a todos que dela necessitem. Para obter mais informações, acesse www.iavi.org.



Copyright 2009.

Tentamos tornar a InnoCentive bastante atraente para as organizações sem fins lucrativos, pois achamos que elas não têm acesso aos mesmos canais de inovação que as iniciativas comerciais têm.

— Dwayne Spradlin

AVAC divulga relatório sobre o quebra-cabeça da prevenção contra o HIV

NO SEU 13º RELATÓRIO ANUAL, “Solucionando o quebra-cabeça da prevenção contra o HIV,” a Coalizão de Ativistas por uma Vacina contra a Aids (AVAC) diz que há um “foco ativo em descoberta, inovação e ciência básica” no campo das vacinas contra a Aids, mas observou que o sucesso na prevenção contra o HIV provavelmente dependerá de uma combinação de técnicas e estratégias.

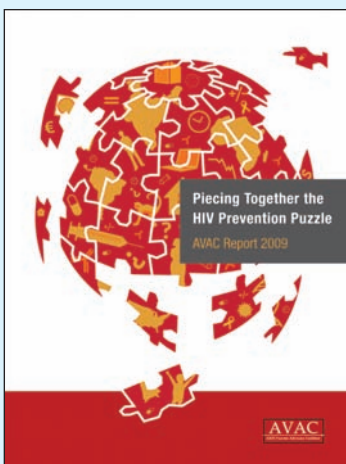
Apresentando a prevenção do HIV como um quebra-cabeça com peças vitais ainda faltando, a AVAC lista oito recomendações no seu relatório. As recomendações incluem o desenvolvimento de melhores ferramentas de comunicação para explicar futuras pesquisas de vacinas ao público leigo, bem como para comunicar o resultado da pesquisa de Fase III, que testa um produto em regime de imunização primária seguida de reforço, que em breve será concluído na Tailândia. Outro enfoque do relatório é o papel da Global HIV Vaccine Enterprise (Empreendimento Global por uma Vacina contra o HIV), uma aliança internacional de pesquisadores, financiadores e ativistas comprometidos em acelerar o desenvolvimento de uma vacina contra a Aids. Com base em entrevistas com diversos indivíduos atuantes neste campo, a AVAC concluiu que o “valor agregado” da Enterprise “ainda não é completamente convincente”. O Relatório da AVAC recomenda que a Enterprise demonstre uma maior liderança, particularmente pela publicação de um plano científico atualizado em 2010.

A AVAC também destacou os avanços neste campo: o

aumento das iniciativas direcionadas para atrair jovens investigadores à pesquisa de prevenção do HIV foi uma área de notável progresso. Em função dos resultados iniciais do estudo STEP já terem quase dois anos, a AVAC observou que o fracasso da vacina candidata da Merck ajudou a impulsionar novas e empolgantes direções no campo da pesquisa.

A AVAC, que foi formada em 1995, usa a conscientização do público e a análise de políticas para promover o desenvolvimento de uma vacina contra a Aids. A organização também assumiu um papel central na promoção da pesquisa com outras estratégias de prevenção do HIV, principalmente a profilaxia de pré-exposição (PrEP); o fornecimento de drogas antiretrovirais a indivíduos não infectados a fim de evitar a infecção pelo HIV. O relatório, produzido pela equipe da AVAC, incentivou o campo de prevenção do HIV a preparar-se para a possível eficácia das estratégias de prevenção, como PrEP, e disse que os governos dos países mais afetados pelo HIV precisam “adicionar mais fatores específicos” no que diz respeito a finanças, infraestrutura e outras implicações relacionadas ao possível uso dessa modalidade de prevenção no futuro.

A AVAC dedicou seu relatório aos ativistas do campo da Aids, Martin Delaney, que ajudou a fundar a organização de serviços para Aids sediada em São Francisco, Project Inform, e Lynde Francis, uma das primeiras pessoas infectadas pelo HIV a divulgar sua situação no Zimbábue e fundadora do Centre for AIDS Services, localizado nesse país. Ambos morreram este ano.



Para acessar uma cópia do relatório da AVAC, visite www.avac.org

Novo Instituto da África do Sul lida com HIV e TB

A UNIVERSIDADE DE KWAZULU-NATAL (UKZN) na África do Sul, localizada na província que apresenta o mais alto índice de prevalência de Aids do mundo, fez uma parceria com o Instituto Médico Howard Hughes (HHMI), no estado de Maryland, nos EUA, para desenvolver um centro de pesquisa concentrado em tuberculose (TB) e HIV. A coexistência das infecções por HIV e TB muitas vezes traz graves consequências: A tuberculose é a principal responsável pela morte de indivíduos com HIV/Aids, de acordo com o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids (UNAIDS).

O Instituto de Pesquisa em Tuberculose e HIV de KwaZulu-Natal (K-RITH) receberá US\$60 milhões, ao longo de 10 anos, do HHMI, US\$20 milhões para estabelecer o K-RITH e US\$4 milhões por ano no decorrer de 10 anos para apoiar projetos de pesquisa. O UKZN está dedicando cerca de US\$11 milhões a custos relacionados à infraestrutura. O novo instituto ficará localizado na Escola de Medicina Nelson Mandela, em Durban. O K-RITH também contará com a participação do Instituto de Pes-

quisa Médica Doris Duke, que abriga diversos grupos de pesquisa no campo da Aids, incluindo o Programa de Patogênese Humana liderado por Bruce Walker, investigador do HHMI, e do Centro para o Programa de Pesquisa em Aids da África do Sul, liderado por Salim Abdool Karim.

Inicialmente, o K-RITH se concentrará em quatro áreas de pesquisa: desenvolvimento de testes de diagnóstico mais rápidos e eficazes para TB; caracterização de cepas de TB resistentes à droga; análise de respostas imunológicas à TB, particularmente aquelas vistas em pessoas também infectadas pelo HIV; e estudo de infecções recorrentes de TB em indivíduos infectados pelo HIV. Além disso, o K-RITH estará envolvido em testes de vacinas candidatas, tanto para TB quanto para HIV, e os pesquisadores esperam que o novo instituto se torne um atrativo para jovens cientistas africanos que desejam realizar seu trabalho de laboratório em seu próprio país, mas que são impedidos pela falta de instalações e financiamento para pesquisa.

Entendendo a coleta de dados em pesquisas médicas

Quais são os métodos usados para assegurar que os dados das pesquisas de vacinas contra a Aids sejam de alta qualidade? *Por Regina McEneyr*

AS PESQUISAS MÉDICAS DE VACINAS CONTRA A AIDS dependem de diversos fatores para serem bem-sucedidas. As candidatas sendo testadas devem, primeiro, passar por uma intensa avaliação pré-clínica — inicialmente no laboratório e, mais tarde, em modelos animais — para que pesquisadores e reguladores, que aprovam os estudos clínicos, possam obter informações essenciais sobre se as vacinas candidatas são seguras e se demonstram eficácia em animais. Isso pode ajudar a prever sua eficácia em seres humanos (ver VAX de outubro de 2006, *Básicas, Entendendo o desenvolvimento pré-clínico de vacinas contra a Aids*).

As pesquisas de vacina contra a Aids também precisam seguir as diretrizes de Boas Práticas Clínicas (GCP), que são o padrão internacional de qualidade para condução de pesquisas médicas. Comitês de avaliação ética e normativa dos países e instituições envolvidos com a pesquisa médica devem aprovar a pesquisa antes que esta possa ser iniciada, além de oferecer diretrizes para a equipe envolvida na pesquisa (ver VAX, junho de 2005, *Básicas, Entendendo o consentimento livre e esclarecido*).

Além disso, comitês externos, conhecidos como Comitê de Monitoramento de Dados e Segurança (DSMBs) ou Comitê de Análise de Segurança (SRBs) monitoram o andamento da pesquisa (ver VAX, junho de 2007, *Básicas, Entendendo os Conselhos de Monitoramento de Dados e Segurança*). O DSMB ou SRB para uma pesquisa médica avalia os dados com respeito à segurança e à eficácia produzidas pela pesquisa, enquanto esta está em andamento.

Coletar dados de qualidade é essencial para a missão e o propósito de uma pesquisa médica. Sem métodos consistentes e não ambíguos de coleta de dados, os pesquisadores correm o risco de conduzir uma pesquisa incapaz de chegar a conclusões sólidas sobre efeitos colaterais, eventos adversos ou mesmo se a vacina candidata é eficaz ou não. Portanto, os centros de pesquisas médicas constantemente se empenham em assegurar que o processo de coleta de dados seja o mais preciso possível. Além disso, como muitas pesquisas médicas são conduzidas simultaneamente em diversos

centros, muitas vezes em diferentes países e regiões, é necessário que todos os dados sejam registrados de modo compatível para que possam ser comparados.

Entrada de dados

Coletar dados de alta qualidade começa com o treinamento da equipe em coleta e registro adequados de informações, tanto manual quanto eletronicamente. Geralmente, os enfermeiros, médicos e aconselhadores que trabalham em uma pesquisa médica coletam os dados de voluntários. Durante o processo de triagem para uma pesquisa, os enfermeiros conduzem exames físicos, testes de HIV e outros critérios médicos para estabelecer uma linha de base do estado geral de saúde de potenciais voluntários antes que sejam inscritos na pesquisa. A seguir, ao longo do curso da pesquisa, enfermeiros, médicos e aconselhadores coletam dados adicionais de todos os voluntários, como medição dos sinais vitais — geralmente, temperatura, pressão sanguínea, pulso e respiração.

Depois que os voluntários da pesquisa são vacinados com a vacina candidata ou com placebo, enfermeiros ou médicos também os examinam para ver se apresentam possíveis eventos adversos, incluindo febre, erupção cutânea ou dores de cabeça. Testes periódicos para HIV também são realizados e todos os voluntários recebem aconselhamento sobre como reduzir seu risco de infecção para o HIV. A frequência com qual os dados são coletados é definida no protocolo da pesquisa, que descreve os objetivos, o planejamento, a metodologia e as considerações estatísticas para o estudo. É fundamental que todos os centros de pesquisa clínica participantes de uma pesquisa registrem os dados em intervalos constantes de tempo.

Essas observações são cuidadosamente registradas no que é conhecido como um documento-fonte — um registro impresso mantido para cada voluntário com as observações feitas pelo enfermeiro, médico ou aconselhador.

Juntamente com os documentos-fonte, as equipes dos centros de pesquisa de vacina registram dados em formulários eletrônicos de relatório de caso, que são transmitidos a um centro de coordenação de dados para aná-

lise por profissionais de estatística. É importante usar um formulário comum de relatório de caso de modo que todos os dados sejam coletados exatamente da mesma maneira para cada voluntário e para assegurar que os mesmos padrões sejam usados para avaliar qualquer possível evento adverso. Por exemplo, se os centros de pesquisas médicas têm diretrizes diferentes para o que constitui vermelhidão moderada ou severa no braço depois da inoculação, pode ser difícil concluir como caracterizar a gravidade da reação na conclusão da pesquisa. Apesar dessas observações ainda estarem sujeitas a certo nível de interpretação humana, especialistas em pesquisas médicas tentam controlar isso ao máximo possível ao criar ferramentas padronizadas.

Eles também desenvolveram uma série de mecanismos de verificação nos formulários de relatório de caso que podem ajudar a identificar entradas incorretas — como pressão alta fora do comum de um voluntário da pesquisa — e alertar os pesquisadores quanto a isso. Além disso, os patrocinadores de uma pesquisa contam com monitores que comparam os dados do documento-fonte com as informações dos formulários de relatório de caso para assegurar que as informações sejam consistentes.

Formulários padronizados de relatório de caso se tornaram especialmente importantes em pesquisas de Fase III de grande escala, que contam com milhares de voluntários e, portanto, produzem muito mais dados a serem analisados e comparados. Como essas pesquisas em grande escala são também o passo final da avaliação clínica antes de a candidata ser considerada para aprovação normativa, é fundamental que os dados com respeito a eventos adversos ou à eficácia da candidata sejam registrados de modo preciso e consistente, pois essas informações influenciarão as considerações normativas relacionadas à aprovação da vacina candidata para uso público. ■

