



**ABEC
MEETING 2019**

**EDITORS'
CHALLENGES FOR
OPEN SCIENCE**
SEPT 17-20 - UNIFOR
FORTALEZA - CE - BRAZIL

Preparo, Submissão e Gestão de Projetos de Pesquisa

CEVAP
-unesp-



unesp

Mínicurso: Escrita Científica e Editoração

unesp

Rui Seabra Ferreira Jr. DVM, MSc, PhD, Assoc Prof

rui.seabra@unesp.br

ABEC
BRASIL
Associação Brasileira de Editores Científicos

Como produzir um projeto de pesquisa, um artigo científico, um relatório de elevado impacto?



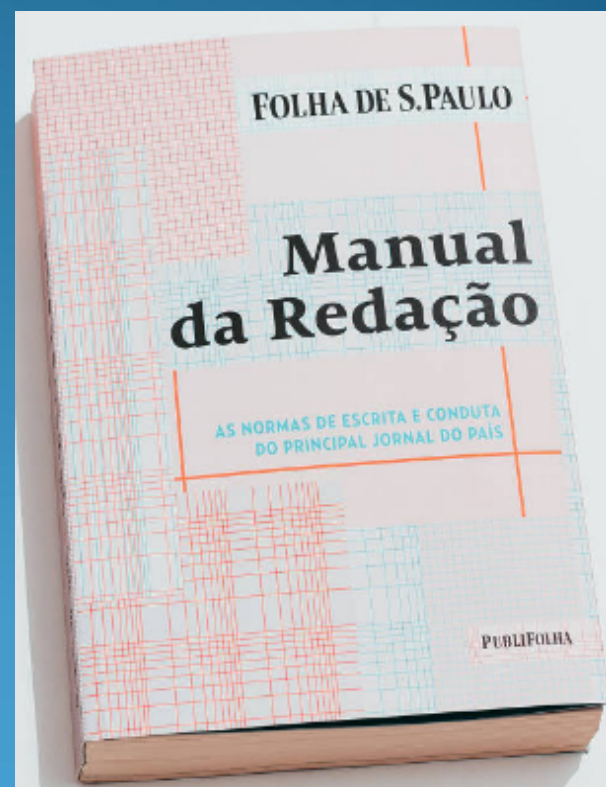
Premissas:

1-Você sabe redigir em português?

2-O seu projeto de pesquisa tem impacto?

3-Você prospectou revistas para a sua publicação?

4-Você redigiu o seu artigo científico de acordo com as normas da revista?



<https://www1.folha.uol.com.br/poder/2018/02/manual-da-redacao-da-folha-chega-a-5a-e-mais-ampla-versao.shtml>



DEZ (10) PARADIGMAS DE SUCESSO NO PREPARO DE UM PROJETO

- 1-Imprima sempre o Edital (Chamada) e leia várias vezes durante a elaboração do projeto (preste atenção nas entrelinhas).**
- 2-Submeta o projeto apenas quando o Edital estiver “ensebado”!**
- 3-O Título e o Resumo são os itens mais importantes. Comece por eles. Refaça o resumo 300 vezes!!! Altere o título quantas vezes for necessário!!! Encante o parecerista!!!**
- 4-O que dizer no resumo? Simplesmente tudo em 400 palavras apenas!!!**
- 5-O que pedir? Somente o necessário e o que o Edital permitir. Seja exato!!!**



DEZ (10) PARADIGMAS DE SUCESSO NO PREPARO DE UM PROJETO

6-A vida é uma construção! Após vencer o primeiro Edital, aumente os valores da solicitação ano após ano, conforme a necessidade!!!

7-Nunca minta!!! Nem invente resultados!!! Seja ético, verdadeiro, pontual!!!

8-Ao submeter envie arquivos “travados” (pdf) e editados!!!

9-Encante seu parecerista. Faça um projeto bonito, limpo, com imagens, logomarcas, figuras, vídeos (se possível), etc. Facilite sempre a “vida de quem o está analisando”!!!

10-Nunca submeta o projeto no último dia! Antecipe a submissão, envie com antecedência e tenha uma segunda chance! Date e assine sempre o projeto!



DIFERENCIAL

“Todo Edital (Chamada) tem um ou mais “itens diferenciais. Em geral são “frases sutis”. Descubra-os e explore-os. As suas chances de vencer aumentarão muito!!!



Date e assine sempre a proposta

Botucatu, XX de setembro de 2019.

Rui Seabra Ferreira Junior
Coordenador do Projeto
Email: rui.seabra@unesp.br



SUMÁRIO DE UM PROJETO DE PESQUISA

1-**INSTITUIÇÕES, TÍTULO (estratégico) E PARTICIPANTES**

2-**RESUMO - estratégico**

3-**INTRODUÇÃO**

4-**QUESTÕES DA PESQUISA - estratégico**

5-**OBJETIVOS - estratégico**

6-**METAS - estratégico**

7-**RELEVÂNCIA CIENTÍFICA, TECNOLÓGICA OU DE INOVAÇÃO
- estratégico**

8-**MATERIAL E MÉTODOS**

9-**INVESTIMENTOS**

10-**CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO**

11-**REFERÊNCIAS**

O título do projeto

Objetivo, direto e reto.....

O resumo do projeto

- 1-Introdução ao desafio**
- 2-A competência na área (acadêmica e infraestrutura)**
- 3-Eventuais parcerias**
- 4-Questão / questões da pesquisa**
- 5-Objetivos principais e secundários**
- 6-Metas a atingir e desdobramentos futuros**
- 7-O que eu preciso?**

O título do projeto

Objetivo, direto e reto.....

**SOROS HETERÓLOGOS ESTRATÉGICOS:
DESENVOLVIMENTO DE PROTOCOLO DE
LIOFILIZAÇÃO VALIDADO PARA OS SOROS
ANTIQUÉTICO, ANTIELAPÍDICO E
ANTIAPÍLICO PREPARATIVOS PARA OS ENSAIOS
CLINICOS I/II E III**

RESUMO

Os acidentes causados por animais peçonhentos são um problema de saúde pública brasileiro. Em 2017 o SINAN recebeu 224.590 notificações com 439 óbitos. Destes 30.367 foram causados por serpentes com 111 óbitos. Os gêneros causadores foram: 71,41% *Bothrops*, 7,03% *Crotalus*, 3,0% *Lachesis* e 0,78% *Micrurus*. Estima-se que dos 30.367 casos 1.140 são acidentes raros e causados por *Lachesis* e *Micrurus*.

Em 2013 o Centro de Estudos de Venenos e Animais Peçonhentos da UNESP (CEVAP) em parceria com o Instituto Vital Brazil (IVB), um dos Institutos soroprodutores, e com o apoio do *Decit/SCTIE* do Ministério da Saúde (MS) desenvolveu o soro antiapílico líquido. Os objetivos eram tratar múltiplas picadas de abelhas Africanizadas *Apis mellifera*. De acordo com o SINAN estima-se que ocorram por ano 15.000 acidentes com abelhas com 140 mortes. Em 2016, após aprovação do protocolo clínico pelo CONEP e ANVISA, iniciou-se o primeiro ensaio clínico fase I/II no âmbito dos soros heterólogos no Brasil. Em 2017 a ANVISA publicou a RDC No. 187/2017 que estabelece as diretrizes para o registro de antivenenos com vistas a garantir a qualidade, a segurança e a eficácia destes. Além disso, requer os ensaios clínicos devidamente validados para o registro e distribuição pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Os objetivos do projeto do novo soro antiapílico, produzido e distribuído na forma tradicional, eram avaliar a segurança, a capacidade neutralizante e confirmar a menor dose. Em 2016 foi tratado com sucesso, na Unidade de Pesquisa Clínica (UPECLIN) da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB-UNESP), o primeiro participante com 400 picadas. O projeto foi finalizado em julho de 2018 tendo sido tratados e acompanhados 19 participantes. Os resultados preliminares mostraram um produto seguro, com capacidade neutralizante e eficácia promissora. O relatório do ensaio I/II será submetido à ANVISA, que decidirá sobre o ensaio fase III, para futuro registro do produto e distribuição pelo SUS.

RESUMO

A produção de soros antipeçonhentos no Brasil é realizada pelos Institutos soroprodutores que repassam ao SUS. A cadeia produtiva é complexa desde a criação, captura, a manutenção em cativeiro, o manejo adequado para extração de veneno, a purificação e armazenamento e a hiperimunização dos equinos utilizando protocolos validados. No caso dos soros antilaquético e antielapídico a produção é dificultada pela escassez destas serpentes na natureza e pela baixa produção do veneno, em especial pelas *Micrurus*. No caso das *Lachesis* estas são raras e habitam regiões de difícil acesso tais como Mata Atlântica e Floresta Amazônica. Além disso, o prazo de validade dos soros está estipulado em dois anos desde que haja total respeito à “cadeia do frio”. No caso do antiapílico, além da criação de enxames para extração de veneno, este deve ser purificado, fracionado por cromatografia e retirada as frações tóxicas de interesse para hiperimunização dos equinos.

Apesar dos acidentes ofídicos estarem na lista das doenças negligenciadas da Organização Mundial de Saúde (OMS), no Brasil o MS investe anualmente recursos consideráveis nesta área. O MS adquire anualmente dos Institutos soroprodutores cerca de 600 mil ampolas de nove antivenenos. Em 2005 foram adquiridas 454.985 ampolas a um custo médio de U\$ 7.962.454,95 de dólares. O preço médio de cada ampola foi de U\$ 20 dólares dependendo do tipo de antiveneno. No entanto, foram distribuídos pelo PNI aos Estados e Regionais de Saúde, 471.760 ampolas e utilizadas apenas 191.334. Assim, foram utilizadas efetivamente 40,56% dos antivenenos distribuídos, gerando um prejuízo financeiro de U\$ 3.230.000,00 de dólares em apenas um ano. Por outro lado, os Institutos soroprodutores não dominam a tecnologia da liofilização.

RESUMO

Se esta fosse aplicada aos antivenenos o tempo de prateleira aumentaria de dois para cinco anos gerando grande economia. Isto deve ser considerado não apenas do ponto de vista econômico, uma vez que temos dificuldades técnicas na obtenção de alguns venenos, em especial os elapídicos e laquéticos, devido ao desconhecimento de manejo e escassez destes animais na natureza. Por fim, o soro liofilizado poderia ser amplamente distribuído para as regiões mais longínquas e áridas do país sem a necessidade da cadeia de frio. Seu uso seria também vital para as Forças Armadas atuantes em regiões fronteiriças de mata fechada, onde é enorme o risco destes acidentes. A geração de tecnologia nacional necessária para realizar a liofilização, bem como economizar recursos financeiros, aliada a sua aplicação estratégica, justificam esta proposta.

Tendo em vista a dificuldade de obtenção de veneno para a produção de soros considerados estratégicos e o tempo limitado de dois anos de estabilidade, os objetivos deste projeto serão os de desenvolver protocolos de liofilização para estes dois antivenenos preparando-os para os ensaios clínicos fase I/II em atenção a RDC 187/2017 da ANVISA e aumentar o tempo de prateleira destes imunobiológicos para cinco anos. No caso do soro antiapílico liofilizado, após os testes de equivalência, iremos solicitar autorização da ANVISA para realização do ensaio clínico fase III. Após o domínio desta tecnologia, esta será oferecida aos Institutos soroprodutores que poderão aplicar aos demais soros já produzidos no Brasil. Estas ações além de otimizar recursos financeiros públicos ainda atenderão demandas das áreas remotas do Brasil, em especial a região Amazônica, onde há dificuldade em se manter de forma adequada a cadeia do frio. Para tanto, recursos da ordem de R\$ 1.018.236,03 reais serão necessários para a realização do projeto, assim distribuídos: recursos de capital R\$ 263.762,40 (25,90% do projeto), recursos de custeio (consumo + serviços de terceiros + diárias + passagens aéreas) R\$ 559.473,63; bolsas de estudo: R\$ 195.000,00 (19,15% do projeto).

OBJETIVOS, QUESTÕES DA PESQUISA E METAS

Objetivos gerais

-Produzir na forma liofilizada o soro antiapílico em escala piloto dentro das Boas Práticas Laboratoriais exigidas pela RDC 187/2017 da ANVISA e submetê-lo aos testes de equivalência contra a forma líquida (biológicos, bioquímicos e imunológicos) necessários para sua validação e futuro ensaio clínico fase III.

-Padronizar, avaliar e validar a metodologia de liofilização para este antiveneno e aplicar a tecnologia para os outros dois soros raros e estratégicos (antielaquético e antilaquético), além de avaliar a equivalência com a forma líquida e prepara-los para o ensaio clínico fase I/II.

Objetivos específicos

- Criar abelhas Apis e extrair veneno com qualidade para produção do soro;
- Fracionar, purificar e quantificar as moléculas tóxicas de interesse;
- Inocular equinos com as devidas toxinas, mediante protocolos validados internacionalmente, com vistas à produção de anticorpos específicos de interesse;
- Sangrar, separar, purificar, envasar o novo soro antiapílico;
- Desenvolver, padronizar e implantar tecnologia nacional para liofilizar os antivenenos raros e estratégicos, incluindo os soros antiapílico, antilaquético e antielaquético, otimizando recursos financeiros e aumentando o tempo de prateleira destes imunobiológicos;
- Avaliar a equivalência dos soros liofilizados com a forma líquida tradicional;
- Realizar estudo do soro líquido versus liofilizado avaliando-se os custos de produção, de distribuição e de aplicação final do produto.

QUESTÕES DA PESQUISA

O processo de liofilização dos soros antielapídico, antilaquétrico e antiapílico manterá as atividades biológica, bioquímica bem como a capacidade neutralizante semelhante aos soros padrões mantidos em geladeira obedecendo-se a cadeia do frio?

Os três soros a serem liofilizados (antielapídico, antilaquétrico e antiapílico) serão equivalentes aos soros líquidos mantidos em refrigeração e respeitando-se a cadeia do frio?

A padronização, o desenvolvimento e a implantação da tecnologia preparativa de liofilização destes soros e a seguir oferecê-la aos Institutos soroprodutores poderá otimizar recursos financeiros públicos e aumentar o tempo de validade destes imunobiológicos de dois para cinco anos?

METAS

Desenvolver protocolos validados de liofilização para os três soros raros e estratégicos (antiapílico, antilaquétrico e antielapídico) e a seguir disponibilizar este conhecimento adquirido aos Institutos soroprodutores para ser aplicado nos demais antivenenos produzidos no Brasil. Patentear as descobertas no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), preparar lotes validados para os ensaios clínicos fase I/II dos soros antilaquétrico e antielapídico e fase III para o antiapílico, aumentar o tempo de validade dos antivenenos de dois para cinco anos, dispensar a cadeia do frio e atender às demandas das áreas remotas do país onde não se pode manter as boas práticas de refrigeração (cadeia do frio) visando otimizar recursos financeiros públicos.

Relevância científica, tecnológica ou de Inovação – 4.000 caracteres

O soro antiapílico, único no mundo, foi desenvolvido nas bancadas dos laboratórios do CEVAP e do Programa de Pós-graduação em Doenças Tropicais e Pesquisa Clínica da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP) a partir do ano 2.000, dentro de um novo paradigma de produção de soro heterólogo. Isto porque a inoculação do veneno bruto de *Apis*, inicialmente em carneiros como animais soroprodutores, causava muito sofrimento nos animais, inclusive a morte. A dor era o grande desafio a ser solucionado, para se produzir um novo imunobiológico, mantendo-se o bem-estar animal. A partir de 2012, depois de muito conhecimento de bancada, iniciamos parceria com o Instituto Vital Brazil (IVB) colocando a problemática e desenhando uma nova estratégia de produção deste antiveneno em equinos que iria solucionar um grave problema das Américas, haja vista que hoje as abelhas Africanizadas *Apis mellifera* atacam seres humanos próximos à fronteira do Canadá.

Mas voltando à dor. Tínhamos que produzir um novo soro e não conseguíamos manter as boas práticas laboratoriais juntamente com o bem-estar animal. Após consultoria com dois professores estrangeiros (USA e França), colaboradores nesta proposta, ambos médicos clínicos com vasta experiência de campo e no tratamento dos acidentes com animais peçonhentos nos EUA e na África respectivamente, discutiu-se a ideia de produzirmos um produto inédito em equinos, a partir das frações tóxicas do veneno de *Apis*, que não incluísse os peptídeos causadores de dor. Isto promoveria o bem-estar animal durante a hiperimunização. A outra estratégia seria construir um robusto protocolo para os ensaios clínicos, onde por meio de drogas comerciais controlaríamos os possíveis eventos adversos.

Relevância científica, tecnológica ou de Inovação – 4.000 caracteres

Em conclusão: o soro antiapílico não neutralizaria todas as frações do veneno; os possíveis efeitos das demais frações, entre elas as da dor e as que promovem as reações alérgicas seriam controladas pelo protocolo clínico com drogas anti-histamínicas, corticosteroides e analgésicos potentes.

O tratamento aplicado nos participantes foi construído e dividido em quatro partes, a saber: **tratamento específico** com diferentes doses do novo antiveneno; **adjuvante** que visava evitar o choque hemodinâmico, preservar a função renal, diminuir o edema cerebral e prevenir as disfunções decorrentes da hemoglobínúria; **sintomático** que visava tratar a dor e prevenir as reações de hipersensibilidade, principalmente as alérgicas e, **tratamento complementar** que visava a manutenção da vida do paciente. Este protocolo está descrito em detalhes no Projeto em Anexo e publicado em revista internacional arbitrada.

Seria uma proposta arriscada, mas tentadora. Como pesquisadores do assunto há mais de 40 anos, ARRISCAMOS, e deu certo. Isto porque o ensaio fase I/II foi encerrado em 2018 incluindo-se 19 participantes com sucesso. Este novo soro quebra paradigmas anteriores onde o antiveneno tem que ser “total”, ou seja, neutralizar todas as frações do veneno bruto. A partir desta descoberta, que agora gostaríamos de liofilizá-lo para aumentar o seu tempo de prateleira, testar a sua equivalência com a forma líquida, preparar o ensaio fase III após autorização da ANVISA, um novo paradigma se vislumbra no mundo da soroterapia heteróloga: novos antivenenos poderão ser produzidos apenas contra as frações tóxicas; protocolos clínicos eficientes complementarão o tratamento específico.



Relevância científica, tecnológica ou de Inovação – 4.000 caracteres

O uso de frações tóxicas específicas na hiperimunização aumenta o rendimento de produção de anticorpos e otimiza recursos financeiros. Por fim, trata-se de um novo antiveneno, inovador, original, seguro e com resultados clínicos promissores. Após o domínio da técnica de liofilização vamos aplica-la aos outros dois antivenenos: antielapídico e antilaquético, avaliar suas equivalências com a forma tradicional de produção, e prepara-los para o futuro ensaio clínico fase I/II conforme exigência da RDC 187/2017 da ANVISA.

A Introdução – não mais que duas páginas

- 1-Introdução ao desafio (mundial, Brasil, local)**
- 2-A competência na área (acadêmica e infraestrutura)**
- 3-Eventuais parcerias**
- 4-Legado do projeto para a Instituição**

Projetos de médio e grande porte pode ser subdividido em subprojetos.



A Metodologia

O que se entende por método?

Método, segundo o dicionário Houaiss , “é um processo organizado, lógico e sistemático de pesquisa”.

Representa o caminho para se chegar a um fim!

Considera-se *Material* da pesquisa os produtos tais como medicamentos e meios de cultura e os indivíduos investigados.

Atualmente há tendência em se abandonar o tradicional Material e Métodos – tudo deve estar incluso nos Métodos ou na Metodologia.



A Metodologia

- 1-Descrever onde será realizado o projeto e em que condições. Cite sempre a sua Instituição!**
- 2-Divida por tópicos e vá descrevendo até chegar na Comissão de Ética e na Análise estatística**
- 3-Evite descrição detalhada de métodos – a não ser que você esteja propondo um novo!**
- 4-Apoie-se sempre na literatura**
- 5-Cite referências suas e do grupo executor**
- 6-Não se esqueça que você já está escrevendo a sua futura publicação!**

Projetos de médio e grande porte podem ser subdivididos em subprojetos.



As Referências

1-Faça uma boa revisão da literatura (comece pelo Google)

PubMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

PubMed Central

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/?term=heterologous+fibrin+sealant>

SciELO

<http://www.scielo.br/cgi-bin/wxis.exe/iah/?IscScript=iah/>

[iah.xis&base=article%5Edlibrary&index=KW&format=iso.pft&lang=i](http://www.scielo.br/cgi-bin/wxis.exe/iah/?IscScript=iah/iah.xis&base=article%5Edlibrary&index=KW&format=iso.pft&lang=i)

Scopus

2-Não se esqueça que estas serão a base da sua futura publicação

3-Cite referências suas e do grupo executor

4-Mostre que você conhece o assunto

5-Organize as referências de acordo com alguma proposta (ABNT, Vancouver, etc.... e cite – baseado no método XXX)



CONSIDERAÇÕES GERAIS

- Quando você escreve um bom projeto, você já escreveu a Introdução, a Metodologia e as Referências (não se esqueça das citações) da sua futura publicação;**
- Projetos bem delineados são projetos vencedores;**
- Não se elabora um bom projeto em dias, mas sim em meses;**
- Publicações de elevado fator de impacto proveem de projetos bem elaborados;**
- É difícil publicar resultados de projetinhos;**
- Nem todo trabalho de tese ou dissertação é passível de publicação;**
- Evite o efeito “salame”. Resultados robustos muitas vezes necessitam ser publicados num só trabalho para maior impacto e futuras citações.**



CONSIDERAÇÕES GERAIS

Não se esqueça: o projeto do Canal da Mancha durou 10 anos. A construção apenas seis....

O “endireitamento” do Costa Concordia 18 meses e a execução apenas 18 horas....

CONCLUSÕES

- O pesquisador nasce na graduação quando ocorre a “picada” pela mosca azul;**
- Você só se torna um verdadeiro pesquisador “colando” em outro bom pesquisador pelo menos durante 10 anos;**
- Redação científica é um exercício permanente, uma construção;**
- Só se aprende escrever, escrevendo. Aprenda primeiro português;**
- Não existe receita mágica para escrever um artigo de impacto;**
- O impacto das publicações virá dos bons projetos desenvolvidos;**
- Quando a pesquisa é boa e de “fronteira” o Editor-chefe te ajuda na redação.**



“O conhecimento era um bem privado, associado ao verbo SABER. Agora é um bem público ligado ao verbo FAZER”. (Peter Drucker)

Rui Seabra Ferreira Jr. DVM, MSc, PhD, Assoc Prof

ruiseabra@unesp.br