Universidade Federal do Rio de Janeiro
Escola de Química

Karinne Marieta Pimenta de Carvalho

Avaliação do Desenvolvimento de Medicamentos Para o Tratamento das Doenças de Parkinson e Alzheimer Através da Prospecção Tecnológica.

Rio de Janeiro
Janeiro/2016

Universidade Federal do Rio de Janeiro
Escola de Química

Karinne Marieta Pimenta de Carvalho

Avaliação do Desenvolvimento de Medicamentos Para o Tratamento das Doenças de Parkinson e Alzheimer através da Prospecção Tecnológica.

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós – Graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos da Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como Requisito à obtenção do título de Doutor em Ciências, D.Sc.

ORIENTADORA: Adelaide Maria de Souza Antunes, D. Sc.
CO-ORIENTADOR: Eduardo Winter, D. Sc.

Rio de Janeiro
Janeiro/2016

C331a

Carvalho, Karinne Marieta Pimenta de
Avaliação do Desenvolvimento de Medicamentos Para o Tratamento das Doenças de Parkinson e Alzheimer através da Prospecção Tecnológica. / Karinne Marieta Pimenta de Carvalho. -- Rio de Janeiro, 2016.
200 f.

Orientadora: Adelaide Maria de Souza Antunes.
Coorientador: Eduardo Winter.
Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, Programa de Pós Graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos, 2016.

1. Doença de Parkinson. Doença de Alzheimer. 2. Envelhecimento Populacional . 3. Indústria Farmacêutica. 4. Medicamentos. 5. Prospecção Tecnológica. I. Antunes, Adelaide Maria de Souza, orient. II. Winter, Eduardo , coorient. III. Título.

Karinne Marieta Pimenta de Carvalho

Avaliação do Desenvolvimento de Medicamentos Para o Tratamento das Doenças de Parkinson e Alzheimer através da Prospecção Tecnológica.

Tese submetida ao corpo docente do Curso de Pós-graduação em Tecnologias de Processos Químicos e Bioquímicos da Escola de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Ciências.

Rio de Janeiro, 27 de Janeiro de 2016.

APROVADA POR:

Adelaide Maria de Souza Antunes, Professora DSc – UFRJ/EQ

Eduardo Winter, Professor DSc – INPI

Suzana Borschiver, Professora DSc – UFRJ/EQ

Eliana Flávia Camporese Servulo, Professora DSc – UFRJ/EQ

Mônica Fontes Caetano, DSc – ANVISA

Vânia Maria Rodrigues Hermes de Araújo, DSc – IBICT

Lúcia Regina Rangel de Moraes Valente Fernandes, Professora DSc – INPI

Não me peça para lembrar,
não tente fazer com que eu entenda;
quero apenas descansar sabendo que você está comigo
beije-me o rosto e segure a minha mão.

A confusão vai além do entendimento:
estou triste, doente e perdido...
Só sei que preciso que você
esteja comigo a todo custo.

Não posso agir de outro modo,
não posso ser diferente, nem que eu tente...

Lembre-se apenas de que eu preciso de você,
porque o melhor de mim se foi.
Por favor, não deixe de estar ao meu lado
e de me amar até que minha vida se cumpra.

Autor desconhecido.

Aos portadores dessas enfermidades que anseiam pela cura,

Dedico.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me presenteado com a vovó mais linda do mundo, que alimenta minha vida e meus sonhos com sua fé inabalável. Sou o resultado do seu amor que transborda! Te amo! **Fé!**

Agradeço a Deus por ter colocado em minha vida a orientadora de doutorado mais incrível que eu poderia ter. Adelaide Antunes que me ensinou me ensinou e me ensinou de novo, incansavelmente. **Admiração!**

Agradeço a Deus pela presença da Débora Foguel em minha vida, orientadora do mestrado, minha fonte de inspiração, que nunca me deixou desistir. **Orgulho!**

Agradeço a Deus pelo carinho que o Eduardo Winter tem com esse projeto, desde o inicinho, acreditando em mim. **Obrigada!**

Agradeço a Deus, pelas pessoas lindas do SIQUIM que me ajudaram, incentivaram, torceram. Priscila, Flávia, Pedro, Suzanne, Rafaela. **Carinho!**

Agradeço a Deus, por ter me dado a oportunidade de aprender com a Suzanne, que gentilmente cedeu parte do seu tempo compartilhando comigo seus conhecimentos. **Gratidão!**

Agradeço a Deus, pelos membros da banca examinadora que faz parte da conclusão deste trabalho. Reservando um pouquinho do seu tempo escasso para contribuir com esta tese. **Respeito.**

Agradeço a Deus por todos os amigos maravilhosos que sempre estiveram ao meu lado, acompanhando a minha trajetória e torcendo de coração. **Amizade!**

Agradeço a Deus, pela minha família, meu porto seguro, minha história, minha paz. Obrigada por sempre me incentivarem a desbravar o conhecimento. **Amor!**

Agradeço a Deus pelo carinho da Tereza Santos, me incentivando e me dando a oportunidade de concluir este projeto. **Gratidão.**

Agradeço a Deus pela presença da Kiki em minha vida. **Doçura!**

Agradeço a Deus por cuidar da minha mamãe e do meu vovô. **Saudade!**

Agradeço a Deus por ter reservado pra mim um melhor amigo de todas as horas, incentivador, torcedor ávido, que me escuta e que me faz sorrir, que me coloca em seus sonhos mais mirabolantes. Um melhor amigo que constrói comigo todo dia uma família amada, caminhando junto em busca de um mundo melhor. Um melhor amigo que deliciosamente também é meu Marido. Te amo! **Felicidade!**

Agradeço a Deus, por me escolher para ser o anjo da guarda do ser humano mais incrível que ele já criou a quem chamamos de Ana Clara, e que me proporcionou viver o meu melhor papel que é ser mãe. A cada dia ao seu lado eu sou apresentada a um amor imensurável, indescritível e inimaginável. Amo-te infinitamente e além! **Amor!**

Agradeço, Agradeço e Agradeço sempre. **Paz!**

Epígrafe

"O homem não pode sobreviver, exceto através de sua mente. Ele vem à Terra desarmado. Seu cérebro é a sua única arma."

Ayn Rand

RESUMO

CARVALHO, Karinne Marieta Pimenta. **Avaliação do Desenvolvimento de Medicamentos Para o Tratamento das Doenças de Parkinson e Alzheimer através da Prospecção Tecnológica.** Orientadora: Adelaide Maria de Souza Antunes, Co-Orientador: Eduardo Winter. Tese (Doutorado em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos – Escola de Química). Rio de Janeiro: UFRJ: EQ, 2016.

O envelhecimento populacional e a consequente mudança na pirâmide etária já é realidade no mundo inteiro. Um efeito claro desse processo de envelhecimento é o aumento significativo do número de pessoas sofrendo com as síndromes demenciais como as doenças de Parkinson e Alzheimer. Essas Enfermidades progridem comprometendo a situação física, mental, emocional, social e econômica, diminuindo a qualidade de vida do paciente e da sua família. Geralmente, as pessoas acometidas por essas doenças estão na faixa etária dos 60 anos e a progressão ocorre de forma exponencial com o aumento da idade. São patologias incuráveis, onde os pacientes podem viver por anos necessitando de tratamento diário. Este trabalho mostra que as pesquisas sobre essas doenças estão mais intensas em todo o mundo. Há um aumento significativo tanto na produção de artigos científicos quanto em depósitos de patentes, pois os institutos de pesquisa e as indústrias farmacêuticas estão buscando novos medicamentos para tratar e até mesmo curar o paciente. Através da análise dos artigos científicos e documentos de patentes, foi possível mapear os principais grupos de pesquisa que atuam na área, possíveis futuros tratamentos, indicando o país líder nessa tecnologia bem como as instituições e indústrias farmacêuticas que mais investem no assunto para acelerar o progresso das novas descobertas sobre as doenças e desenvolvimento de novas drogas.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, Doença de Alzheimer, Indústria Farmacêutica, Prospecção Tecnológica, Medicamentos, Envelhecimento Populacional.

ABSTRACT

CARVALHO, Karinne Marieta Pimenta. **Avaliação do Desenvolvimento de Medicamentos Para o Tratamento das Doenças de Parkinson e Alzheimer através da Prospecção Tecnológica.** Orientadora: Adelaide Maria de Souza Antunes, Co-Orientador: Eduardo Winter. Tese (Doutorado em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos – Escola de Química). Rio de Janeiro: UFRJ: EQ, 2016.

Population aging and the consequent change in the profile of the age pyramid is already a reality the over world. One undeniable effect of this aging process is the significant increase in the number of people suffering from dementia syndromes such as Parkinson's and Alzheimer's diseases. As the diseases progress, they have physical, mental, emotional, social and economic impacts on the patient, eroding their quality of life. In general, these diseases tend to affect people in their 60s and the progression is characterized by an exponential growth with increasing age. They are incurable diseases, and patients can live for many years taking medication on a daily basis. This study shows that research into Parkinson's and Alzheimer's diseases is on the rise around the world. There is a significant increase in both the production of scientific articles and patent applications, because research institutes and pharmaceutical companies are seeking new types of drugs to treat and even cure Parkinson's and Alzheimer's diseases patients. By analyzing scientific articles and patent documents, it was possible to map out the leading research groups working in the area, possible future treatments, indicating the leading country in this technology, institutions and pharmaceutical companies that have invested most in a bid to accelerate progress towards new discoveries about the disease and the development of new drugs.

Keywords: Parkinson’s Disease, Alzheimer’s Disease, Pharmaceutical Industry, Drugs, Population aging.

LISTA DE SIGLAS

ABIFINA- Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades.

ABIQUIFI- Associação Brasileira da Indústria Farmoquímica e de Insumos Farmacêuticos.

ABIQUIM- Associação Brasileira da Indústria Química

ABP- Associação Brasil Parkinson

APP- *Amyloid Precursor Protein*

CAPES- Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.

CBPF- Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas

CDB- Canabidiol

CIP- Classificação Internacional de Patentes.

CNPq- Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

COMT- Catecol-O-Metiltransferase.

CSPD- *Center for the Study of Parkinson's Disease.*

DA- Doença de Alzheimer

DEF- Dicionário de Especialidades Farmacêuticas

DHA- *Docosahexaenoic Acid*

DII - *Derwent Innovations Index*

DP - Doença de Parkinson

EUA- Estados Unidos da América.

FAPESP- Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo.

FDA - *Food and Drug Administration*

FIOCRUZ- Fundação Oswaldo Cruz

GDNF- *Glial Cell Derived Neurotrophic Factor*

IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IDOR- Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino

IFPMA- *International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations*

IME- Instituto Militar de Engenharia

INPI – Instituto Nacional de Propriedade Industrial

INSERM- *Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale*

IVB- Instituto Vital Brasil

LCR- Líquido Cefalorraquidiano

MAO-B- Monoamina Oxidase

MEC- Ministério da Educação

MS- Ministério da Saúde

NIA- *National Institute on Aging*

NIH- *National Institutes of Health*

NMDA- N-Metil-D-Aspartato

ON- Óxido Nítrico

P&D – Pesquisa e Desenvolvimento

PCDT- Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

PCT- *Patent Cooperation Treaty*

PD&I – Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação

PDP- Parceria de Desenvolvimento Produtivo

PET- *Positron Emission Tomography*

PFARMA- Portal Farmacêutico

PI- Patente de Invenção

PNAS- *Proceedings of the National Academy of Sciences*

PUC-RS- Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

RECIIS- Revista Eletrônica de Comunicação, Informação e Inovação em Saúde

SNC- Sistema Nervoso Central

SUS- Sistema Único de Saúde

TRIPS- *Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights*

UCLA- *University of California, Los Angeles*

UERJ- Universidade do Estado do Rio de Janeiro

UFMG- Universidade Federal de Minas Gerais

UFPR- Universidade Federal do Paraná

UFRGS- Universidade Federal do Rio Grande do Sul

UFRJ- Universidade Federal do Rio de Janeiro

UFSC- Universidade Federal de Santa Catarina

UFSM- Universidade Federal de Santa Maria

UNIFAL- Universidade Federal de Alfenas

UNIFESP- Universidade Federal de São Paulo

UPS- *Ubiquitin/Proteasome System*

USP- Universidade de São Paulo

VP- *Vantage Point*

VPA- *Valproic Acid*

WIPO - *World Intellectual Property Organization*

WOS- *Web Of Science*

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO.....20

1.1 – Objetivos 25

1.2 – Justificativa.....26

1.3 - Estrutura da Tese.....28

CAPÍTULO 2: INDÚSTRIA FARMACÊUTICA.....30

2.1 - Características da Indústria Farmacêutica.....30

2.2 A Indústria farmacêutica no Brasil.....36

CAPÍTULO 3: DOENÇA DE PARKINSON.....42

3.1 - Medicamentos disponíveis para o tratamento da doença de Parkinson.....44

CAPÍTULO 4: DOENÇA DE ALZHEIMER.....52

4.1 - Medicamentos disponíveis para o tratamento da doença de Alzheimer.....56

CAPÍTULO 5: METODOLOGIA.....61

5.1 - Prospecção Tecnológica.....61

5.2 – Corte Temporal.....63

5.3 - Estratégias de Busca.....64

5.4 - Publicações Científicas.....66

5.4.1 – Publicações Científicas sobre a Doença de Parkinson.....68

5.4.2 – Publicações Científicas sobre a Doença de Alzheimer.....68

5.5 – Documentos de Patentes.....69

5.5.1 – Documentos de Patentes sobre a Doença de Parkinson.....72

5.5.2 - Documentos de Patentes sobre a Doença de Alzheimer.....73

CAPÍTULO 6: RESULTADOS E DISCUSSÕES – DOENÇA DE PARKINSON 74

6.1 - Publicações de Artigos Científicos - Doença de Parkinson.....74

6.1.1- Principais Instituições.....76

6.1.2- Principais Grupos de Pesquisa.....79

6.1.3 - Cenário Nacional - Publicações de Artigos Científicos sobre a Doença de Parkinson.....85

6.2 - Documentos de Patente - Doença de Parkinson.....90

6.2.1 - Principais depositantes de patentes no mundo.....94

6.2.2- Documentos de Patentes relacionadas aos medicamentos já existentes.....99

6.2.3 - Documentos de patentes voltados para os Tratamentos Secundários.....102

6.2.4 - Documentos de patentes e publicações voltados para tratamentos promissores para a Doença de Parkinson.....104

6.3 - Cenário Nacional - Documentos de patentes para o tratamento da DP.....108

6.3.1 - Medicamentos disponíveis no Brasil para o tratamento da DP.....111

6.3.2 - Gastos mensais com tratamentos que incluem a Doença de Parkinson pelo Sistema Único de saúde (SUS).....114

CAPÍTULO 7: RESULTADOS E DISCUSSÕES – DOENÇA DE ALZHEIME 116

7.1 – Publicação de Artigos Científicos – Doença de Alzheimer.....116

7.1.2 - Principais Instituições.....117

7.1.3 - Principais Instituições Americanas.....118

7.1.4 - Principais Grupos de Pesquisa.....120

7.1.5 - Cenário Nacional - Publicações Científicas sobre medicamentos para a Doença de Alzheimer.....126

7.2 - Documentos de Patentes – Doença de Alzheimer 132

7.2.1 - Países Líderes.....133

7.2.2 - Principais Depositantes.....134

7.2.3 – Depósitos de Medicamentos já existentes para o tratamento da doença de Alzheimer.....138

7.2.4 – Documentos de patentes e publicações voltados para tratamentos promissores para a Doença de Alzheimer.....142

7.3 - Cenário Nacional - Documentos de patentes para o tratamento da Doença de Alzheimer.....149

7.3.1 - Depósitos por Residentes.....151

7.3.2 - Medicamentos disponíveis no Brasil para o tratamento da doença de Alzheimer.....152

CAPÍTULO 8 - CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES.....155

CAPÍTULO 9: REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....162

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Percentual de Crianças e Idosos.....20

Figura 2 – Evolução do número de pessoas com demência.....21

Figura 3 – População Brasileira com 80 anos ou mais..... 22

Figura 4 – Projeção da População Brasileira por faixas etárias..... 23

Figura 5 – Patentes Concedidas na Área de Tecnologia Farmacêutica..... 31

Figura 6 – Gastos da Indústria Farmacêutica em P&D..... 32

Figura 7 – Etapas de desenvolvimento de um novo medicamento..... 35

Figura 8 – Grau de insucesso de novos medicamentos para o tratamento da DA.....36

Figura 9 – Balança Comercial Brasileira.....41

Figura 10 – Diferença entre o cérebro de uma pessoa saudável e acometida pela DP..... 43

Figura 11 – Estimativa dos indivíduos com a DP em 2030..... 50

Figura 12 – Etiologia da Doença de Alzheimer..... 53

Figura 13 – Neurônio acometido pelas placas amilóides e emaranhados neurofibrilares característicos da doença de Alzheimer..... 54

Figura 14 – Hiperfosforilação da Proteína Tau 55

Figura 15 – Alterações do cérebro na doença de Alzheimer..... 56

Figura 16 – Estágios da progressão da Doença de Alzheimer.....57

Figura 17 – Diagrama da Metodologia..... 65

Figura 18 – Mecanismo de busca de artigos na base de dados do *Web of Science*..... 67

Figura 19 – Mecanismo de busca de Patentes na Base de dados *Derwent Innovations Index*.....70

Figura 20 – Classificação Internacional de Patentes – Doença de Parkinson..... 71

Figura 21 – Mecanismo de Busca de patentes na base de dados do INPI.....72

Figura 22 – Classificação Internacional de Patentes – Doença de Alzheimer.....73

Figura 23 – Evolução temporal dos artigos científicos sobre medicamentos para tratar a Doença de Parkinson.....75

Figura 24 – País do autor principal nas publicações científicas sobre medicamentos para tratamento da Doença de Parkinson.....75

Figura 25 – Instituições que mais publicaram artigos científicos sobre medicamentos para o tratamento da Doença de Parkinson.....76

Figura 26 - Instituições Americanas que mais publicaram artigos científicos sobre medicamentos para o tratamento da Doença de Parkinson.....77

Figura 27 – Publicações Brasileiras sobre medicamentos para o tratamento da Doença de Parkinson por regiões..... 86

Figura 28 – Publicações por Instituições brasileiras sobre medicamentos para o tratamento da doença de Parkinson..... 86

Figura 29 – Rede de colaboração da USP representadas por co-autorias em publicações científicas sobre medicamentos para o tratamento da Doença de Parkinson..... 88

Figura 30– Rede de colaboração da UFRJ representadas por co-autorias em publicações Científicas sobre medicamentos para o tratamento da Doença de Parkinson..... 89

Figura 31– Evolução temporal dos depósitos de patentes sobre medicamentos para o tratamento da Doença de Parkinson 92

Figura 32 – Principais países por prioridade de deposito de patentes sobre medicamentos para o tratamento da doença de Parkinson.....93

Figura 33 – Evolução temporal dos pedidos de patentes com prioridade americana.....94

Figura 34 – Principais Indústrias farmacêuticas que atuam no setor de medicamentos para o tratamento da doença de Parkinson no mundo.....95

Figura 35 – Principais Indústrias farmacêuticas americanas que atuam no setor de medicamentos para o tratamento da doença de Parkinson.....97

Figura 36 – Patentes por medicamento para o tratamento da doença de Parkinson.....100

Figura 37 – Documentos de patentes para o tratamento secundário e documentos de patentes com potencial terapêutico para a doença de Parkinson.....102

Figura 38 – Documentos de patentes para o tratamento da doença de Parkinson depositados no Brasil.....109

Figura 39 – Evolução temporal das publicações sobre medicamentos para tratar a doença de Alzheimer.....116

Figura 40 – País do autor principal nas publicações científicas sobre medicamentos para o tratamento da doença de Alzheimer.....117

Figura 41 – Instituições que mais publicaram na área de medicamentos para o tratamento da doença de Alzheimer.....118

Figura 42 – Instituições Americanas que mais publicaram na área de medicamentos para o tratamento da doença de Alzheimer.....119

Figura 43 – Distribuição das publicações científicas sobre medicamentos para o tratamento da doença de Alzheimer por estados brasileiros.....127

Figura 44 – Instituições brasileiras que desenvolvem pesquisas envolvendo o tratamento da doença de Alzheimer.....128

Figura 45 – Mapa de colaboração da Universidade Federal do Rio de Janeiro e da Universidade Federal de Santa Catarina nas publicações sobre medicamentos para o tratamento da DA.....130

Figura 46 – Mapa de colaboração da Universidade Federal de São Paulo em publicações sobre medicamentos para o tratamento da DA.....131

Figura 47 – Evolução temporal dos depósitos de patentes sobre medicamentos para tratar a doença de Alzheimer.....132

Figura 48 – Principais países de prioridade dos depósitos de patentes sobre medicamentos para tratar a doença de Alzheimer.....133

Figura 49 – Evolução temporal dos depósitos de patentes com prioridade americana sobre medicamentos para tratar a doença de Alzheimer.....134

Figura 50 – Principais depositantes dos documentos de patentes sobre medicamentos para tratar a doença de Alzheimer.....135

Figura 51 – Principais indústrias farmacêuticas americanas que atuam no setor de medicamentos para tratar a doença de Alzheimer.....136

Figura 52 – Número de patentes por medicamento utilizado para tratar a DA.....138

Figura 53 – Documentos de patentes por terapia.....142

Figura 54 – Pedidos de patente sobre medicamentos para o tratamento da Doença de Alzheimer depositados no INPI.....149

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Maiores mercados farmacêuticos.....33

Tabela 2 – Medicamentos aprovados, disponíveis e utilizados para o tratamento da doença de Parkinson.....45

Tabela 3 – Medicamentos utilizados para o tratamento da doença de Alzheimer.....59

Tabela 4 – Principais autores de artigos científicos relacionados ao tratamento da doença de Parkinson.....80

Tabela 5 – Depósitos de Patentes brasileiras sobre medicamentos para tratar a doença de Parkinson.....110

Tabela 6 - Medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da doença de Parkinson.....112

Tabela 7 – Medicamentos comercializados no Brasil para o tratamento da Doença de Parkinson..... 114

Tabela 8 – Gastos do Ministério da Saúde com medicamentos de alto custo 115

Tabela 9 – Principais autores de artigos científicos relacionados com a pesquisa de medicamentos para o tratamento da Doença de Alzheimer.....121

Tabela 10 – Documentos de patentes nacionais sobre medicamentos para tratar a doença de Alzheimer..... 152

Tabela 11– Medicamentos disponíveis gratuitamente no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da doença de Alzheimer.....153

Tabela 12 – Medicamentos para o tratamento da doença de Alzheimer aprovados e comercializados nas farmácias brasileiras..... 154

CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional é um fenômeno mundial, com países em desenvolvimento ampliando sua expectativa de vida para patamares semelhantes aos de países desenvolvidos da Europa e América do Norte, onde 22% da população, em média, já atingiram os 60 anos de idade. Esta transição demográfica mundial (figura 1) interfere diretamente no perfil das doenças que acometem a população idosa, tornando as doenças degenerativas relacionadas ao envelhecimento cada vez mais evidentes. A alteração no panorama mundial também é influenciada por mudanças substanciais na situação epidemiológica, caracterizada pela diminuição da mortalidade por doenças infecciosas e parasitárias, bem como o incremento das doenças crônico-degenerativas, tais como a Doença de Parkinson (DP) e a Doença de Alzheimer (DA), dentre outras. Neste sentido estima-se que o número de pessoas vivendo com demência em todo o mundo chegue a 115,4 milhões em 2050 (PRINCE et. al, 2013).

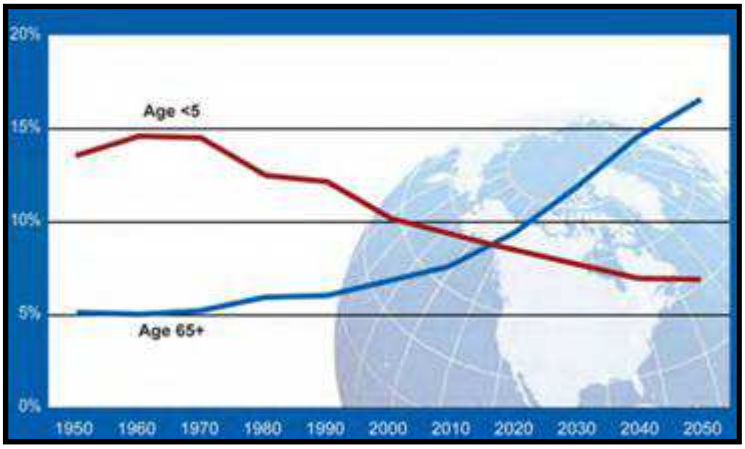

Figura 1. Percentual de crianças e idosos. População Mundial: 1950-2050. Fonte: ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS (ONU), 2010.

Segundo pesquisa da Alzheimer's Disease International (2014), a maioria dos casos deverá se concentrar em países em desenvolvimento, onde a expectativa de vida aumentou significativamente nos últimos anos.

Em países desenvolvidos, o número de idosos é considerado estável, e por isso não há aumento significativo de demência nessas populações conforme mostrado na figura 2.

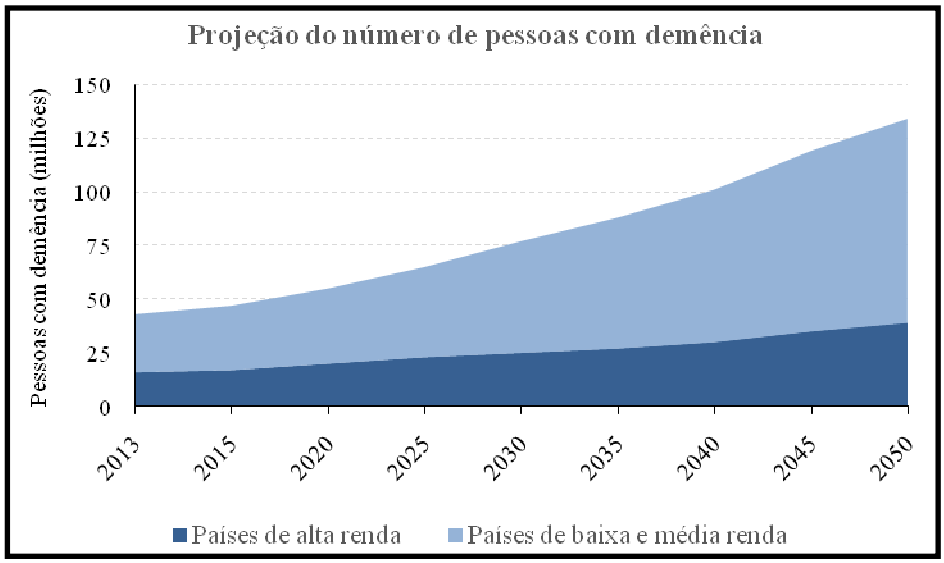

Figura 2: Evolução do número de pessoas com demência em países de baixa, média e alta renda.
Fonte: ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL, 2014.

O Brasil também caminha velozmente rumo a um perfil demográfico cada vez mais envelhecido. Com o aumento da expectativa de vida, doenças que até então, eram raras e desconhecidas passaram a ficar em evidência. O índice de envelhecimento aponta para mudanças na estrutura etária da população brasileira. Em 2008, para cada grupo de 100 crianças de 0 até 14 anos existiam 24,7 idosos de 65 anos ou mais. Em 2050, o quadro mudará e para cada 100 crianças de 0 até 14 anos existirão 172, 7 idosos. A vida média do brasileiro chegará ao patamar de 81 anos em 2050 basicamente o mesmo nível atual da Islândia (81,80), Hong Kong, China (82,20) e Japão (82,60) (IBGE, 2010). A figura 3 aponta para o crescimento dessa população e a previsão de expansão até 2050.

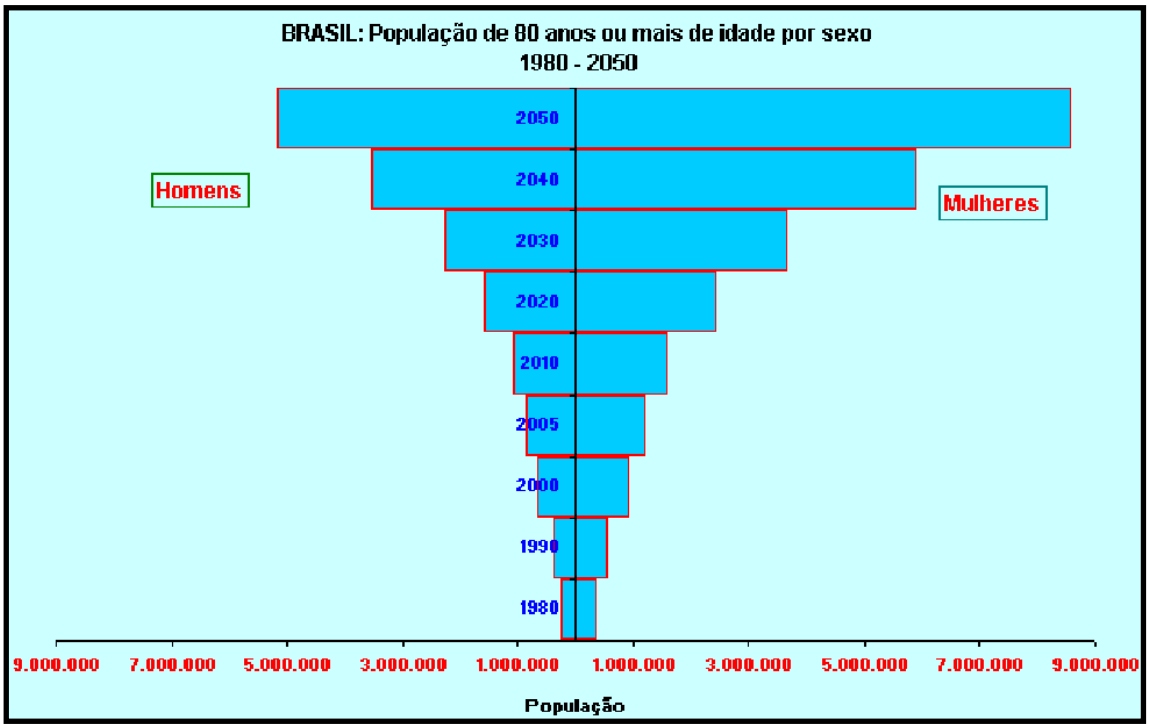

Figura 3: População Brasileira com 80 anos ou mais. Fonte: IBGE, 2010.

Com o avanço da ciência e as melhorias nas condições de saúde da população nos últimos anos, a média de vida do brasileiro tem sido ampliada. O Brasil passa, portanto, por um processo de envelhecimento o que fará com o que país perca sua característica jovem e adquira um perfil de nação madura. O aumento do número de pessoas com mais de 60 anos apresentado na figura 4 vai significar também o crescimento da quantidade de idosos com doenças degenerativas. Cabe observar que quando o envelhecimento populacional na Europa ocorreu, essa população já era considerada prioridade, e grande parte dos idosos apresentavam condições de vida satisfatórias, com acesso a cuidados primários (médicos e hospitalares) e cuidados sociais. A Inglaterra, por exemplo, despende com os idosos cerca de três vezes mais que o gasto per capita com o resto da população (BLOOM et. al, 2011). Diferente dos países europeus que foram se adequando, o Brasil está assistindo a um processo de envelhecimento muito rápido e pouca capacidade de cuidar dessa parcela da população.

A transição demográfica aponta uma forte necessidade de adaptação do sistema de saúde brasileiro para prevenir e tratar doenças ligadas ao envelhecimento. De acordo com o Ministério da Saúde, as doenças do aparelho circulatório são a principal causa de morte em idosos, correspondendo a mais de 37% dos óbitos. As mais comuns são derrame, infarto e hipertensão arterial. Em seguida, vêm as neoplasias e segundo os dados do IBGE, a doença de Alzheimer é a terceira maior responsável por mortes de anciãos no país. O estudo revela inclusive que 60% de todas as demências registradas no Brasil são causadas por Alzheimer (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015; IBGE, 2010).

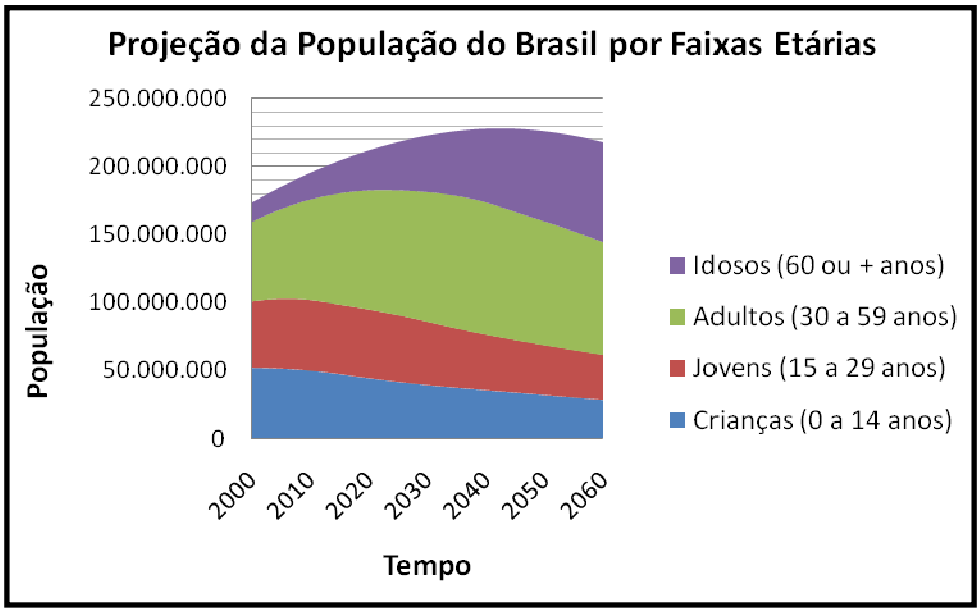

Figura 4: Projeção da população brasileira por faixas etárias. Elaboração própria a partir dos dados do IBGE 2010.

Segundo dados da Associação Brasil Parkinson (ABP, 2015), existem no país cerca de 250 mil pacientes acometidos pela doença de Parkinson. Com relação ao Mal de Alzheimer cerca de 1,2 milhões de brasileiros são portadores e essa enfermidade afeta cerca de 33,9 milhões de indivíduos em todo o mundo (BARNES e YAFFE, 2011). Com o crescimento da expectativa de vida, todos aqueles que ultrapassam os 65 anos apresentam risco de desenvolver a Doença. Depois dessa idade, 5% das pessoas

podem vir a ter Alzheimer e esse percentual sobe para 40% a partir dos 80 anos (CARAMELLI e VIEL, 2006).

Esses dados mostram a importância que essa população terá nas políticas públicas, pois uma população mais envelhecida acarretará em mais casos de pacientes com Parkinson e Alzheimer. Por se tratar de enfermidades incuráveis, que decorre do aumento da expectativa de vida associada a fatores externos, ainda não totalmente esclarecidos, os estudos voltados para Alzheimer e Parkinson compõem um dos segmentos mais relevantes e desafiadores da pesquisa biomédica mundial. Considerando que uma parcela significativa da população, em especial a idosa, deverá sofrer cada vez mais com essas doenças (NATIONAL INSTITUTE ON AGING, 2015), o investimento em pesquisa para o desenvolvimento de novos métodos para diagnóstico, tratamento ou prevenção, além da elaboração de políticas públicas de incentivo ao desenvolvimento dessa pesquisa, se tornam fundamentais. A busca de tratamento para essas pessoas é um campo fértil para a indústria farmacêutica, pois caracteriza gastos diários e constantes com medicamentos.

Por se tratar de um problema atual e que tende a aumentar em todo o mundo, vários estudos tem concentrado seus esforços em descobrir medicamentos mais eficazes contra essas doenças. Muitos medicamentos já existem, mas apesar dos progressos farmacológicos, estas patologias continuam a ser doenças progressivas e incuráveis, um desafio atual para a investigação científica. O objetivo dos centros de pesquisa e das indústrias farmacêuticas é descobrir medicamentos que de algum modo modifiquem o metabolismo da substância amilóide ou impeça a formação de fibras intraneuronais, presentes no cérebro das pessoas acometidas por essas enfermidades e responsável pela progressão da doença (HEBERT et al, 2013; CITRON, 2010). Ainda não existe nenhum tratamento, seja monoterapia ou associação de fármacos, que seja eficiente e

seguro para o paciente, aliado a isso têm o fato de que os tratamentos disponíveis não conseguem atrasar ou reverter a progressão da neurodegeneração. (CARNEIRO-PRADO,2001; ALEXANDER et. al, 2002; HUANG e MUCKE, 2012).

1.1 - Objetivos

Objetivo Geral:

Esta tese tem por objetivo geral realizar estudo de Prospecção Tecnológica na área de medicamentos para as doenças de Parkinson e Alzheimer, avaliar o cenário nacional e mundial no que se refere ao tratamento dessas patologias. Avaliar as linhas de pesquisa desenvolvidas, os países, empresas, universidades e centros de pesquisa que dominam essa tecnologia de forma a identificar os atores do setor.

Objetivos Específicos:

- Analisar a produção científica mundial que envolve medicamentos para as Doenças de Parkinson e Alzheimer e o cenário das publicações brasileiras;

- Identificar por meio do mapeamento dos depósitos de patentes os depositantes do setor, e as possíveis terapias de futuro;

- Avaliar a situação do Brasil quando comparado a países líderes em tecnologia referente à matéria estudada e no panorama Mundial, fornecendo resultados para elaboração de políticas públicas nacionais para o desenvolvimento da indústria farmacêutica voltada para essas doenças.

1.2 - Justificativa

Em 2007, a Organização Mundial de Saúde publicou um documento com dados estatísticos relacionados às doenças neurodegenerativas. Nesse estudo, a projeção para 2030 é de que as doenças de Parkinson e Alzheimer serão os grandes desafios para a saúde pública mundial. Este resultado deixa clara a gravidade desse cenário, visto que uma parcela significativa da população sofre e virá a sofrer desses distúrbios, o que torna a situação ainda mais preocupante. Para esta condição parecem contribuir fundamentalmente dois fatores: tanto a prevalência quanto a incidência das demências a partir dos 65 anos de idade (a partir desta idade, a prevalência das demências aumenta exponencialmente), além do fato de ter havido um aumento inexorável da população idosa tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2015). Sendo assim não é difícil antever um aumento na população de indivíduos com demência nos próximos anos com conseqüente aumento dos gastos assistenciais. Ainda, cabe destacar, que dos 15 milhões de idosos do Brasil (IBGE, 2010) mais de 1,4 milhões são portadores dessas duas enfermidades (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Dentre as patologias que estão afetando a humanidade, as doenças neurodegenerativas estão dentre as principais debilitações do século 21 (MAYEUX, 2003). A doença que predomina dentre as neurodegenerativas vem a ser o Mal de Alzheimer, que é caracterizado por distúrbios de memória, cognição e comportamento (HOCK et. al, 2003). À medida que o tempo avança, o indivíduo perde a memória, o que vem a afetar a sua vida diária e a de seus entes queridos. (WIMO, 2010). Tal como o Mal de Alzheimer, o Mal de Parkinson possui sintomas que surgem de forma gradual, mas essa doença possui a característica de afetar uma sub-região do cérebro. O Mal de Parkinson é definido, patologicamente, pela perda de neurônios dopaminérgicos

(neurônios que produzem dopamina) da região chamada "*substância nigra*". Embora as causas desses distúrbios permaneçam desconhecidas, sabe-se que está associada à ocorrência de agregados protéicos com acúmulo dessas proteínas no cérebro causando dificuldade de equilíbrio e locomoção (HUANG, 2008; HUANG, 2006). Estas duas doenças estão ligadas ao avanço da idade, a causas ambientais, distúrbios da imunidade e a causas genéticas (COPPEDE et. al, 2006; BERTRAM e TANZI, 2005). A medicina moderna pode gerenciar somente os sintomas dessas enfermidades, mas não o processo do distúrbio. O desafio em encontrar meios terapêuticos e de diagnóstico eficaz é extremamente importante.

O desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento dessas doenças encontra muito entrave, principalmente pela dificuldade em se entender o mecanismo de instalação dessas enfermidades e poder chegar a fármacos cujo princípio ativos possam agir no início do processo e, portanto antes que os danos cerebrais se tornem irreversíveis. Cabe lembrar que estas drogas atuam diretamente no sistema nervoso central (SNC), e para que as mesmas cheguem ao local do tratamento, precisam ultrapassar a barreira hematoencefálica. Esta não é uma tarefa simples, na realidade é uma barreira de difícil penetração, principalmente devido à sua estrutura funcional e complexidades (ASHBY et. al, 1999). Em virtude disso, a pesquisa para o desenvolvimento de novos fármacos se torna muito dispendiosa.

Verificada a necessidade de novas terapias para as doenças de Parkinson e Alzheimer, estudos que avaliem o panorama nacional e mundial no que se refere ao desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento dessas enfermidades se fazem imprescindíveis para que sirvam de suporte a pesquisas na área e na elaboração de políticas públicas de incentivo ao desenvolvimento desse nicho tecnológico, bem como auxílio na tomada de decisões por parte dos empresários, governo e academias,

tendo em vista que nos últimos anos essas duas enfermidades têm adquirido um interesse progressivo, não apenas entre a comunidade médica, mas também em nível da sociedade em geral.

Justifica- se o interesse nas doenças de Parkinson e Alzheimer porque ambas constituem ameaças para a saúde pública. A Doença de Alzheimer afeta 1 em cada 10 indivíduos com mais de 65 anos e a doença de Parkinson afeta 1 em cada 50 indivíduos com mais de 65 anos, sendo que o seu risco de desenvolvimento aumenta muito com o avanço da idade. (HALD e LOTHARIUS, 2005; MIELKE et. al, 2014).

1.3 - Estrutura da Tese

A tese está organizada em nove capítulos e é composta por este capítulo introdutório, onde está apresentada a questão da mudança no perfil demográfico e epidemiológico da população, os objetivos gerais e específicos da tese e a justificativa para se investir em estudos dessa natureza.

O capítulo dois apresenta as características da indústria farmacêutica mundial e nacional, através da revisão da literatura, mostrando a complexidade do processo de P&D e a cadeia de produção de um medicamento desde a pesquisa básica até a sua aprovação pelos órgãos competentes.

O terceiro e quarto capítulos, tratam do entendimento das doenças de Parkinson e Alzheimer respectivamente e as complexidades envolvidas no processo do mau enovelamento protéico que desencadeia essas duas enfermidades.

O capítulo cinco, que relata a metodologia, é onde se apresenta as estratégias utilizadas na busca e na análise de publicações científicas e documentos de patentes, bem como a forma como esses dados são tratados.

Os capítulos seis e sete apresentam os resultados obtidos por meio de gráficos e tabelas e a discussão que envolve esses dados.

O oitavo capítulo desta tese dedica-se a um conjunto de conclusões e recomendações.

Por fim, são apresentadas as referências bibliográficas utilizadas como alicerce para o desenvolvimento deste trabalho.

CAPÍTULO 2: INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

2.1 - Características da Indústria Farmacêutica

O grande salto evolutivo da indústria farmacêutica teve seu início após o fim da segunda guerra mundial. A partir desse momento, a indústria passou notadamente a ser identificada pelos grandes investimentos em pesquisa e desenvolvimento (P&D), tendo como resultado um elevado número de inovações (CHANDLER, 2009). O setor farmacêutico é um dos setores industriais que mais se sustenta com base na P&D, apresentando como foco principal o desenvolvimento, lançamento comercial e promoção de novos produtos, que devem ser melhores que as opções já existentes no mercado (ACHILLADELIS e ANTONAKIS, 2001). Sendo assim, a capacidade de apropriação dos resultados da inovação é de fundamental importância para garantir a sustentabilidade de tais empresas. Este é um dos setores industriais que são classificados como um regime tecnológico baseado em ciência e é altamente dependente dos conhecimentos gerados pela pesquisa básica (PAVITT, 1998).

Pela natureza dos produtos que fabrica, o setor farmacêutico é o ramo industrial mais regulado, sobre ele incidindo instrumentos legislativos diversificados e complexos que cercam por todos os lados os direitos da invenção, pois no caso da indústria química e farmacêutica, modernas técnicas de análise de compostos vêm facilitando consideravelmente o poder analítico das empresas e com a engenharia reversa disponível torna-se relativamente fácil e rápido a reprodução de uma inovação produzida por um concorrente (BARROS, 2004). É nessas bases que a proteção patentária ganha importante relevância, uma vez que permite o bloqueio legal de todo e qualquer tipo de desenvolvimento ou cópia de determinado processo ou produto sob

proteção por um prazo não inferior a 20 anos. Portanto, para a indústria química e farmacêutica, a proteção patentária, enquanto vigente, impede ou, em certos casos, dificulta a imitação nos países protegidos, garantindo ao inovador a possibilidade da exclusividade temporal no mercado e permitindo, em última análise, que esse aufira seus lucros (COHEN, NELSON e WALSH, 2000; ARORA et. al, 2008). Por outro lado o documento de patente é rico em informação tecnológica. A figura 5 aponta os percentuais por países de patentes concedidas na área farmacêutica. Cabe observar que na Ásia estão incluídos Índia, Malásia, Singapura, Coréia do Sul, Taiwan e outros (mas separa China e Japão).

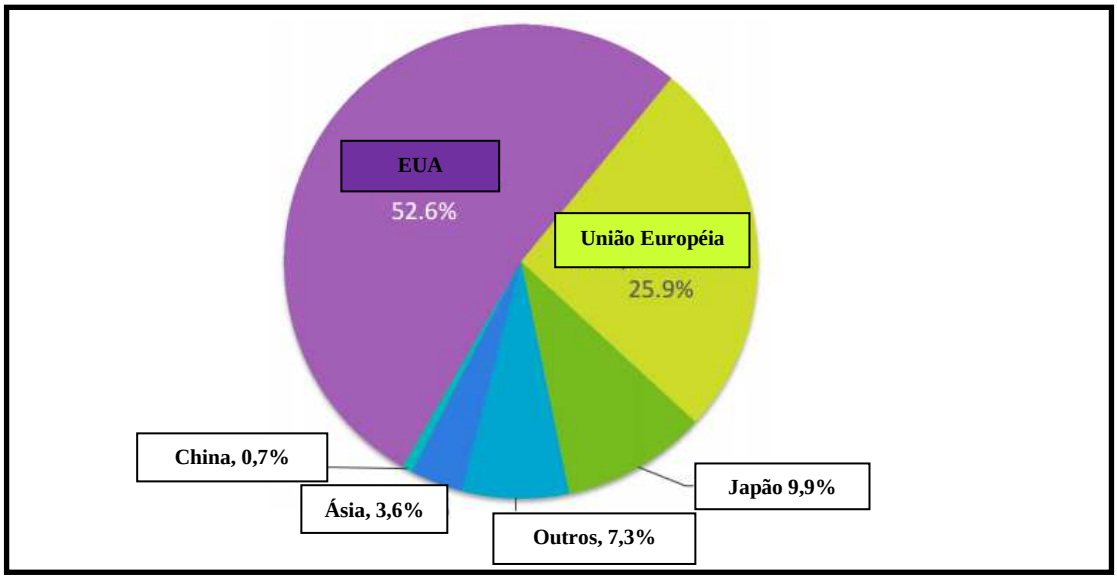

Figura 5: Patentes concedidas entre 1997 a 2012 na área de Tecnologia Farmacêutica. A grande maioria da propriedade intelectual relacionada a novos medicamentos pertence aos Estados Unidos. Fonte: Adaptado de NATIONAL SCIENCE FOUNDATION, 2015.

A indústria farmacêutica se caracteriza pelo alto investimento em pesquisas ao longo de sua história. Os produtos novos ou aperfeiçoados, dependentes da inovação tecnológica, são elementos chave para a competitividade no setor. A Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação, assume caráter estratégico pela situação de oligopólio

diferenciado, uma vez que o produto final, o medicamento, é direcionado à saúde humana. De todos os setores industriais, a indústria farmacêutica mundial é a que mais investe em P&D, mesmo em tempos de turbulência econômica e de crise financeira. Em comparação com outras indústrias de alta tecnologia, o gasto anual em P&D pela indústria farmacêutica é cinco vezes maior que a do setor aéreo e de defesa, 4,5 vezes mais do que a indústria de produtos químicos, e 2,5 vezes mais do que a indústria de software e serviços de informática (IFPMA FACTS AND FIGURES, 2014).

De acordo com dados da *Pharmaceutical Research Manufacturers of América* (PhRMA), em 2005 os investimento em atividades de P&D eram de 39 bilhões de dólares. Dados de 2012 mostram que o investimento em P&D já havia passado de 138 bilhões de dólares conforme mostrado na figura 6.

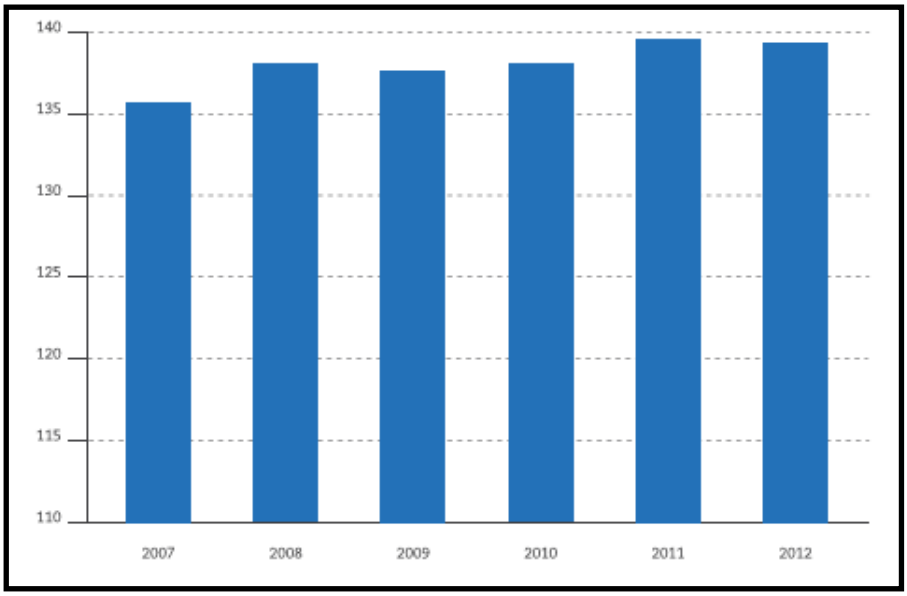

Figura 6: Gastos da indústria Farmacêutica em P&D em bilhões de dólares. Fonte: IFPMA FACTS AND FIGURES, 2014.

O mercado farmacêutico americano é o maior do mundo (tabela 1), chegando a 312,2 bilhões de dólares de faturamento, seguido pela União Européia e Japão.

O Brasil foi o 8° maior mercado mundial no ano de 2010 atingindo US$ 22,1 bilhões e a projeção é que ocupe a sexta colocação em 2015 se tornando o segundo maior mercado das Américas e o maior da América – Latina (PALMEIRA-FILHO et. al, 2012).

Tabela1- Maiores Mercados Farmacêuticos. Adaptado de PALMEIRA-FILHO et.al, 2012.

Maiores Mercados Farmacêuticos

	Ranking 2005	*Ranking 2010*	*Ranking 2015*
1	Estados Unidos	Estados Unidos	Estados Unidos
2	Japão	Japão	Japão
3	França	China	China
4	Alemanha	Alemanha	Alemanha
5	Itália	França	França
6	Reino unido	Itália	Brasil
7	Espanha	Brasil	Itália
8	Canadá	Espanha	Índia
9	China	Canadá	Espanha
10	Brasil	Reino Unido	Rússia
11	México	Rússia	Canadá
12	Austrália	Índia	Reino Unido
13	Coréia do sul	Austrália	Venezuela
14	Turquia	México	Turquia
15	Índia	Coréia do Sul	Coréia do Sul
16	Rússia	Turquia	Austrália
17	Holanda	Polônia	México
18	Bélgica	Holanda	Argentina
19	Polônia	Bélgica	Polônia
20	Grécia	Grécia	Bélgica

A indústria farmacêutica desenvolve diversas atividades que envolvem níveis diferenciados de barreiras econômicas e institucionais e essas atividades podem ser alocadas em quatro estágios: o primeiro estágio é o de pesquisa e desenvolvimento do princípio ativo, o segundo estágio é o da produção, o terceiro estágio corresponde à fabricação de medicamentos acabados e o quarto estágio envolve atividades de marketing e comercialização de medicamentos (FRENKEL, 2002).

A cadeia produtiva do setor farmacêutico se insere em um complexo industrial voltado para a saúde, que envolve alta tecnologia, pesquisa e inovação. Estudos

realizados anteriormente sobre a cadeia produtiva do setor farmacêutico indicam que as transnacionais concentram a maior parte de P&D em seus países de origem, deslocando a parte de produção e comercialização dos produtos para outros países com menor capacitação técnica e econômica (IFPMA FACTS AND FIGURES, 2014; BASTOS, 2005). O processo de P&D no setor farmacêutico é um processo complexo e demanda expressivos gastos que vão desde a pesquisa básica para a descoberta da molécula até a sua colocação no mercado. Segundo DIMASI (2003) em um artigo amplamente citado, o custo de se trazer um novo medicamento para o mercado que era estimado em 100 milhões de dólares americanos em 1975, passou para 800 milhões de dólares americanos nos anos 2000 (DIMASI, 2012), e a atual análise desse valor sugere que ele seja de 2.6 bilhões de dólares (DIMASI, 2014).

A justificativa para esse aumento tem sido impulsionada principalmente pelo acréscimo nos custos de desenvolvimento de novas drogas e taxas de insucesso mais elevadas para drogas testadas em seres humanos (Figura 7). Esse processo leva pelo menos 10 anos e menos de 12% dos candidatos que passam da fase I de ensaios clínicos chegam a ser aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA). Na fase inicial, um composto pode ter uma perspectiva promissora, mas apenas ensaios pré-clínicos e clínicos demonstram a sua eficácia, a qualidade e segurança. Além disso, os investimentos perdidos podem aumentar quando as falhas ocorrem na fase III de desenvolvimento de um composto, pois essa etapa é considerada significativamente mais cara porque cada fase pré-clínica está associada com uma certa quantidade de investimento necessário (IFPMA FACTS AND FIGURES, 2014). Cabe destacar que mudanças regulatórias e econômicas também estão associadas a esse aumento. Os dados mostrados na figura 7 destacam a complexidade do processo de P&D, mas embora esses

resultados sejam decepcionantes, eles fornecem conhecimentos importantes para alimentar pesquisas futuras.

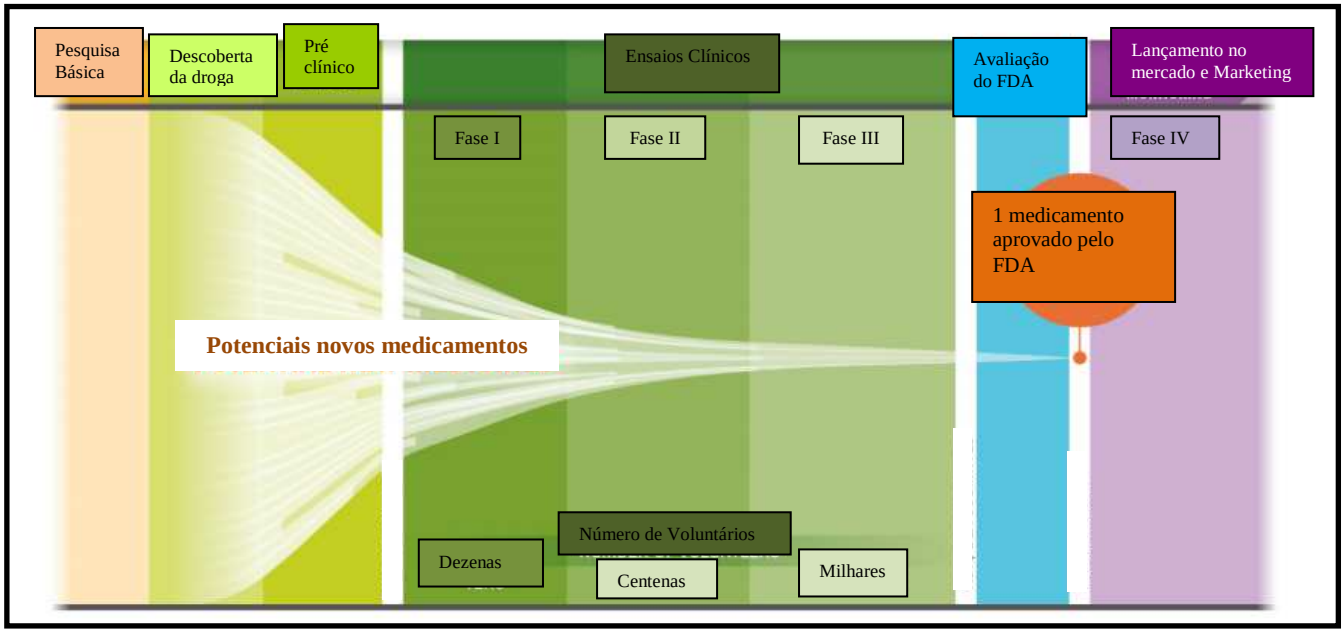

Figura 7: O desenvolvimento de um novo medicamento desde a sua descoberta até a aprovação pelo *Food and Drug Administration* (FDA). Fonte: PhRMA, 2015, Adaptado.

Em se tratando de medicamentos para o tratamento da doença de Alzheimer, por exemplo, de 123 drogas com alto potencial terapêutico que entraram na fase clínica de desenvolvimento, apenas quatro foram aprovadas pelo FDA (figura 8). Sendo que dessas quatro drogas aprovadas, uma se refere à combinação de substâncias já conhecidas, (memantina + donepezil), (PhRMA, 2015).

Esse novo medicamento, que possui o nome comercial de Namazaric® e ainda não foi lançado, trata se da primeira combinação de dose fixa de memantina de liberação prolongada e donepezil, prescrito para pacientes que já fazem uso da memantina. Com essa combinação foi possível reduzir o número de cápsulas que os pacientes são obrigados a tomar por dia, sendo necessária apenas a administração de uma cápsula oral diariamente. Além disso, as cápsulas podem ser abertas para permitir

que o conteúdo seja misturado com os alimentos para facilitar a administração para os doentes que tenham dificuldade em engolir.

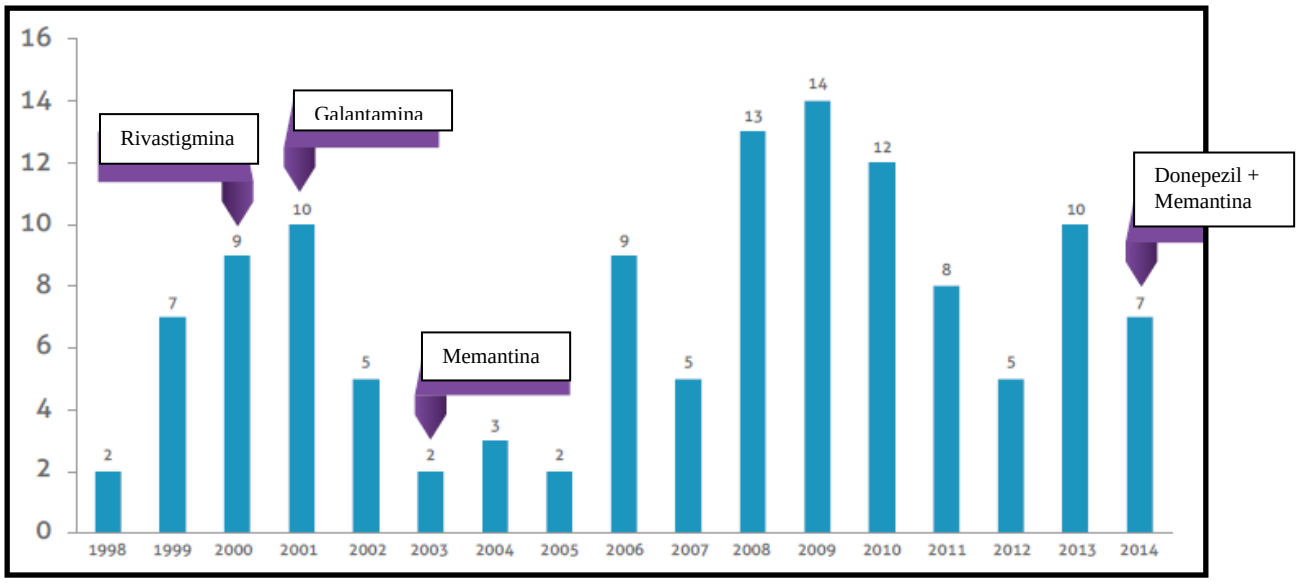

Figura 8: Grau de insucessos de medicamentos considerados potenciais tratamentos para a doença de Alzheimer. Entre 1998 e 2014 foram 123 drogas investigadas e apenas 4 aprovadas. Fonte: Adaptado de PhRMA, 2015.

2.2 A Indústria farmacêutica no Brasil

Durante a década de 80 do século passado, algumas iniciativas governamentais procuraram estimular a produção nacional de farmoquímicos, no entanto, no que se refere à descoberta de substâncias novas, não houve progressos registrados. A dificuldade para a realização de atividades de P&D no Brasil foi acentuando a defasagem desse segmento da indústria nacional frente à fronteira tecnológica (BARBERATO FILHO, 2006).

A principal dificuldade apontada para a pesquisa de novos medicamentos no Brasil era a fragilidade das empresas locais que, apesar de representarem cerca de 80% do número total de empresas instaladas no país, detinham menos de 20% do mercado.

Entre os 30 maiores laboratórios, apenas três eram de capital nacional. Outro desestímulo identificado era a ausência de uma lei de patente mais restritiva (QUEIROZ e GONZÁLES, 2001). Na década de 90 o setor tornou-se fortemente dependente de importações, que foram privilegiadas em detrimento da produção doméstica, depois da abertura comercial da economia brasileira e da valorização cambial (BASTOS, 2005).

Essa forte dependência de produtos externos considerados básicos fez com que a balança comercial brasileira ficasse negativa. As políticas adotadas para o setor farmacêutico incluíam a redução generalizada de alíquotas em todas as etapas produtivas (1989), a liberalização do controle de preços (1994), a publicação da nova Lei da Propriedade Industrial (1996) e a Lei de Genéricos (1999), consolidando o segmento de produção de medicamentos genéricos no país. Esse conjunto de medidas visava o aumento da competitividade da indústria nacional, motivado pelo aumento das importações e pela decorrente intensificação da competição. A nova legislação na área de patentes garantia a atratividade do país à entrada de novos produtos, além de representar estímulo à pesquisa de novos medicamentos (CAPANEMA e PALMEIRA-FILHO, 2004). Conforme Capanema (2006), o aumento nos custos do setor e também a entrada dos medicamentos genéricos a partir de 1999, introduziu um novo segmento no mercado farmacêutico brasileiro.

Os medicamentos genéricos são oriundos de patentes que já se encontram em domínio público e apresentam exatamente as mesmas propriedades do medicamento de referência, esse tipo de medicamento é vendido sob a denominação genérica do princípio ativo (HASENCLEVER, 2008). Os medicamentos genéricos são identificados por uma tarja amarela na qual consta a letra G e a inscrição Medicamento Genérico. O crescimento dos medicamentos genéricos no Brasil propiciou o desenvolvimento dos laboratórios nacionais.

Com a produção de genéricos, as empresas nacionais passaram a investir em inovações incrementais, que exigem menos investimentos, menos tempo de desenvolvimento e bons lucros. Isso permite que as empresas ganhem experiência antes de investirem em inovações radicais (quando oferecem uma mudança significativa de um produto, processo ou serviço e podem chegar a ser disruptivas, destruindo a ordem dominante em determinado mercado ou indústria) (BELLINGHINI, 2004; ABIFINA, 2006).

O termo inovação incremental é aplicado às inovações desenvolvidas sobre produtos e processos já existentes, introduzindo melhorias. Apesar da menor densidade tecnológica envolvida, as inovações incrementais, muitas vezes, asseguram maior eficácia aos medicamentos em termos de efeito terapêutico, menores reações colaterais e criação de alternativas de tratamento, até mesmo por questões de preço, de modo que algumas vezes são sucesso comercial e veículo de difusão entre firmas e países (ACHILADELIS E ANTONAKIS, 2001; BASTOS, 2005). É possível inferir, então, que no caso brasileiro, as inovações incrementais se tornam mais adequadas que as inovações radicais. Isso porque a indústria farmacêutica brasileira se desenvolveu em um contexto no qual era facilitada a utilização de tecnologias externas, o que não estimulou o desenvolvimento de uma capacidade de PD&I por parte da indústria.

Em relação a doenças neurodegenerativas no Brasil especialmente Mal de Parkinson e Alzheimer é importante considerar que uma grande parcela da população idosa está sofrendo cada vez mais desses males, o que revela a urgência em disponibilizar investimentos direcionados para a pesquisa e o desenvolvimento de terapias para o tratamento ou até mesmo a prevenção dessas doenças. No entanto, no Brasil esse cenário parece bem distante. Em documento publicado pela da Fundação Oswaldo Cruz denominado “A saúde no Brasil em 2030: diretrizes para a prospecção

estratégica do sistema de saúde brasileiro" a perspectiva é que nesta data a indústria farmacêutica nacional se beneficie do fim da vigência de patentes para um volume crescente de medicamentos, incluindo medicamentos para tratamento das doenças de Parkinson e Alzheimer. Esse mecanismo é uma oportunidade importante para empresas farmacêuticas nacionais, no entanto não se configura em perspectivas de descobertas de medicamentos mais eficientes para tratamento dessas enfermidades. Além disso, a estratégia de crescimento através da comercialização de medicamentos genéricos já está enfrentando limitações, pois as grandes multinacionais farmacêuticas, impulsionadas pela perda financeira resultante da expiração de patentes, encolhimento das margens de lucro, crescente pressão regulatória e alta concorrência de mercado, passaram a investir no lançamento de seus próprios genéricos.

A forte tendência das empresas farmacêuticas nacionais em não priorizarem as atividades de P&D pode ser consequência das desvantagens competitivas em relação às empresas estrangeiras e do alto grau de risco e incerteza envolvidos. Para Quadros et. al, (2001), os poucos esforços empreendidos pelas firmas em P&D podem ser muito mais interpretados como indício do padrão de inovação adaptativo do que percepção em buscar fontes externas de conhecimento que complementem ou potencializem seus esforços internos.

No entanto, a fragilidade da cadeia farmacêutica nacional também pode ser atribuída à reduzida taxa de investimento em inovação por parte dos produtores nacionais, principalmente quando comparada ao padrão internacional. Conforme sugerido por Albuquerque e Cassiolato (2000) observa-se um claro descolamento entre o suporte à atividade científica em saúde no Brasil, que segue um padrão internacional, com centros de excelência no setor da saúde, e os resultados em termos da taxa de inovação no setor que ainda é muito baixa.

No entanto, no que se refere à produção de medicamentos, o Brasil apresenta capacidade produtiva pública e privada (HASENCLEVER et. al, 2010). Um exemplo de grande centro de excelência no setor da saúde, no Brasil, é o sistema FIOCRUZ, que detém capacidade científica e tecnológica de ponta e é responsável pela garantia de acesso a princípios ativos, vacinas e drogas amplamente utilizadas pela política de saúde pública brasileira (DE CARVALHO et. al, 2008). Entretanto, não se observa ainda uma grande capacidade de inovação no sistema FIOCRUZ.

A dependência de importações pelo mercado brasileiro se agravou durante a primeira década do século XXI e permanece até os dias de hoje como mostrado na figura 9 para os dados obtidos até o ano de 2013. Segundo as informações da ABIQUIM (2015), a atualização desses dados mostra que, em se tratando de insumos farmacêuticos no ano de 2014 a importação foi de 35,8 bilhões de dólares e em 2015 30,9 bilhões e a exportação foi de 12,1 bilhões de dólares em 2014 e 11 bilhões em 2015. Já Os dados sobre medicamentos mostram que a importação em 2014 foi de 7,4 bilhões de dólares e em 2015 6,01 bilhões e as exportações 1,57 bilhões de dólares em 2014 e 1,34 bilhões de dólares em 2015. Enquanto a importação de medicamentos e insumos farmacêuticos está sempre em alta, a exportação não acompanha esse crescimento, o que torna a balança comercial brasileira continuamente negativa. Isso significa que mesmo com esforços, há ainda falta de investimentos e de desenvolvimento econômico, uma vez que o governo é responsável por grande parte dessa parcela de importação com as medidas de políticas públicas adotadas.

US$ FOB Milhões – 2009 a 2013

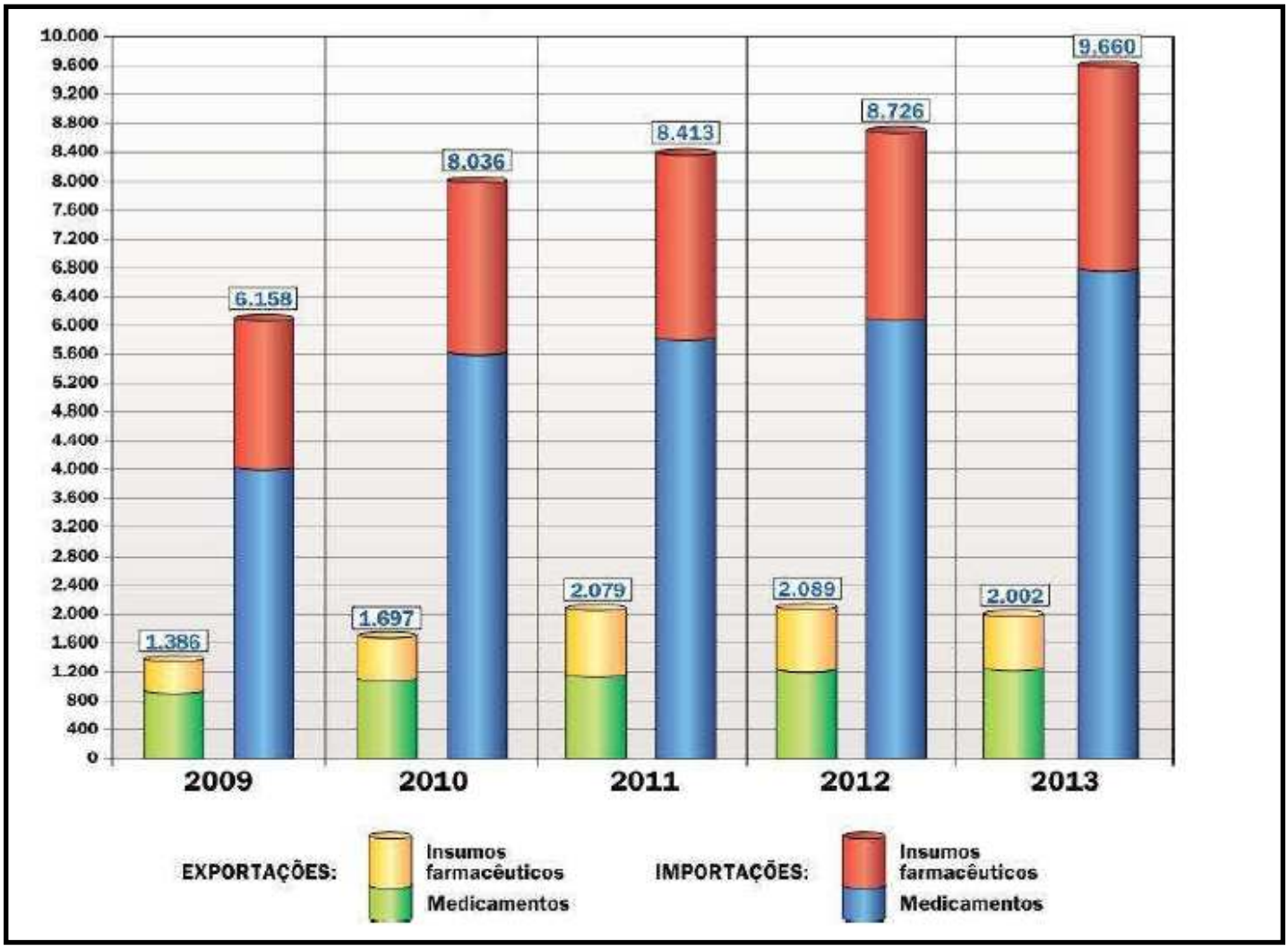

Figura 9: Balança comercial Brasileira. Importação e exportação de medicamentos e insumos farmacêuticos. Fonte: ABIQUIFI, 2014.

CAPÍTULO 3: DOENÇA DE PARKINSON

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa que acomete principalmente o sistema motor. Os sintomas mais comuns são tremor, rigidez muscular, acinesia e alterações posturais. Entretanto, manifestações não motoras também podem ocorrer, tais como comprometimento da memória, depressão, alterações do sono e distúrbios do sistema nervoso autônomo (WESNES et. al, 2005). Os sinais clínicos, presentes na Doença de Parkinson, foram inicialmente descritos em 1817 por um médico inglês chamado James Parkinson na sua clássica publicação "Ensaio sobre a Paralisia Agitante" (DAUER e PRZEDBORSKI, 2003; TOULOUSE, 2008). Porém, apenas em 1920, Jean-Martin Charcot reconheceu o pioneirismo de James Parkinson na descrição da Paralisia Agitante, denominando-a com o nome de seu descobridor (BURCH e SHEERIN, 2005; THOMAS e BEAL, 2007).

O Mal de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais comum cuja prevalência na população geral é de 1% em indivíduos acima de 50 anos e de 2,6% em indivíduos com 85 anos ou mais. A doença costuma surgir na faixa dos 58 a 60 anos, mas já foram relatados a ocorrência de casos na faixa dos 40 e até mesmo dos 30 anos, com maior incidência no sexo masculino, numa proporção de 3 para 2 (FERREIRA et. al, 2010). Os mecanismos que levam ao surgimento da Doença de Parkinson ainda são pouco conhecidos, mas sabe-se que o acúmulo de proteínas, principalmente a alfa-sinucleína na forma de agregados filamentosos intracelulares (Corpúsculos de Lewy), está diretamente associada ao desenvolvimento da doença (DAUER e PRZEDBORSKI, 2003). Essas inclusões protéicas, que são tóxicas, se acumulam nos neurônios ocasionando a morte neuronal com perda de neurônio dopaminérgico presente na substância nigra (figura 10).

.

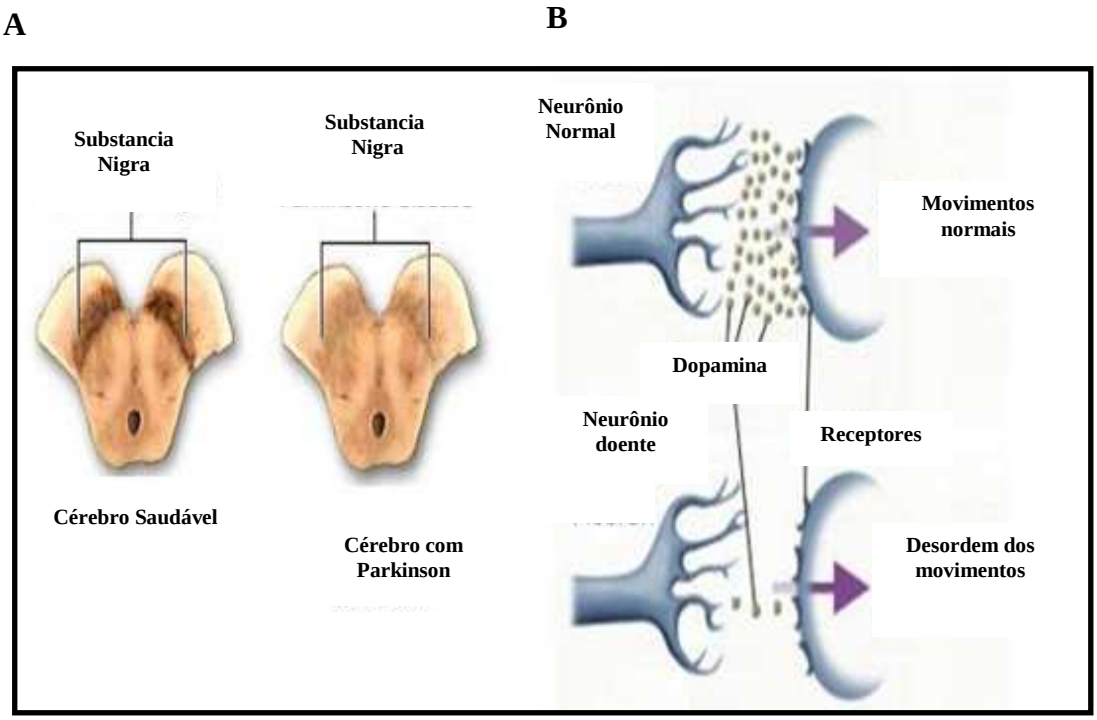

Figura 10: Comparação entre o cérebro de uma pessoa saudável com o de uma pessoa portadora da doença de Parkinson. **A** – Diferenças na região da substância nigra no cérebro saudável e doente. **B**- Quantidade de dopamina produzida por um cérebro saudável e acometido por doença de Parkinson. Adaptado de https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/imagepages/19515.htm

Apesar da causa permanecer desconhecida, sabe-se que a Doença de Parkinson ocasiona perda de pelo menos 50% das células da substância nigra, o que corresponde à perda de 80% da dopamina que chega ao estriato (RANG et. al, 2004; BRAVO e NASSIF, 2006). O tremor das mãos e dos dedos é chamado de tremor de repouso, porque ele ocorre quando o paciente não está executando movimentos. A rigidez muscular afeta o rosto, braços, pernas e até o pescoço. O portador da doença demora mais tempo para realizar tarefas motoras simples como se vestir, cozinhar ou escrever sendo que a lentidão dos movimentos nem sempre é notada de imediato pelas pessoas.

A doença incide numa faixa etária de elevada comorbidade e os primeiros sintomas surgem quando já houve um comprometimento de cerca de 60% dos neurônios dopaminérgicos do cérebro, o que dificulta o diagnóstico. Os mecanismos que envolvem a produção dos agregados protéicos responsáveis pela instalação da doença

vêm sendo estudados intensamente por diversos pesquisadores, com o propósito de se descobrir um método capaz de evitar a sua formação, ou mesmo a sua eliminação nos pacientes já acometidos pela doença (THOMAS, 2009).

As pessoas portadoras do Mal de Parkinson têm baixas concentrações cerebrais da dopamina. No entanto, a dopamina não pode ser administrada diretamente, uma vez que não é capaz de ultrapassar a barreira cerebral. As medicações utilizadas produzem melhora significativa dos sintomas após o início do tratamento da doença de Parkinson, mas ao longo do tempo, no entanto, os benefícios das drogas frequentemente diminuem ou se tornam menos eficazes.

3.1 - Medicamentos disponíveis para o tratamento da doença de Parkinson

O que existe de medicamentos atualmente no mercado para tratar a doença de Parkinson estão mostrados na tabela 2. Essas terapias visam diminuir os sintomas motores da doença. Mas não existe, até o momento, como prevenir, parar, ou curar essa enfermidade. As drogas disponíveis podem ser classificadas como sendo de primeira, segunda e terceira linha. Geralmente os medicamentos de primeira linha, são os primeiros a serem receitados para tratar o paciente, se esses medicamentos não fizerem mais efeitos não controlando mais os sintomas, os medicamentos de segunda linha são receitados e posteriormente os de terceira linha.

Tabela 2: Medicamentos aprovados, disponíveis e utilizados para o tratamento do Mal de Parkinson. Fonte: Michael J. Fox Foundation (MJFF), 2015. Adaptado.

Medicamentos de Primeira Linha	**Medicamentos de Segunda Linha**	**Medicamentos de Terceira Linha**
Levodopa	Entacapona	Selegilina
Carbidopa	Amantadina	Tolcapona
Bromocriptina	Triexifenidil	Benserazida
Pergolida	Benztropina	Rasagilina
Pramipexol	Biperideno	
Ropinirol	Metixeno	
Lissurida		
Piribedil		

Os medicamentos de primeira linha são Levodopa/Carbidopa e os agonistas dopaminérgicos que atuam sobre os receptores do cérebro, eles ativam diretamente os receptores sem a mediação da dopamina.

Medicamentos de segunda e terceira linha incluem os anticolinérgicos, que atuam bloqueando a ação da acetilcolina e como resultado, o nível de acetilcolina cerebral diminui, restaurando o equilíbrio com a dopamina. Os inibidores de catecol-o-metiltransferase (inibidores de COMT) que agem aumentando a quantidade de levodopa que entra no cérebro. Inibidores da Monoamina Oxidase (inibidores de MAO-B), a inibição da MAO-B evita a degradação das células cerebrais produtoras de dopamina. A Benserazida que assim como a Carbidopa é inibidor da dopa descarboxilase e são administradas junto com a levodopa e a Amantadina, cujo mecanismo preciso de ação ainda é incerto, mas sabe-se que este medicamento apresenta uma função de antagonista não competitivo do receptor N-methyl-D-aspartate (NMDA) (BLANPIED et. al, 2005; TOSTA DA SILVA et. al, 2010).

Os principais medicamentos utilizados são descritos a seguir:

Levodopa-Carbidopa-Benserazida. A levodopa foi o primeiro medicamento aprovado especificamente para a doença de Parkinson na década de 1970. É considerada a medicação mais eficaz para o tratamento da DP por ser capaz de ultrapassar a barreira hematoencefálica e ser a precursora imediata da dopamina completando assim a função que foi perdida com a morte neuronal. A Levodopa é rapidamente absorvida no tubo digestivo, sendo transformada em dopamina sob a ação da enzima dopa descarboxilase, no entanto somente uma pequena quantidade da levodopa ingerida atravessa a barreira hematoencefálica para ser transformada em dopamina. A Benserazida e a Carbidopa são inibidores da dopa descarboxilase, a fim de impedir a degradação da levodopa antes que ela atinja o cérebro possibilitando assim a passagem de quantidade maior de levodopa para o cérebro. Isso permite empregar menores doses de levodopa e, portanto, diminuir significativamente a incidência de efeitos colaterais como náuseas e vômitos. Com a progressão da doença, os benefícios da levodopa podem tornar-se menos estáveis, com tendência a aumentar e diminuir ("wearing-off"). Além disso, podem ocorrer movimentos involuntários (discinesias) depois da administração de doses mais elevadas de levodopa. As doses precisam ser ajustadas para controlar esses efeitos (RASCOL, 2013; TOLOSA et. al, 2014; SENEK e DAG, 2014; TOSTA DA SILVA et. al, 2010).

Foi aprovado pelo FDA em janeiro de 2015 uma droga denominada Duopa. Trata-se de Carbidopa-levodopa que é administrado por via enteral. Através de um tubo de alimentação o medicamento é fornecido ao paciente numa forma de gel diretamente para o intestino delgado. Duopa é indicado para pacientes com Doença de Parkinson em estado avançado, mas que ainda respondem a carbidopa-levodopa, porém com muitas flutuações na resposta. Duopa é infundida continuamente, onde os níveis sanguíneos das duas drogas permanecem constantes. (FDA, 2015).

Agonistas da dopamina - Ao contrário de levodopa, os agonistas da dopamina não se transformam em dopamina. Em vez disso, eles mimetizam os efeitos da dopamina no cérebro. Não são tão eficazes como a levodopa no tratamento de seus sintomas, no entanto, duram mais tempo e podem ser utilizados com levodopa. Os agonistas da dopamina incluem Lisurida, Piribedil, Pramipexol, Ropinirole, Bromocriptina, e Pergolida. Um agonista de dopamina injetável é utilizado para o alívio rápido. Alguns dos efeitos colaterais desses medicamentos são semelhantes aos efeitos colaterais de carbidopa-levodopa, e ainda incluem alucinações, sonolência e comportamentos compulsivos (BROOKS, 2000; SHANNON et. al, 1997; COLLINS et. al, 2015; TOSTA DA SILVA et. al, 2010; OLANOW et. al, 2015).

Inibidores da monoamina-oxidase B (MAO-B) - Estes medicamentos incluem Selegilina e Rasagilina. Elas ajudam a evitar o colapso da dopamina do cérebro através da inibição da enzima monoamina-oxidase B (MAO-B). Esta enzima metaboliza dopamina do cérebro. Os efeitos secundários podem incluir náuseas ou insônia (OLANOW et.al, 2015; TOSTA DA SILVA et. al, 2010; KONG et.al, 2015).

Inibidores de Catecol-O-metiltransferase (COMT) - Este medicamento prolonga levemente o efeito do tratamento com levodopa, bloqueando uma enzima que quebra a dopamina. Entacapona é a medicação principal dessa classe. Os efeitos colaterais incluem diarréia e um risco aumentado de movimentos involuntários (discinesias), resultante principalmente da melhora no efeito da levodopa.

Tolcapona é outro inibidor da COMT que raramente é prescrito, devido a um risco de grave lesão hepática e insuficiência hepática (DE LAU et. al, 2012; TOSTA DA SILVA et. al, 2010).

Anticolinérgicos - Estes medicamentos foram utilizados durante muitos anos para ajudar a controlar o tremor associado com ao mal de Parkinson. Ocorre que na falta da dopamina, prevalecem os níveis de acetilcolina e esse desequilíbrio entre os neurotransmissores desencadeia os sintomas característicos da doença de Parkinson.

Vários medicamentos anticolinérgicos estão disponíveis, incluindo Metixeno, Biperideno, Benztropina ou Triexifenidil. No entanto, os seus benefícios são muitas vezes acompanhados por efeitos colaterais que envolvem prejuízo da memória, confusão, alucinações, constipação, boca seca e micção prejudicada (GAZEWOOD, 2013; TOSTA DA SILVA et. al, 2010).

Amantadina - Amantadina foi originalmente introduzido e utilizado como um medicamento antiviral. Um paciente acometido pela DP notou alívio nos sintomas após tomar Amantadina para uma infecção da gripe, e esta observação provocou o interesse de vários grupos de estudo, o que levou a uma nova indicação de medicamento para tratamento dos sintomas parkinsonianos. Os médicos podem prescrever somente Amantadina para proporcionar alívio em curto prazo dos sintomas da DP em estágio inicial ou associado com a terapia de carbidopa-levodopa durante os últimos estágios da doença de Parkinson para controlar movimentos involuntários (discinesias) induzidas por carbidopa-levodopa.

Os efeitos colaterais podem incluir manchas púrpuras na pele, inchaço dos tornozelos ou alucinações (TOSTA DA SILVA et. al, 2010; HUBSHER, 2012).

Procedimento cirúrgico – Denominado de estimulação cerebral profunda, o procedimento cirúrgico ocorre com o implante de eletrodos em uma parte específica do cérebro. Os eletrodos são conectados a um gerador implantado no peito perto da

clavícula que envia impulsos elétricos para o cérebro e pode reduzir os sintomas da doença de Parkinson. A estimulação cerebral profunda é mais indicada a pessoas com a DP avançada que apresentam respostas instáveis ao tratamento com levodopa. Esse tipo de tratamento pode estabilizar flutuações de medicação, reduzir ou parar os movimentos involuntários (discinesias), reduzir o tremor, reduzir a rigidez e melhorar a desaceleração do movimento. É eficaz no controle irregular e flutuante de respostas a levodopa ou para controlar discinesias que não melhoram com ajustes de medicação. Embora a cirurgia possa proporcionar benefícios com a melhora dos sintomas da DP, ela não impede a progressão da doença (MAYOCLINIC, 2015). Desde a sua aprovação pela *Food and Drug Administration* para PD em 2002, mais de 70 000 pacientes foram submetidos à cirurgia (BRONSTEIN et. al, 2011).

Alguns estudos envolvendo a utilização de compostos carboxílicos vêm sendo realizados há algum tempo, acredita-se que estes compostos desaceleram o processo de oxidação da dopamina, que é considerada uma das grandes causas do avanço da doença (ASHBY, 1999; WINTER, 2006; PARLAK et. al, 2015).

A menos que uma prevenção ou cura seja identificada, o número de pessoas com a Doença de Parkinson tenderá a crescer substancialmente nos próximos anos. Segundo DORSEY et. al (2007), o número de indivíduos acometidos pelo Mal de Parkinson, que era de aproximadamente 4 milhões em 2005, poderá chegar a 9 milhões em 2030, como mostra a figura 11.

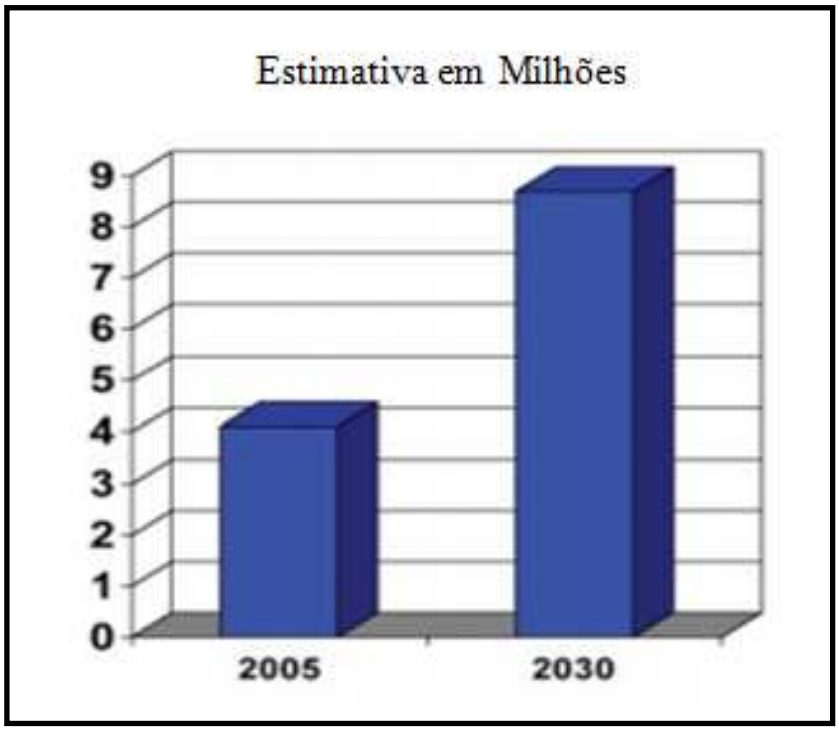

Figura 11: Estimativa dos indivíduos com a Doença de Parkinson em 2030.
Fonte: DORSEY et. al, 2007.

Diante das perspectivas de avanço da doença no mundo, pesquisadores trabalham no sentido de descobrir medicamentos mais eficazes para prevenir, tratar ou até mesmo curar os pacientes com Mal de Parkinson. Muitos medicamentos já existem, mas, apesar dos progressos farmacológicos, esta patologia continua a ser progressiva e incurável, representando um desafio para a investigação científica. A cirurgia também é alvo de pesquisas de muitos neurocientistas, com o objetivo de diminuir seus custos e aperfeiçoar suas técnicas, mas também proporciona apenas alívio sintomático.

Importante ressaltar que ainda não existe um esquema terapêutico para o tratamento da doença, seja monoterapia ou associação de fármacos, que esteja associado a benefícios fortes e sustentados. Além disso, os tratamentos disponíveis não conseguem atrasar ou reverter a progressão da neurodegeneração (MELO et. al, 2007). Os custos relacionados ao tratamento desses doentes aumentam na medida em que a doença progride e, muitas vezes, se tornam impossíveis de serem pagos pela maioria das

famílias, aumentando o desgaste físico e emocional dos envolvidos. O impacto socioeconômico constitui um grande desafio para o futuro, pois a incidência da doença aumentará exponencialmente com a idade, se tornando um grande problema para a saúde pública.

CAPÍTULO 4: DOENÇA DE ALZHEIMER

Há mais de um século, o médico alemão Alois Alzheimer (1864-1915) descobriu lesões no cérebro de uma paciente que nunca haviam sido observadas antes. Em 1907, em uma de suas publicações, relatou o caso de comprometimento do cérebro que ocasionava demência (WIPPOLD et. al, 2008). O problema relatado por Alois Alzheimer consistia numa complicação nos neurônios, pois os mesmos apareciam atrofiados e depositados em várias regiões do cérebro, que se mostravam cheios de placas e fibras retorcidas, enroscadas umas nas outras. Desde então, esse tipo de depósito ficou conhecido como placas senis e emaranhado neurofibrilares, características fundamentais da doença de Alzheimer (LEINENGA e GOTZ, 2015).

Sabe-se que estas placas apresentam efeito tóxico sobre os neurônios, causando inflamação e levando-os à morte (RAMIREZ-ALVARADO et. al, 2000). Com a morte dos neurônios, surge a demência, que vem a ser um prejuízo progressivo da função mental, afetando principalmente a memória, o raciocínio e a concentração. Os sintomas se iniciam de forma sutil e continuam se intensificando com o aumento da perda neuronal, na medida em que a doença progride vai atingindo a sua forma severa e incapacitante Quando os sintomas se agravam, há comprometimento de outras funções cerebrais, como, por exemplo, os movimentos (QIU et. al, 2009). A etiologia da doença de Alzheimer é mostrada na figura 12.

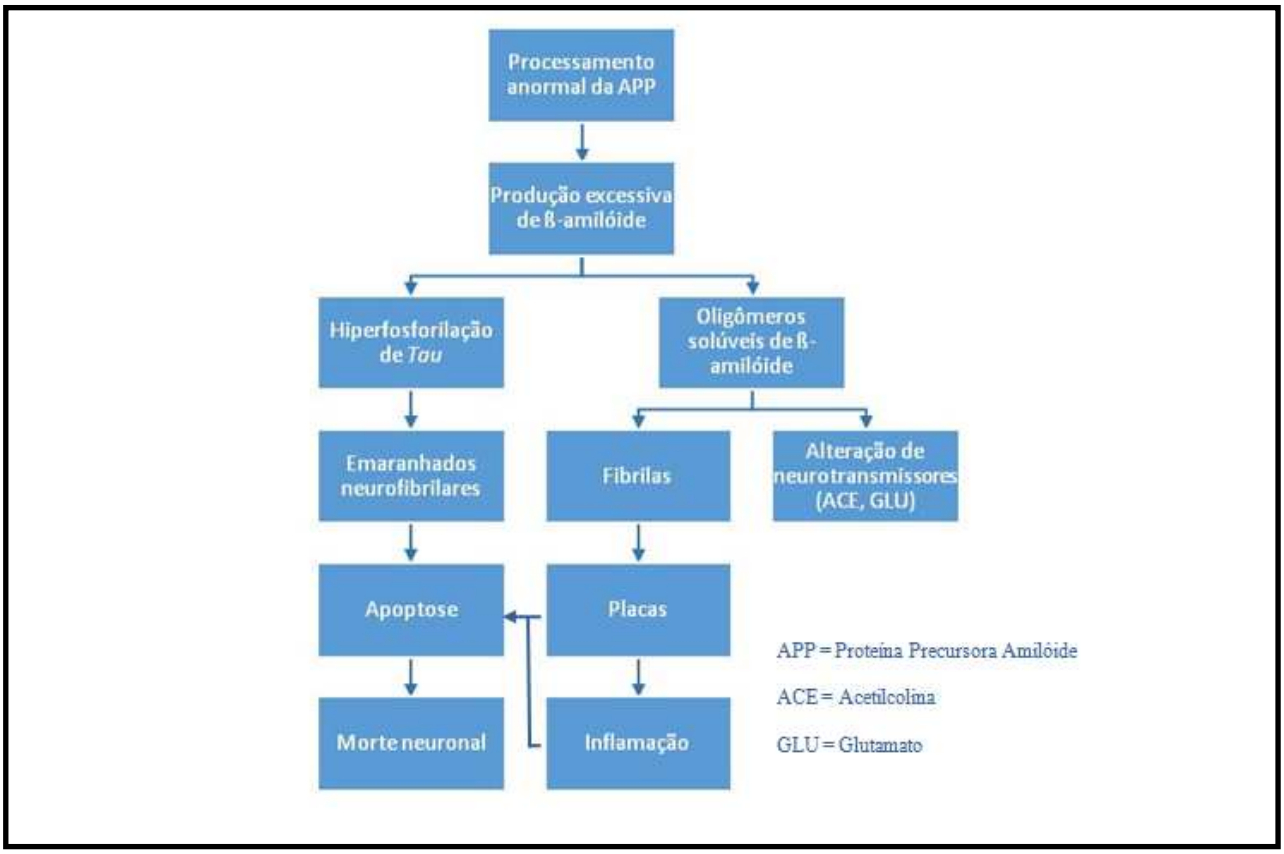

Figura12: Etiologia da doença de Alzheimer. Adaptado de TUNEU VALLS et. al, 2015.

As placas amilóides, presentes nos portadores da DA, são formadas pelo acúmulo do peptídeo beta-amilóide, (SHANKAR et. al, 2007). Esse peptídeo se agrega, formando as placas amilóides, figura 13, que se depositam do lado de fora do neurônio (LEINENGA e GOTZ, 2015). Os emaranhados neurofibrilares, também presentes nos portadores de DA, ocorrem devido ao acúmulo, no citoplasma do neurônio, de uma proteína denominada Tau (DESAI e CHAND, 2009; ITTNER e GÖTZ, 2011). Esta proteína está presente no processo de estabilização dos microtúbulos no esqueleto neuronal. A proteína Tau sofre alterações estruturais, formando os emaranhados neurofibrilares (KOLAROVA et. al, 2012) e se deposita dentro dos neurônios, causando a morte neuronal (figura 13).

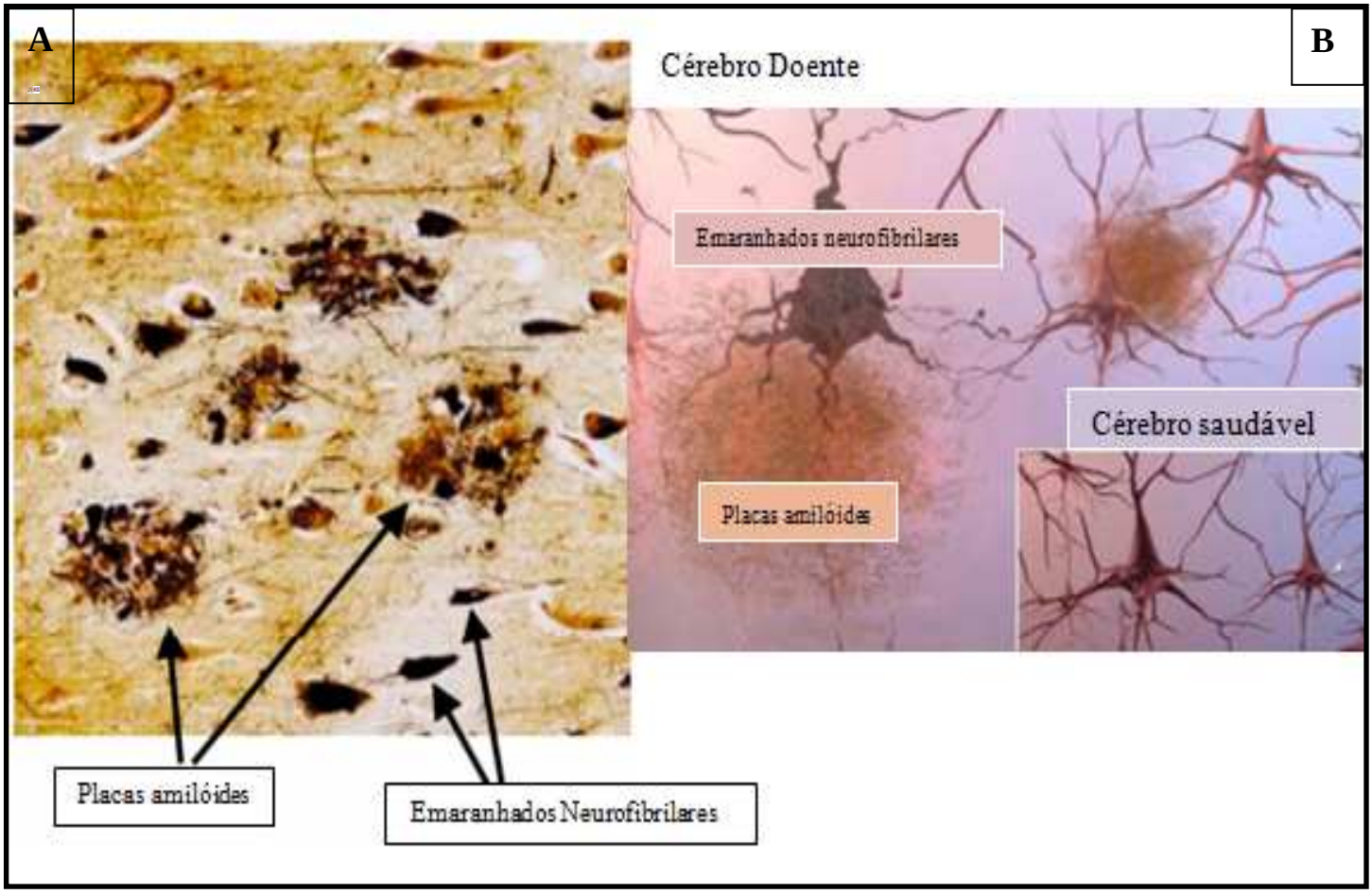

Figura13: A- Neurônio acometido pelas placas amilóides e emaranhado neurofibrilares característicos da doença de Alzheimer. B – Comparação entre um cérebro acometido pela DA e um cérebro saudável. Fonte: BLENNOW e ZETTERBERG, 2006. Adaptado.

Tem sido demonstrado que as placas de beta-amilóide no exterior dos neurônios afetam a atividade das enzimas quinases, que, por conseqüência, adiciona à proteína Tau uma quantidade excessiva de fosfato, ocasionando mudanças nesta proteína e desencadeando a formação dos emaranhados fibrilares e o acúmulo dessas fibrilas no interior dos neurônios (WILLIAMS, 2006; WIPPOLD et. al, 2008). Esses agregados são tóxicos e ocasionam a morte dos neurônios (Figura 14). Quando isso ocorre, os níveis do neurotransmissor acetilcolina diminuem, afetando as funções cognitivas (DESAI e CHAND, 2009). Portanto as placas amilóides são constituídas por depósitos

extracelulares de proteína beta amilóide enquanto os emaranhados neurofibrilares são agregados intracelulares compostos por uma forma hiperfosforilada da proteína Tau.

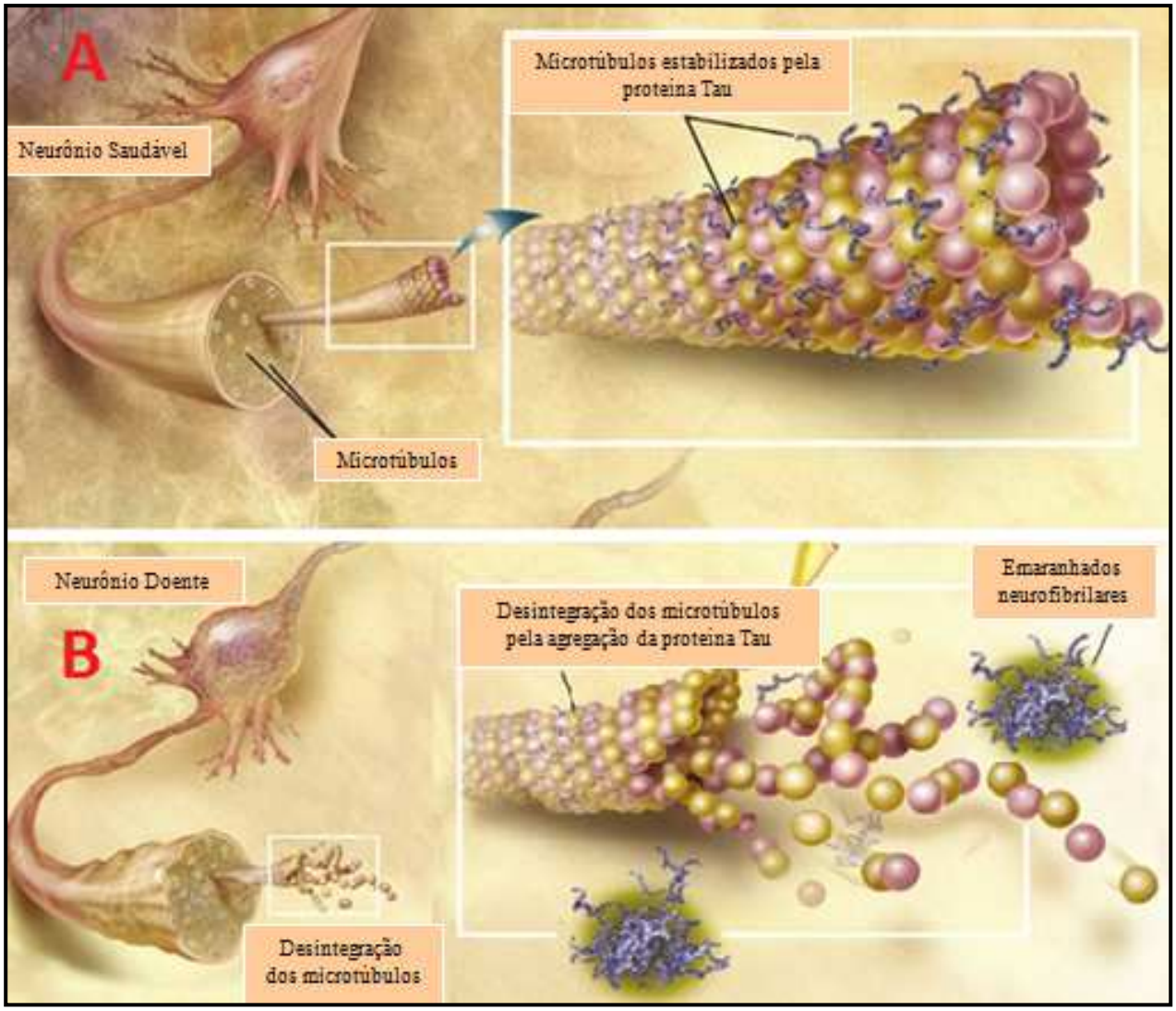

Figura14: Hiperfosforilação da proteína Tau ocasiona o mau funcionamento da proteína e sua conseqüente agregação em fibrilas. A – Neurônio saudável - a proteína Tau estabiliza os microtúbulos. B- Neurônio doente - ocorre a hiperfosforilação da proteína Tau que agrega formando os emaranhados neurofibrilares e desintegra os microtúbulos. (Adaptado de NIA, 2015).

Há duas formas da doença, uma familiar – hereditária que ocorre precocemente entre 40 a 50 anos de idade, atinge cerca de 5 a 15 % dos pacientes. A outra forma é idiopática cujo início se dá na faixa dos 60 a 70 anos aumentando a possibilidade de desenvolvimento com o avanço da idade, é responsável pela maioria dos casos. As

alterações no cérebro de um paciente portador da Doença de Alzheimer são demonstradas na figura 15.

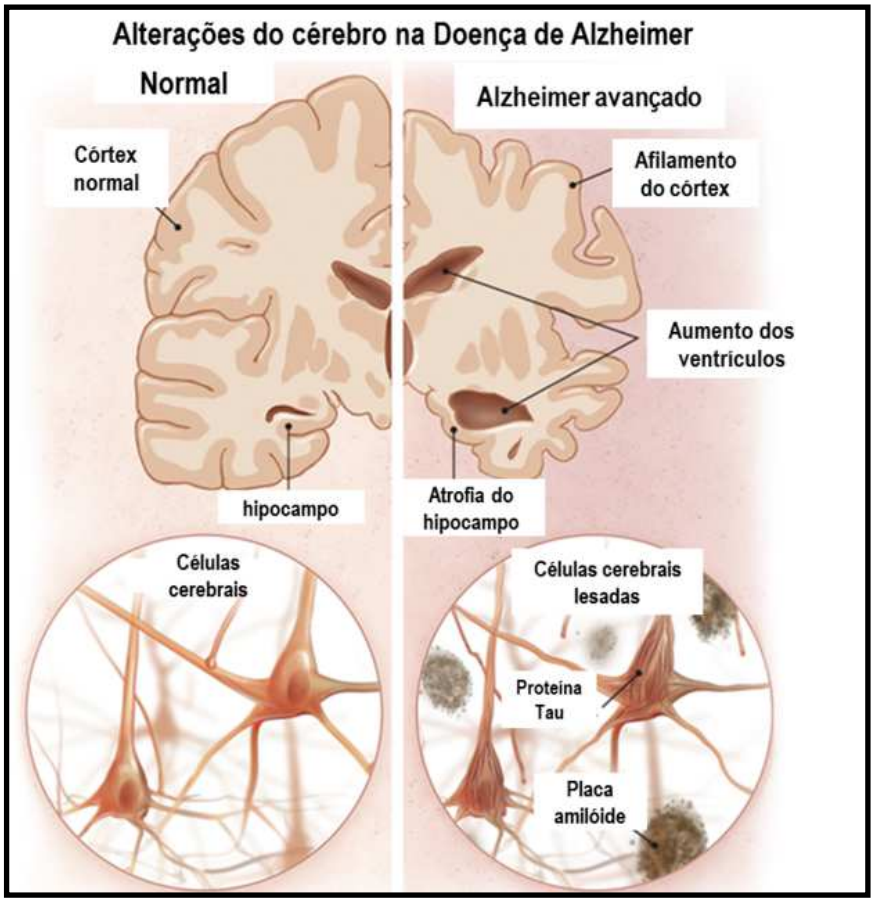

Figura 15: Alterações do cérebro na doença de Alzheimer. Comparação entre um cérebro saudável e um cérebro doente. Adaptado de JILL JIN, 2015.

4.1 - Medicamentos disponíveis para o tratamento da doença de Alzheimer

Por se tratar de um problema atual e que tende a aumentar em todo o mundo, já que surgem aproximadamente 4,6 milhões de novos casos a cada ano (BROOKMEYER et. al, 2007) pesquisadores têm concentrado seus esforços em descobrir medicamentos mais eficazes contra a DA. Muitos medicamentos já existem, mas nenhum método de tratamento se mostrou capaz de regredir a doença ou bloquear o processo de neurodegeneração, o que continua sendo um desafio para a investigação científica (SPUCH et. al, 2012).

Os portadores da doença de Alzheimer apresentam as fases leve, moderada e grave como mostrado na figura 16. Os sintomas da doença na fase leve incluem problemas com a memória em acontecimentos recentes (muitas vezes o primeiro sintoma), se perder em lugar familiar, problemas para concluir tarefas complexas tais como pagamento de contas e mudanças de humor e personalidade. Os sintomas da doença na fase moderada incluem piora da perda de memória e confusão, piora no quadro de alterações de humor e de personalidade, que pode incluir hostilidade ou paranóia, não reconhecendo os membros da família e amigos, e que precisa de ajuda com atividades como se vestir ou ir ao banheiro. Os sintomas da doença de Alzheimer grave incluem a perda da capacidade de falar e total dependência de outros para todas as atividades do dia-a-dia (JILL JIN, 2015). É importante ressaltar que o envelhecimento natural também causa um determinado grau de perda de memória, porém as mudanças relacionadas ao envelhecimento normal não devem causar problemas com as atividades do dia-a-dia.

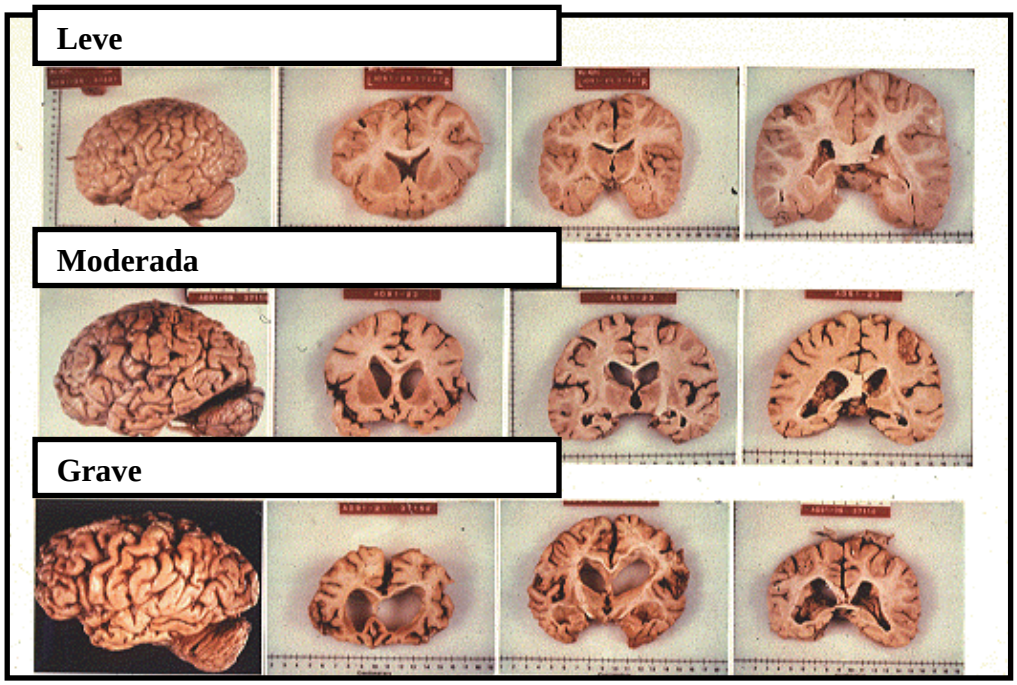

Figura 16: Diferentes estágios de progressão da Doença de Alzheimer. Adaptado de NIA, 2015.

A primeira medicação aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para tratar Alzheimer foi a Tacrina, em 1993 (ROMERO et. al, 2013) cujo mecanismo de ação consistia em impedir que a pouca acetilcolina remanescente não fosse destruída pela enzima acetilcolinesterase, o que aumentaria a sua concentração no cérebro. No entanto, devido aos fortes efeitos hepatotóxicos apresentados (WATKINS et. al, 1994), esta medicação deixou de ser utilizada.

Os medicamentos aprovados pelo FDA e utilizados para tratar os pacientes com DA são divididos em dois grupos: os anticolinesterásicos, que permitem a produção de acetilcolina, e a memantina, que é um antagonista do receptor de glutamato NMDA (N-methyl-D-aspartato) e funciona regulando a entrada de cálcio nos neurônios, diminuindo a morte cerebral (JOHNSON e KOTERMANSKI, 2006). Cabe destacar que esses medicamentos, que estão mostrados na tabela3, funcionam no sentido de retardar e tratar os sintomas nas diferentes fases da doença (figura16).

Os tratamentos disponíveis para tratar o paciente não são capazes de bloquear a progressão da doença, por isso o objetivo dos centros de pesquisa e das indústrias farmacêuticas é descobrir medicamentos que, de algum modo, modifiquem o metabolismo da substância amilóide ou impeçam a formação de fibras intraneuronais, presentes no cérebro dos pacientes e responsáveis pela progressão da doença. No entanto, isto é um desafio para a investigação cientifica, já que os mecanismos de ação que envolve a formação da DA, embora bastante estudados, ainda não são completamente esclarecidos (DESAI e CHAND, 2009; DINAMARCA et. al, 2011; KIMURA et. al, 2014).

Tabela 3: Drogas utilizadas para o tratamento da doença de Alzheimer.
Fonte: Adaptado de FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2015.

Nome	Tipo	Ação	Efeito Colateral
Donepezil (Aprovado pelo FDA em 1996)	Inibidor de Colinesterase. Prescrito para tratar os sintomas da Doença de Alzheimer leve a moderada e moderada a severa.	Impede a degradação da acetilcolina no cérebro.	Náuseas, vômitos, diarréia.
Rivastigmina (Aprovado pelo FDA em 2000)	Inibidor de Colinesterase. Prescrito para tratar os sintomas da Doença de Alzheimer leve a moderada. A apresentação *patch* é utilizada também na fase severa da doença.	Impede a degradação da acetilcolina e da butirilcolinesterase, um químico cerebral semelhante à acetilcolina no cérebro.	Náuseas, vômitos, diarréia, perda de peso, perda de apetite, fraqueza muscular.
Galantamina (Aprovado pelo FDA em 2001)	Inibidor de Colinesterase. Prescrito para tratar os sintomas da Doença de Alzheimer leve a moderada.	Impede a degradação da acetilcolina e estimula os receptores nicotínicos a liberar mais acetilcolina no cérebro.	Náuseas, vômitos, diarréia, perda de peso, perda de apetite.
Memantina (Aprovado pelo FDA em 2003)	Antagonista N-Metil-D-Aspartato (NMDA). Prescrito para tratar os sintomas da Doença de Alzheimer moderada a severa.	Bloqueia os efeitos tóxicos associados ao excesso de glutamato e regula a sua ativação.	Tontura, dor de cabeça, constipação, confusão.

Tendo em vista os dados epidemiológicos já mencionados sobre a Doença de Alzheimer, é importante enfatizar que desde o início do século 21 essa enfermidade é considerada uma ameaça à saúde pública (FERRI et. al, 2006) e apresenta grande interesse para a indústria farmacêutica, pois afeta 1 em cada 10 indivíduos com mais de 65 anos, pode ocorrer espontaneamente, possui fator idade-dependente, pode atingir qualquer pessoa, é incurável e o paciente chega a viver anos com a doença necessitando de medicamentos diários. Em todo o mundo, o número de doentes cresce a cada ano, aumentando ainda mais a necessidade de fomento a novos estudos. Muito já se descobriu sobre a biologia molecular da função cerebral das doenças neurodegenerativas, vários estudos têm mostrado avanços nas causas do mau enovelamento protéico que causa as placas amilóides, descobertas que certamente irão

ter repercussões no aparecimento de novos alvos e novos agentes terapêuticos. Espera-se que os benefícios terapêuticos venham a aumentar significantemente em consequência da descoberta de novos mecanismos envolvidos na patogênese.

CAPÍTULO 5: METODOLOGIA

5.1 - Prospecção Tecnológica

Ao rever a literatura sobre Parkinson e Alzheimer, foi possível constatar que muito se tem descoberto sobre a biologia molecular da função cerebral das doenças neurodegenerativas, intensos estudos realizados por vários grupos de pesquisa tem mostrado avanços nas causas do mau enovelamento protéico que causa as placas amilóides, no entanto, os mecanismos que levam a produção dos agregados responsáveis pelo aparecimento da doença, ainda não foram esclarecidos. A ciência caminha no sentido de descobrir um composto ou um método capaz de evitar a formação ou mesmo eliminar esses agregados, descobertas que certamente irão ter repercussões no aparecimento de novos alvos e novos agentes terapêuticos, espera-se que os benefícios terapêuticos venham a aumentar significantemente em conseqüência da descoberta de novos mecanismos envolvidos na patogênese.

Uma das formas de delinear os avanços da ciência e tecnologia é o uso da prospecção tecnológica. A Prospecção tecnológica pode indicar quais são os principais avanços encontrados para o tratamento dessas doenças, projeções do desenvolvimento de vertentes dessa tecnologia, bem como contribuirá para a identificação dos gargalos existentes nos tratamentos terapêuticos e no desenvolvimento de novos medicamentos, fornecendo assim uma quantidade significativa de informações imprescindíveis ao corpo científico das áreas que estão diretamente ou indiretamente envolvidas com esta tecnologia.

Em 1985, Coates definiu o *foresight* (termo em inglês que corresponderia à prospecção tecnológica) como "um processo pelo qual pode-se chegar a um entendimento mais completo das forças que moldam o futuro a longo-prazo e que

devem ser levadas em consideração na formulação de políticas, planejamento e tomadas de decisão. *Foresight* inclui meios qualitativos e quantitativos para monitorar pistas e indicadores das tendências de desenvolvimento e seu desenrolar, e é melhor e mais útil quando diretamente ligado à análise de políticas e suas implicações (MILES et. al, 2003). O *foresight* nos prepara para as oportunidades futuras. No Governo, *foresight* não define políticas, mas pode ajudá-las a serem mais apropriadas, mais flexíveis e mais robustas em sua implementação, em tempos e condições que se alteram sendo portanto uma etapa do planejamento (COSTANZO e MACKAY, 2009).

A prospecção tecnológica visa incorporar informações ao processo de gestão tecnológica, tentando predizer possíveis estados futuros da tecnologia ou condições que afetam sua contribuição para as metas estabelecidas (CANONGIA, PEREIRA e ANTUNES, 2006; GEORGHIOU, 2008;) e envolver os atores em torno desta questão.

Portanto, a prospecção tecnológica se torna uma excelente ferramenta para a avaliação do cenário Brasileiro e Mundial no que se refere ao desenvolvimento de fármacos e medicamentos para o tratamento de doenças como o Mal de Parkinson e Mal de Alzheimer.

A prospecção tecnológica designa atividades de prospecção centradas nas mudanças tecnológicas, em mudanças na capacidade funcional ou no tempo e significado de inovação. Sendo assim, a prospecção tecnológica vem a ser uma das formas de se avaliar o desenvolvimento de uma tecnologia e o caminho que a mesma pode seguir.

As técnicas de prospecção são as mais variadas, dentre elas as mais utilizadas são a análise da literatura específica (artigos científicos e documentos de patente), opinião de especialistas, cenários, etc. Nesta Tese, a técnica adotada será a analise da literatura especializada, uma vez que o setor farmacêutico tem como suporte a pesquisa

básica divulgada em artigos científicos e o desenvolvimento da pesquisa aplicada descrita nos documentos de patentes.

5.2 – Corte Temporal

As buscas utilizadas neste trabalho foram feitas em 2013 e atualizadas em 2014, e o corte temporal foi de 1995 a 2012. Este período inicial foi escolhido porque foi quando o Brasil assinou o acordo TRIPS (Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados com o Comércio). Em âmbito internacional, os direitos de propriedade industrial, e, portanto, os direitos patentários, são regidos pelo Acordo TRIPS, que entrou em vigor em janeiro de 1995 (ROBINE, 2008) Apesar dos países em desenvolvimento terem um tempo de 10 anos para se adequarem ao acordo TRIPS, o Brasil aderiu ao acordo imediatamente aplicando-o à lei nacional, dispensando o prazo de 10 anos que teria para adequar-se, por ser país em desenvolvimento (GONTIJO, 2005). Sendo assim, a partir de 1996 o Brasil passou a permitir o patenteamento de produtos e processos farmacêuticos, o que não era permitido de acordo com a legislação anterior. No que diz respeito ao ano de 2012 para término dos depósitos a serem considerados na análise, esse período foi definido devido ao tempo de sigilo e de indexação nas bases, pois durante a fase de sigilo, o pedido não é passível de recuperação nas bases de dados patentários.

Para harmonização dos dados as buscas de artigos e patentes foram feitas com o mesmo corte temporal.

5.3 - Estratégias de Busca

Uma forma de se avaliar tecnologicamente as diretrizes relacionadas ao potencial de inovação é a utilização de informações contidas em patentes e em ciência básica (artigos/citações científicas). As patentes fornecerão os melhores indicadores sobre o status da tecnologia no que se refere à pesquisa e desenvolvimento, visto que elas refletem o interesse e tendências não só da Indústria Farmacêutica como também de centros de pesquisa. As publicações científicas e suas citações são bons indicadores de P&D, antecipando eventuais inovações.

A metodologia empregada para a prospecção tecnológica deste trabalho foi dividida em quatro grandes etapas (Figura 17), sendo a primeira a seleção da base de dados mais adequada para os propósitos deste trabalho. A etapa posterior consistiu na busca e recuperação de artigos científicos e pedidos de patente referentes a medicamentos para tratar as doenças de Parkinson e Alzheimer, seguida de uma terceira etapa envolvendo o tratamento destes dados e por último, a análise dos dados recuperados.

Após a coleta dos dados (documentos de patentes e artigos científicos), foi realizada a etapa de adequação dos dados para harmonização das informações. Concluída a harmonização dos dados, foi possível extrair informações básicas sobre o objeto de interesse do trabalho, tais como o total de documentos selecionados, principais linhas de estudo, países e empresas que dominam essa tecnologia. Estes tratamentos necessitam ser realizadas por softwares específicos permitindo o aprofundamento da análise face à abrangência do escopo definido para avaliação: vários produtos sob múltiplas variáveis. Embora as fontes utilizadas para recuperação de dados eletrônicos possuam ferramentas avançadas de busca, estas não são suficientes

para sustentar, isoladamente, uma análise mais complexa. Portanto, as informações recuperadas, foram importadas para o software Vantage Point® (VP), versão 8.0.

Esta ferramenta de análise de dados é bastante útil para realizar o *data mining*, pois facilita a avaliação de informações brutas, permitindo o processamento de grande quantidade de dados e adequação dos mesmos para harmonização das informações. No caso das patentes, muitas vezes a mesma empresa tem diferentes denominações no campo depositante ou inventores, No caso dos artigos científicos, isso ocorre com as afiliações e também com o nome dos autores e isso pode ser padronizado. Outra função importante é a utilização de filtro de limpeza, que permite excluir repetições de documentos e termos que causam ambiguidade.

Concluída a harmonização dos dados, é possível extrair informações básicas sobre o objeto de interesse do trabalho, tais como o total de documentos selecionados, as principais linhas de pesquisa, os países e as empresas que dominam essa tecnologia, além de realizar análises sobre o desenvolvimento do setor tecnológico.

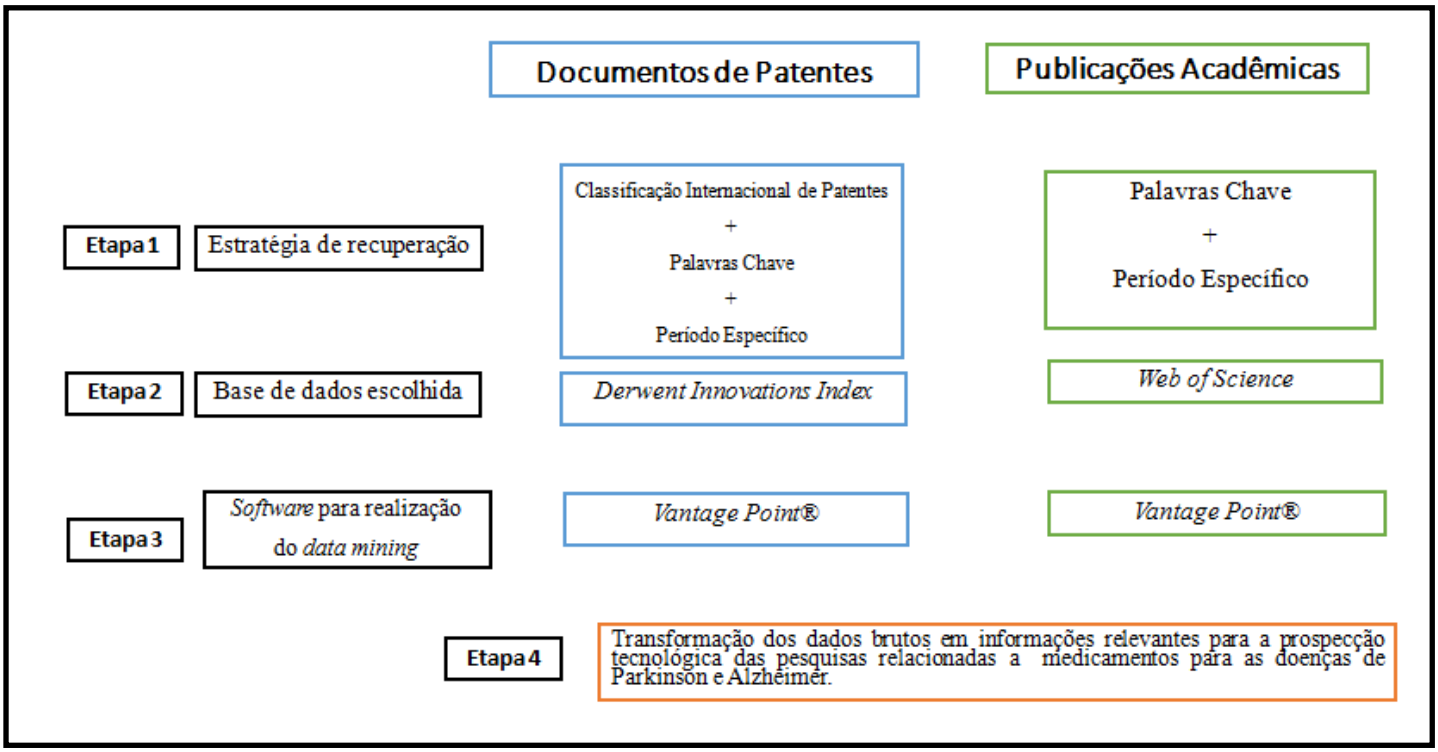

Figura 17: Diagrama da Metodologia. Elaboração Própria.

5.4 - Publicações Científicas

A produção científica mundial pode ser utilizada como indicador para se avaliar a participação de países/regiões em determinados campos científicos, bem como o papel de uma instituição ou de um grupo de pesquisa (DANIE, 2008). A quantidade de informação gerada mundialmente é enorme. Estimativas de 2007 apontavam que eram publicados anualmente cerca 2,5 milhões de artigos científicos em 34 mil revistas (REHEN, 2007). Neste cenário de abundância de publicações, a produção científica ganha importância crescente como fator de impulsão da ciência, tecnologia e consequentemente a inovação e a competitividade. E os indicadores de produção podem contribuir, por exemplo, para a análise dos resultados da infraestrutura disponível e das políticas de investimento em pesquisa científica e tecnológica. Também são úteis na análise da dinâmica das diferentes áreas científicas, inclusive na identificação e compreensão de áreas emergentes ou consolidadas e como resultado é possível elaborar políticas públicas de ciência e tecnologia (FAPESP, 2010).

Para avaliar o conhecimento científico gerado na área de medicamentos para tratamento de Parkinson e Alzheimer foram realizadas buscas na base de dados Web of Science (WOS). Esta base que está mostrada na figura 18, foi escolhida por ser uma ferramenta que permite o acesso a artigos científicos em todas as áreas de conhecimento, cobre aproximadamente 12.000 periódicos com acesso desde 1945 e é atualizada semanalmente. A WOS é disponibilizada gratuitamente a todos os professores e alunos de instituições públicas via Portal de Periódicos Capes por meio de assinatura junto à *Thomson Reuters Scientific*. A busca também foi feita na base de dados Pubmed, mas por não acrescentar documentos novos à busca de

artigos pertinentes, foi definido que a WOS seria a ferramenta utilizada para a realização deste trabalho.

Os símbolos de truncagem são uma importante estratégia, pois através deles é possível encontrar palavras no singular ou plural, e variações de escrita das palavras. Existem três símbolos de truncagem disponíveis para utilização na Web of Science. O asterisco (*) é utilizado para recuperar qualquer quantidade de caracteres. O operador (AND) busca por todos os termos digitados e o operador (OR), busca pelo menos um dos termos digitados. Colocar termos entre aspas, (“ ”) significa pesquisar pela frase ou termo exato. Esse tipo de estratégia minimiza as possibilidades de perda de documentos na busca. Outro mecanismo do WOS utilizado nas buscas foi a opção de selecionar o tipo de documento desejado, no caso deste trabalho o documento escolhido foi *“original article”*, mas a ferramenta também dá a opção de buscar por *“review”*, *“proceedings paper,” “book capter” etc.*

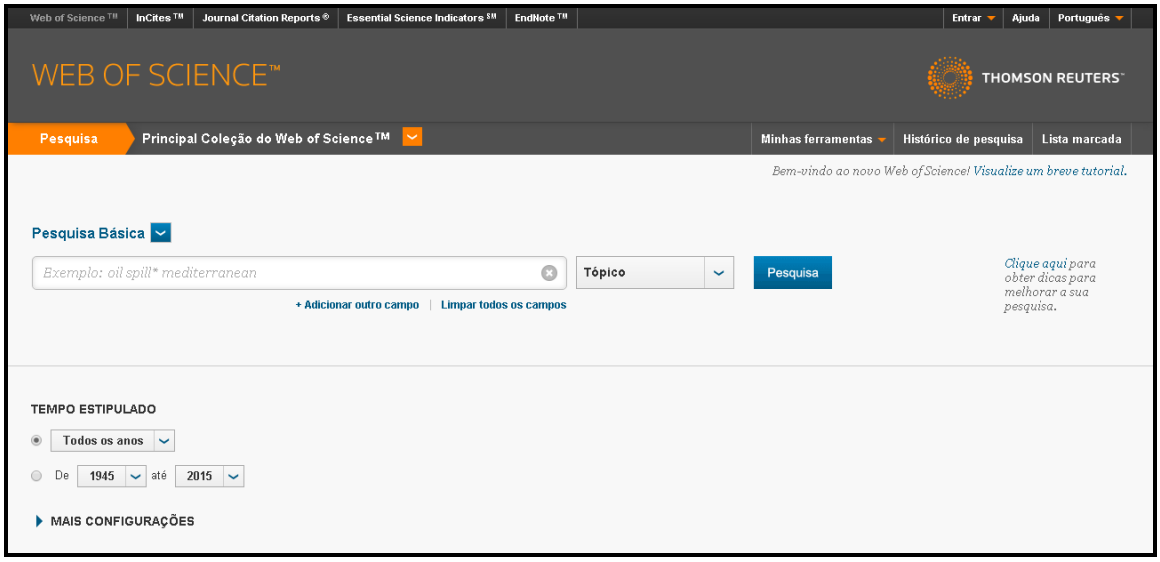

Figura 18: Mecanismo de busca de artigos da base de dados da *Web of Science*.

5.4.1 – Publicações Científicas sobre a Doença de Parkinson

Conforme capítulo 3 sobre doença de Parkinson e revisão da literatura pertinente, as palavras chave utilizadas na busca foram *Parkinson* and "substantia nigra*" *or "alpha synuclein" or "lewy bodies"*. Foram recuperados um total de 17.510 artigos científicos. As duplicatas foram removidas através da ferramenta "*remove duplicate*", restando 17.212 artigos. A maioria desses artigos trata do entendimento da doença, do mau enovelamento protéico e do processo de agregação, mas alguns não são específicos sobre Parkinson, fazendo apenas uma citação a esta doença. Através da leitura dos resumos foi possível verificar que haviam artigos relacionando *lewy bodies* a outras enfermidades, não estando exclusivamente envolvido na doença de Parkinson, o mesmo aconteceu com o termo *dopominergic neurons*. Foi feita uma seleção para separar os artigos que tratam de drogas ou medicamentos para tratar Parkinson, através da busca por drug ou medicine no título ou no resumo, após essa limpeza o arquivo final apresentava 1565 artigos para o período considerado

5.4.2 – Publicações Científicas sobre a Doença de Alzheimer

Foi utilizada a mesma metodologia descrita para Parkinson. No caso da busca de artigos científicos sobre DA as palavras chave definidas conforme capítulo 4 de Alzheimer foram: *Alzheimer* and dementia* and neurodegen* or "beta amyloid" or "tau protein" or "amyloid beta"*. Com esta estratégia de busca foram recuperados 28158 artigos no período considerado. A primeira etapa foi a retirada das duplicatas, que gerou um arquivo com 24.079 publicações. Na próxima etapa da limpeza desse arquivo, foi verificada a presença de artigos que continham o termo *tau protein* no título ou no resumo, mas que não continham a palavra Alzheimer. Esses artigos não se

tratavam da doença Alzheimer e foram excluídos. A proteína Tau não é específica para Alzheimer, embora esteja envolvida no processo de instalação da doença. A leitura dos artigos mostrou que o acúmulo da proteína Tau (agregados) no cérebro está também envolvida em outras doenças neurodegenerativas e não somente com o Alzheimer. Alguns artigos se referiam a *Creutzfeld Jacob Disease*, uma variante da doença conhecida como mal da vaca louca e foram excluídos.

A maioria dos artigos recuperados na busca estava relacionada ao mecanismo de instalação da doença, ao mau enovelamento protéico, a etiologia e foram descartados. Diante deste grande volume de dados brutos foi realizada uma limpeza para selecionar apenas os artigos que interessam para a análise da pesquisa, assim foi buscado os termos drug ou medicine no título ou no resumo o que nos possibilitou selecionar os artigos científicos que estavam relacionados a drogas ou medicamentos para tratar Alzheimer gerando um arquivo final com 2286 documentos.

5.5 – Documentos de Patentes

Estudos prospectivos realizados por empresas, institutos de pesquisa e órgãos governamentais no mundo todo utilizam as informações contidas em documentos de patentes (ANTUNES, 2013). Considerada uma das mais ricas fontes de informações tecnológicas existentes na atualidade, o documento de patente apresenta uma descrição técnica detalhada com estrutura de informação catalogada e uniforme.

A busca de documentos de patentes foi realizada na base de dados *Derwent Innovation Index* (DII), que é parte do acervo disponibilizado no portal CAPES do Ministério da Educação (MEC). Esta base contém uma cobertura internacional que abrange documentos arquivados, publicados e, por vezes, concedidos em mais de 40

países desde 1963 até os dias de hoje, é atualizada semanalmente e contém mais de 16 milhões de invenções práticas. As informações de patente são coletadas com 41 autoridades emissoras de patente em todo o mundo. (ANTUNES et.al, 2013). Uma das principais vantagens no uso desta base é que os resumos dos documentos são reescritos de forma concisa por especialistas no assunto, o que facilita a leitura, uniformização dos nomes dos depositantes e análise. Além disso, é possível acessar o registro primário da patente completa, o que facilita a recuperação da informação de forma mais apurada de documentos de interesse, sendo uma poderosa ferramenta de pesquisa, (Figura 19).

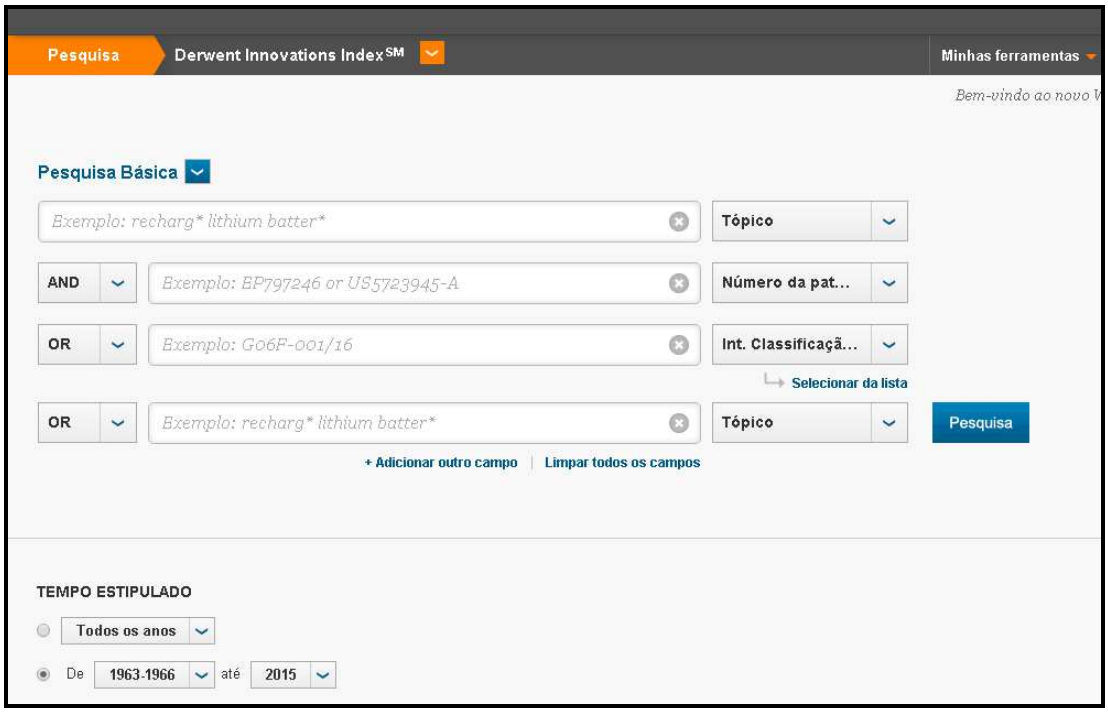

Figura 19: Mecanismo de busca de patentes da base *Derwent Innovation Index* (DII).

A busca foi feita no ano de 2013 e atualizada em 2014 e o período escolhido foi o mesmo para todas as buscas desse trabalho, conforme já mencionado. Para busca de patentes foi realizado o cruzamento entre palavras-chave e as subdivisões específicas da Classificação Internacional de Patentes (CIP). A CIP é um sistema estabelecido através do Acordo de Estrasburgo em 1971, e provê um sistema hierárquico de símbolos independentes de qualquer idioma para a classificação de patentes de acordo com as

diferentes áreas de tecnologia às quais elas pertençam (WIPO, 2010). A CIP divide o conhecimento tecnológico em oito grandes áreas (Seções), sendo:

Seção A - Necessidades Humanas

Seção B - Operações de Processamento; Transporte

Seção C - Química e Metalurgia

Seção D - Têxtil e Papel

Seção E - Construções Fixas

Seção F - Eng. Mecânica; Iluminação; Aquecimento; Armas; Explosão

Seção G – Física

Seção H – Eletricidade

A Classificação é composta por uma combinação de letras e números. A CIP A61P25/16 compreende especificamente os medicamentos antiparkinsonianos (Figura 20).

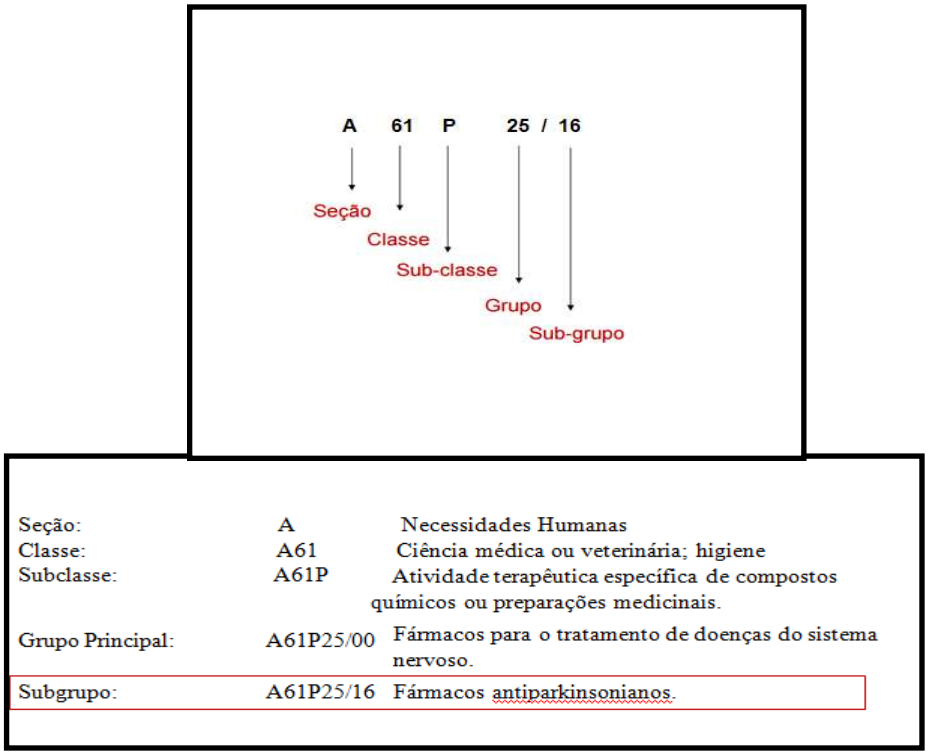

Figura 20: Classificação Internacional de Patentes para tratamento do sistema nervoso, Doença de Parkinson. Elaboração própria a partir das informações obtidas na Classificação Internacional de Patentes (CIP)

A base de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) foi utilizada para validar os depósitos e documentos de patentes feitos no Brasil. A figura 21 mostra a ferramenta de busca disponibilizada pelo INPI.

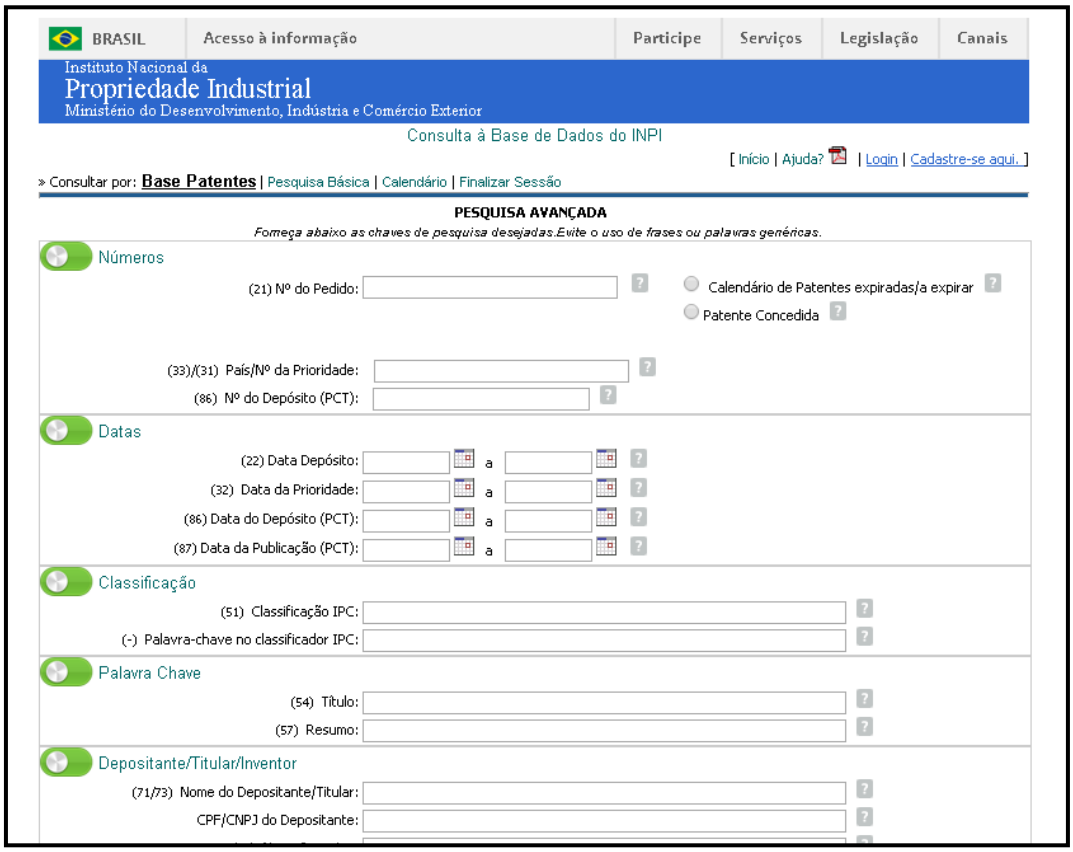

Figura21: Mecanismo de busca de patentes da base de dados do INPI. Interface da ferramenta.

5.5.1 – Documentos de Patentes sobre Doença de Parkinson

As palavras chave utilizadas na busca foram *Parkinson and drug* e a classificação internacional de patentes especifica A61P- 025/16 drogas anti parkinsonismo. Foram recuperados um total de 3055 documentos, que após a retirada das duplicatas, através da data e número de prioridade, gerou um arquivo final contendo 2782 documentos de patentes.

5.5.2 - Documentos de Patentes sobre Doença de Alzheimer

A estratégia utilizada foi por busca de palavras-chave junto com a Classificação Internacional de Patentes no título e no resumo. As palavras-chave utilizadas na busca foram: *Alzheimer and drug*. A Classificação Internacional abrangida foi definida, para atender aos pedidos de patentes que realmente interessam para a análise, neste caso foi utilizada a classificação A61P 25/28 (tratamento de distúrbios neurodegenerativos do sistema nervoso central, p. ex., agentes nootrópicos, intensificadores de cognição, fármacos para tratamento da doença de Alzheimer ou outras formas de demência), que está mostrada na figura 22. Pode se notar que esta classificação para doença de Alzheimer é mais ampla, abrangendo outras formas de demência do que a classificação existente para doença de Parkinson que é bem específica. Foram recuperados na busca 4184 documentos. Através da data e número de prioridade foi feita a retirada das duplicatas, resultando em um arquivo final com 3919 patentes.

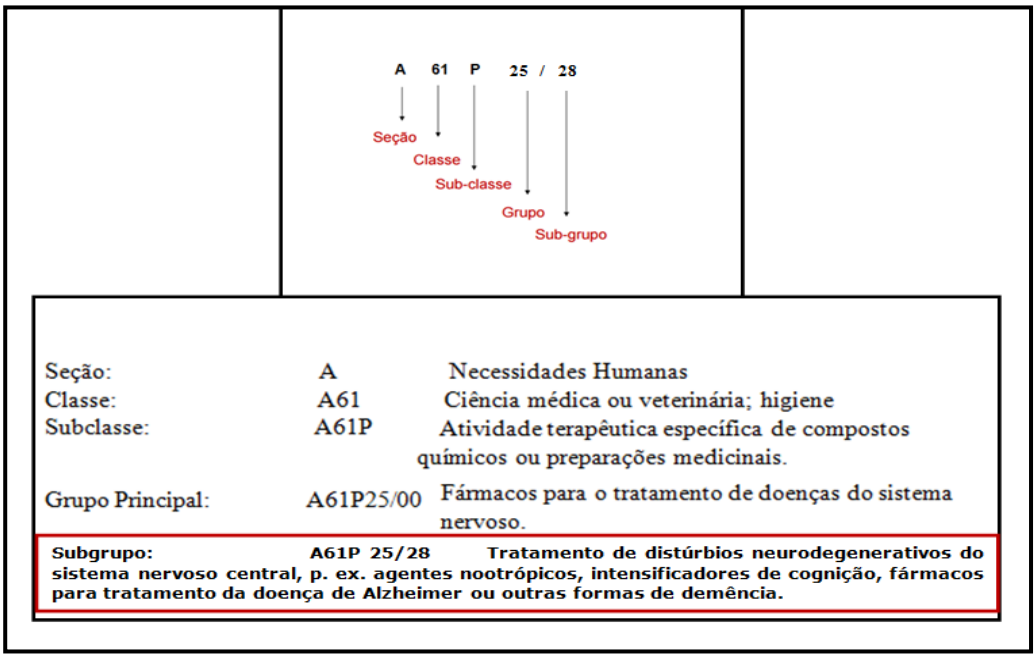

Figura 22: Classificação Internacional de Patentes para tratamento do sistema nervoso, Doença de Alzheimer. Elaboração própria a partir das informações obtidas na Classificação Internacional de Patentes (CIP)

CAPÍTULO 6: RESULTADOS E DISCUSSÕES – DOENÇA DE PARKINSON

6.1 - Publicações de Artigos Científicos - Doença de Parkinson

A análise de artigos científicos se torna uma ferramenta importante para entender o processo que envolve a construção do conhecimento nessa área, pois permite identificar os especialistas, mapear as colaborações, instituições e países que estão pesquisando o assunto.

Conforme descrito na metodologia a busca de artigos científicos na base de dados da Web of Science sobre medicamentos para Parkinson retornou um total de 1565 documentos no período de 1995 a 2012.

Através da análise da evolução temporal desses artigos científicos sobre medicamentos para Parkinson, pode-se observar o crescimento do interesse acadêmico no tema, figura 23, onde as publicações científicas na área aumentaram muito ao longo dos anos. Esse aumento ocorre na medida em que o número de casos da doença avança significativamente, mostrando que as instituições de pesquisa estão estudando os mecanismos envolvidos na perda de neurônios dopaminérgicos com o intuito de obter um tratamento eficaz.

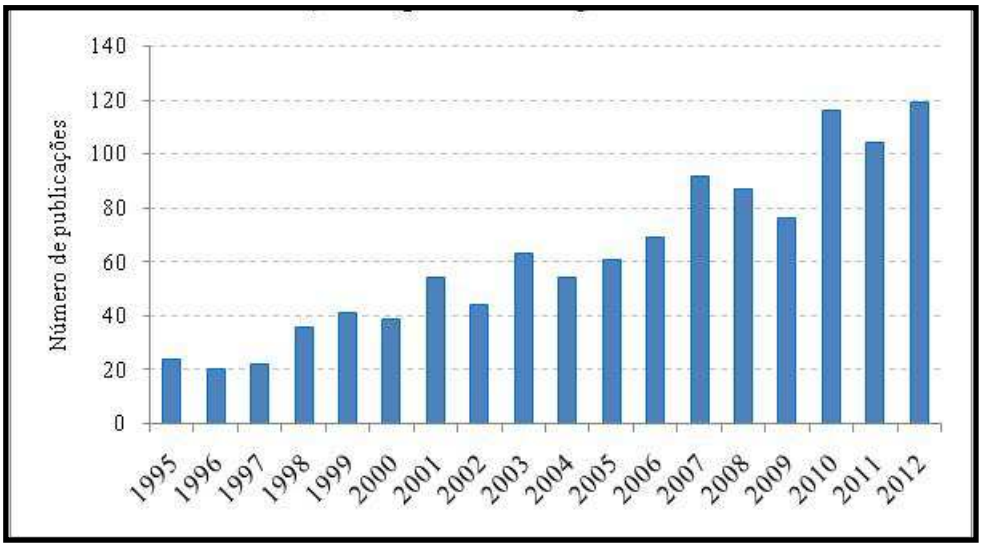

Figura 23: Evolução temporal dos artigos científicos sobre medicamentos para tratar a Doença de Parkinson no período de 1995 a 2012. Elaboração própria a partir das informações recuperadas na base de dados da WOS.

Os principais países envolvidos em publicações na área de drogas para tratar a Doença de Parkinson são mostrados na figura 24. Esses resultados foram obtidos através da análise do país de origem do autor principal.

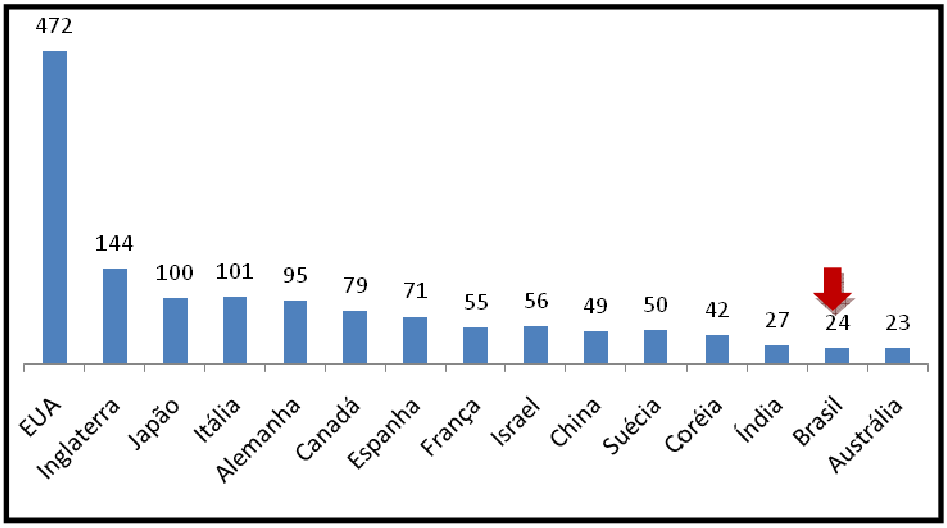

Figura 24: País do autor principal nas publicações científicas sobre medicamentos para tratar Doença de Parkinson no período de 1995 a 2012. Elaboração própria a partir das informações recuperadas na base de dados do WOS.

6.1.1- Principais Instituições

É notório, considerando a análise da figura 23, que os Estados Unidos concentram cerca de 30% de toda a publicação mundial, liderando as publicações científicas sobre o assunto. Esse cenário é compatível com o interesse cada vez urgente dos Estados Unidos em investir nesse tipo de estudo, pois os americanos portadores do mal de Parkinson ultrapassam a marca de 1 milhão e a cada ano mais de 60.000 novos pacientes são diagnosticados (PARKINSON'S DISEASE FOUNDATION, 2015). Importante ressaltar que esses dados não contabilizam o grande número de casos da doença ainda não detectados.

A identidade das instituições mais envolvidas nessa temática foi revelada quando analisou-se a instituição de origem do autor principal. Foi considerada para esse ranking instituições que eram responsáveis por 20 ou mais artigos na área. Os resultados da figura 25 mostram as instituições que se destacam no período de 1995 a 2012 estabelecido para a busca.

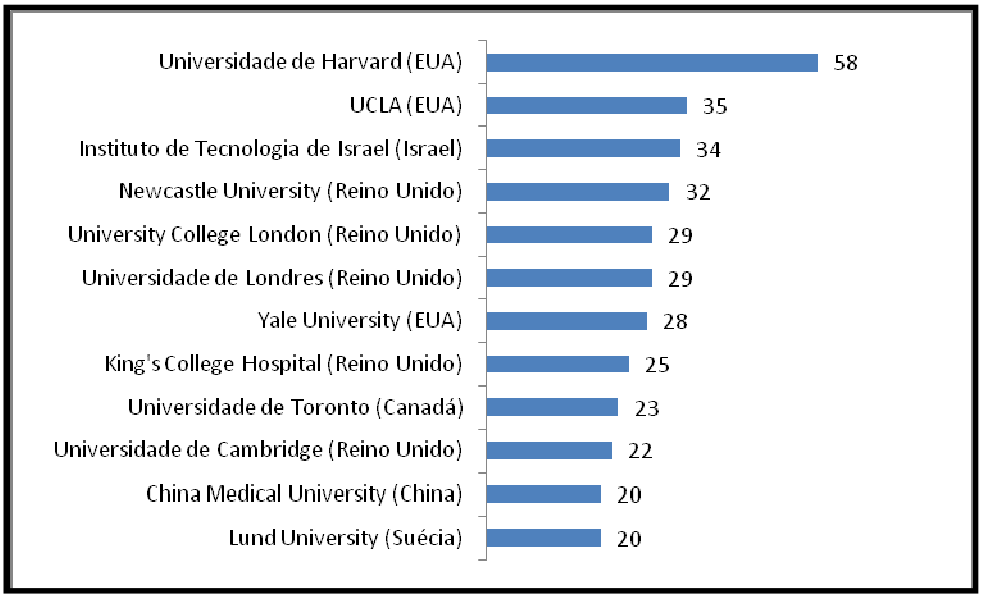

Figura 25: Instituições e país de origem que mais publicaram artigos científicos sobre drogas para tratamento da Doença de Parkinson. Elaboração própria a partir dos dados extraídos do WOS no período de 1995 a 2012.

Como foi mostrado nas figuras 24 e 25, os EUA é bastante inserido nessa área da ciência apresentando uma liderança em quantidade de publicações, optou-se, portanto em identificar as instituições americanas que mais publicaram sobre tratamento da doença de Parkinson, e para isso foi feito um recorte das 10 mais atuantes, nota se que 8 dessas instituições são universidades (figura 26), sendo Harvard a que apresenta maior número de artigos científicos sobre o tema.

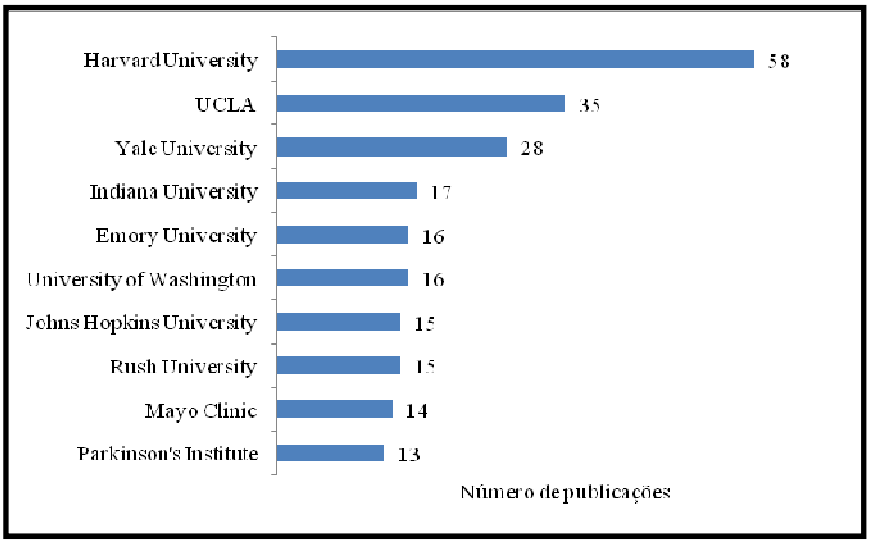

Figura 26: Instituições Americanas que mais publicam artigos científicos sobre drogas para tratamento da Doença de Parkinson. Elaboração própria a partir dos dados extraídos do WOS no período de 1995 a 2012.

Das 10 instituições americanas que mais publicaram sobre tratamento da doença de Parkinson no período estabelecido neste trabalho, 3 apresentam mais de 20 artigos científicos no assunto e serão descritas a seguir.

A Universidade de Harvard possui um núcleo especializado pioneiro na pesquisa biomédica do sistema nervoso, o Neuro Discovery Center, com um quadro de pesquisadores altamente qualificado e dedicado em acelerar a descoberta de tratamentos eficazes e a cura para a doença (HARVARD NEURODISCOVERY CENTER, 2015).

Seus trabalhos investigam mecanismos que possam interferir na evolução da enfermidade e tentam bloquear o processo da neurodegeneração (CONWAY et. al,2000; CHEN et. al,2003; WERNIG et. al,2008; KLEIN e SCHLOSSMACHER,2006; CONWAY et. al,2001; SCHERZER et. al,2003). Para mensurar a qualidade da pesquisa sobre doença de Parkinson realizada por esta universidade foi feita uma consulta no Google acadêmico inserindo os títulos das publicações e o resultado foi que todas as publicações apresentaram um alto índice de citação, mostrando o alto nível dos trabalhos oriundos da Universidade de Harvard.

Outro grande centro de pesquisa nesta área é a Universidade da Califórnia (UCLA) que conta com o Centro para o Estudo da Doença de Parkinson (CSPD). A UCLA desenvolve pesquisas dedicadas a abordar a demanda reprimida por tratamentos que busquem parar ou mesmo reverter o curso da doença. Um dos principais centros da nação para a pesquisa básica e translacional sobre Parkinson, o CSPD é um esforço de colaboração entre os docentes do departamento de Neurologia com colegas de outros departamentos da UCLA. Os artigos cientificos desenvolvidos e publicados no CSPD buscam estudar o efeito dos genes e do ambiente em seres humanos, animais e modelos celulares, para a compreensão do papel dos fatores moleculares e celulares em neuroproteção e neurodegeneração (FLEMING et. al, 2004; RAVINA et. al, 2007; WAHNER et. al, 2007 ; ONO et. al, 2008, RITZ et. al, 2010; CHESSELET, et. al, 2012). Estudos ainda incluem ensaio de medicamentos e intervenções cirúrgicas (UCLA, 2015).

A Universidade de Yale possui um grande Departamento de Neurologia, que abriga o Centro de Transtornos do Movimento aonde médicos e cientistas se dedicam ao reconhecimento, avaliação, tratamento e compreensão dos transtornos do movimento, incluindo o Mal de Parkinson. (SEIBYL, 2008; CHOI et. al, 2010; ROGERS et. al,

2011; MORROW et. al, 2011). O grupo de pesquisa realiza estudos clínicos, e todos os pacientes têm a opção de participar de um ou mais ensaios clínicos, atua no ensino, fornecendo qualificação permanente na área da doença de Parkinson e outros distúrbios de movimento para estudantes de medicina, neurologia e médicos residentes, e visitantes (Departamento de Desordens do Movimento da Universidade de Yale, 2015).

O Instituto de Parkinson, embora tenha menos de 20 publicações na área, é descrito aqui por ser referência em pesquisa, tratamento e diagnóstico do mal de Parkinson. O referido Instituto possui um grande número de citações em suas publicações científicas, indicando a qualidade da pesquisa desenvolvida no instituto que aborda desde o papel da alfa-sinucleína na patogênese da doença, novas estratégias neuroprotetoras, tratamento com nicotina até a estimulação de células-tronco (LANGSTON et. al, 1999; QUIK e KULAK, 2002; SCHÜLE et. al, 2009). O Instituto é voltado exclusivamente para pesquisas na área da doença de Parkinson, trabalhando também na qualificação de profissionais, é uma organização independente sem fins lucrativos que combina pesquisa e assistência ao paciente portador da doença de Parkinson (Parkinson's Institute, 2015).

6.1.2- Principais Grupos de Pesquisa

Ao realizar uma análise sob a ótica dos principais autores responsáveis por essas publicações (tabela 4), foi verificada que os principais grupos de pesquisa são de instituições mostradas na figura 25. Essa análise levou em consideração o número de publicações por autor fazendo um recorte nos autores com 10 ou mais publicações e a qualidade das publicações que foi avaliada através da citação dos artigos científicos.

Tabela 4: Principais autores de artigos científicos relacionados ao tratamento da doença de Parkinson no período de 1995 a 2012. Elaboração própria a partir dos dados recuperados na base da WOS.

ESPECIALISTA	Número de Artigos	INSTITUIÇÃO	PAÍS
Moussa Youdim	28	Instituto de Tecnologia de Israel	Israel
Peter Jenner	13	King's College Hospital	Reino Unido
Ian McKeith	13	Universidade de Newcastle	Reino Unido
Anthony Schapira	11	University College London	Reino Unido
David Rubinsztein	10	Universidade de Cambridge	Reino Unido
Anders Björklund	10	Universidade de Lund	Suécia
Yoshihisa Kitamura	10	Universidade de Kyoto	Japão

Observando o ranking das instituições mostrado na figura 25 nota-se que embora as universidades de Harvard e UCLA ambas americanas sejam as mais produtivas no assunto, os grupos de pesquisa com maior destaque não são provenientes dessas universidades. Isso acontece porque são muitos os autores dentro da mesma instituição envolvidos com esse tipo de estudo, o que dilui a produtividade dos autores dificultando a identificação de um grupo específico.

Evidencia-se o grupo de pesquisa do professor Moussa Youdim do Instituto de Tecnologia de Israel como um grupo bastante impactante nessa área. A referida equipe é responsável por 80% da produção científica que envolve medicamentos para tratamento da doença de Parkinson dessa Instituição. O grupo de pesquisa chefiado pelo Dr. Youdim ajudou a desenvolver o Azilect®, uma droga para tratar os sintomas da doença de Parkinson. Trata-se do medicamento Rasagilina que foi desenvolvido no Instituto de Tecnologia de Israel e comercializado pela *Teva Pharmaceuticals* de Israel. A Rasagilina é um inibidor irreversível da monoamina-oxidase (MAO-B), que degrada a dopamina. O tratamento com a Rasagilina, no entanto, aumenta as quantidades de

dopamina no cérebro e é utilizado como uma monoterapia no início da doença de Parkinson ou como terapia adjuvante nos casos mais avançados. Foi aprovado pelo FDA em 2006 e é considerada uma das principais drogas para o tratamento da Doença de Parkinson sendo prescrito para pacientes em 56 países.

O grupo trabalhou também com o desenvolvimento da Deprenyl (selegilina), medicamento descoberto em 1975 e que atua impedindo a degradação da dopamina e, deste modo, prolonga a sua ação. Hoje o professor Moussa Youdim trabalha com uma possível medicação denominada Ladostigil, que se encontra na fase II de estudos clínicos, trata-se de possível fármaco neuroprotector inibidores da monoamina oxidase MAO-B e estudos de outras possíveis medicações que estão na fase pré-clínica. Os artigos científicos do professor Youdim são de grande impacto e citação, o que mostra mais uma vez a relevância da sua pesquisa para o tratamento do mal de Parkinson, o professor também atua em pesquisas para tratamento da doença de Alzheimer (BERG et. al, 2001; YOUDIM e BAKHLE, 2006; YOUDIM et. al, 2001; AMIT e YOUDIM, 2004; YOUDIM et. al, 2001; YOUDIM, EDMONDSON e TIPTON, 2006; GRÜNBLATT et. al, 2004.)

O pesquisador Peter Jenner do Instituto de ciências farmacêuticas do King's College Hospital na Inglaterra é o líder do seu grupo de pesquisa, sendo responsável por 36% da produção daquela instituição. Seus estudos envolvem investigações com óxido nítrico e substâncias neuroprotetoras como possíveis medicamentos para a doença de Parkinson. O impacto e a qualidade da pesquisa do Dr. Jenner pode ser verificada pelo grande número de citações dos seus trabalhos, alguns com mais de 1000 citações (JENNER e OLANOW, 1996; JENNER, 2003; JENNER, 1997; OLANOW et. al, 2004; IRAVANI et. al, 2002).

O grupo do professor Ian McKeith da Universidade de Newcastle na Inglaterra, representada pelo quarto lugar no gráfico 23 das instituições que mais publicaram, é responsável por 41% das publicações que a universidade possui na área de tratamento da doença de Parkinson. A pesquisa do grupo do professor McKeith envolve investigação dos "corpúsculos de Lewy", que são depósitos fibrosos formados pela agregação da proteína *α-sinucleína* e que se depositam no interior dos neurônios causando doenças como o mal de Parkinson, os artigos do pesquisador McKeith são altamente citados, tendo artigos com mais de 3000 citações, o foco desse grupo de pesquisa é a busca por marcadores que sirvam de diagnóstico e tratamento para a doença (TEAKTONG et. al, 2005; BURN e MCKEITH, 2003; BARBER, PANIKKAR e MCKEITH, 2001; READING, LUCE e MCKEITH, 2001; MCKEITH et. al, 1996; EMRE et. al, 2007).

O professor Anthony Schapira da University College London, na Inglaterra que ocupa o 5° lugar na figura 25 das principais instituições, trabalha com a genética e bioquímica da doença de Parkinson. Seu grupo investiga a cadeia respiratória mitocondrial e erros inatos da função mitocondrial avaliando a toxicidade da levodopa no tratamento da doença de Parkinson além de estudos envolvendo a genética e patogênese da doença do neurônio motor e perturbações nervosas periféricas. O professor Schapira tem artigos de alto impacto na área de tratamento para doença de Parkinson e é responsável por 38% das publicações envolvendo esse assunto na University College London (SCHAPIRA, 2008; CHAUDHURI e SCHAPIRA, 2009; SCHAPIRA, 2009; SCHAPIRA, 2008; CHAUDHURI, HEALY e SCHAPIRA, 2006).

Outro grupo de destaque é a do Professor David Rubinsztein da Universidade de Cambridge, ele trabalha com os mecanismos que causam doenças associadas com a agregação de proteínas intracelulares, através do entendimento dos mecanismos moleculares da autofagia que é um processo dinâmico de degradação celular. O foco do

grupo é a manipulação da autofagia para fins terapêuticos. Em se tratando da doença de Parkinson é responsável por 45% das publicações da referida instituição (WINSLOW e RUBINSZTEIN, 2011; SARKAR et. al, 2005; RUBINSZTEIN et. al, 2007; RUBINSZTEIN, 2006; WEBB et. al, 2003; WINSLOW et al, 2010).

A Universidade de Lund na Suécia ocupa a 12° posição no ranking das principais instituições mostradas na figura 25 e o grupo de pesquisa do professor Anders Björklund dessa universidade se destaca nesse assunto, com autoria em 50% de toda a publicação da Universidade de Lund nessa área, ele atua em linhas de pesquisa que envolve células tronco e terapia celular além de atuar no estudo das complicações decorrente do tratamento, como o desenvolvimento de discinesias induzidas por L-DOPA. Seus trabalhos são altamente citados (LEE, SAUER e BJÖRKLUND, 1996; WINKLER et. al, 1996; LI et. al, 2008; PICCINI et. al, 1999; DUNNETT e BJÖRKLUND, 1999; BJÖRKLUND et. al, 2003).

Apesar da Universidade de Kyoto no Japão não está listada na figura 25 das principais instituições que atuam na área de tratamento para a doença de Parkinson, o pesquisador dessa universidade, Yoshihisa Kitamura é responsável por 10 das 10 publicações sobre tratamento da doença de Parkinson dessa instituição. A equipe do professor Kitamura, trabalha com a descoberta de possíveis medicamentos que consigam inibir a neurodegeneração e em testes de toxicidade envolvendo os tratamentos existentes, tentando traduzir os resultados científicos em novas terapias clínicas para os pacientes (KITAMURA, 2002; KITAMURA et. al, 2003, KAKIMURA et. al, 2001; INDEN et. al, 2005; KOBAYASHI et. al, 2005).

As demais Universidades com mais de 20 artigos sobre tratamento da doença de Parkinson possuem vários grupos de pesquisa na área, diluindo a produtividade e dificultando a identificação de um grupo que trabalhe apenas nessa linha de pesquisa,

foi o que aconteceu inclusive com as universidades de Harvard e UCLA, que são lideres em termos de quantidade de publicações nessa área, mas com diferentes pesquisadores envolvidos, no entanto não se pode negar o nível de envolvimento dessas duas universidades americanas nesse assunto, até mesmo pela relevância da sua pesquisa revelada pelo alto índice de citação de suas publicações.

Quando analisamos as publicações científicas relacionadas aos medicamentos para tratar a doença de Parkinson, pôde-se verificar que os estudos envolvem interação entre as medicações já existentes ou interação entre essas drogas e outras substâncias com a finalidade de se encontrar uma associação de medicamentos que prolongue a ação da dopamina no cérebro, ou que atue diminuindo os efeitos colaterais, além de estudos que buscam reverter os efeitos tóxicos que a levodopa desenvolve ao longo do tratamento (PINNEN et. al, 2007; DOROUDCHI et. al, 2005; PAQUETTE et. al, 2012; DUTY e JENNER,2011; BIDO et al, 2011; DI STEFANO, 2008; JANHUNEN et. al.,2005).

6.1.3 - Cenário Nacional - Publicações de Artigos Científicos sobre a Doença de Parkinson

Diferente das instituições americanas que possuem centros ou departamentos inteiros voltados apenas para o estudo das doenças de Parkinson e Alzheimer, as instituições brasileiras trabalham com um número maior de enfermidades, devido a dois fatores cruciais: a dependência de um número grande de publicações para conseguir manter seus laboratórios competitivos para a captação de editais de fomento à pesquisa científica e devido ao fato dessas doenças ainda não serem consideradas políticas públicas prioritárias no Brasil, apresentando menos possibilidades de recursos financeiros.

Os principais centros de pesquisa brasileiros que atuam no assunto se concentram no sudeste e sul do país, Figura 27, talvez por possuírem institutos que tenham maiores estruturas para este tipo de pesquisa, mais recursos das agências de fomento ou mais pesquisadores especialistas no assunto, de acordo com os indicadores de pesquisa do CNPq, existem no Brasil 452 institutos de pesquisa sendo que 328 deles estão nas regiões Sul e Sudeste, já em relação aos pesquisadores essas duas regiões concentram 60.923 pesquisadores doutores dos 81.726 que existem no Brasil inteiro (CNPq, 2015). Outra questão importante é o fato dessas regiões possivelmente concentrarem o maior número de casos de Parkinson e Alzheimer, segundo o IBGE 2010, *"A Região Sudeste manteve a estrutura etária mais envelhecida, vindo logo em seguida a da Região Sul. A Região Norte permaneceu com a estrutura etária mais jovem seguida pela Região Nordeste"* (IBGE,2010).

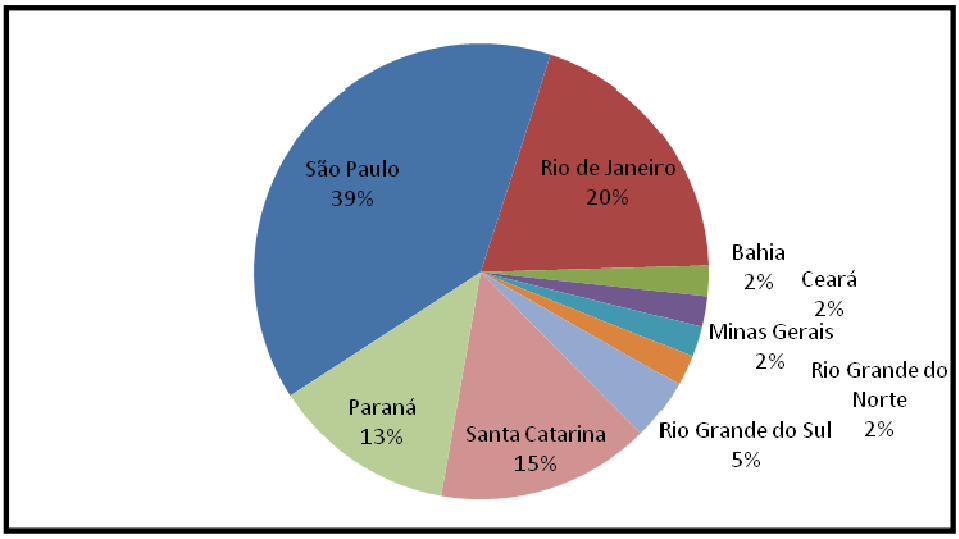

Figura 27: Publicações Brasileiras sobre medicamentos para tratamento da Doença de Parkinson por regiões. Elaboração propria a partir dos dados da WOS obtidos no periodo da busca de 1995 a 2012.

No que se refere ao cenário brasileiro, as instituições que mais publicam na área de medicamentos para tratamento da doença de Parkinson são mostradas na figura 28. Apenas dois grupos podem ser claramente visualizados, um grupo formado pela Universidade de São Paulo (USP) e outro pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), sendo que as outras instituições apontadas na figura 28 são parte das redes dessas duas Universidades.

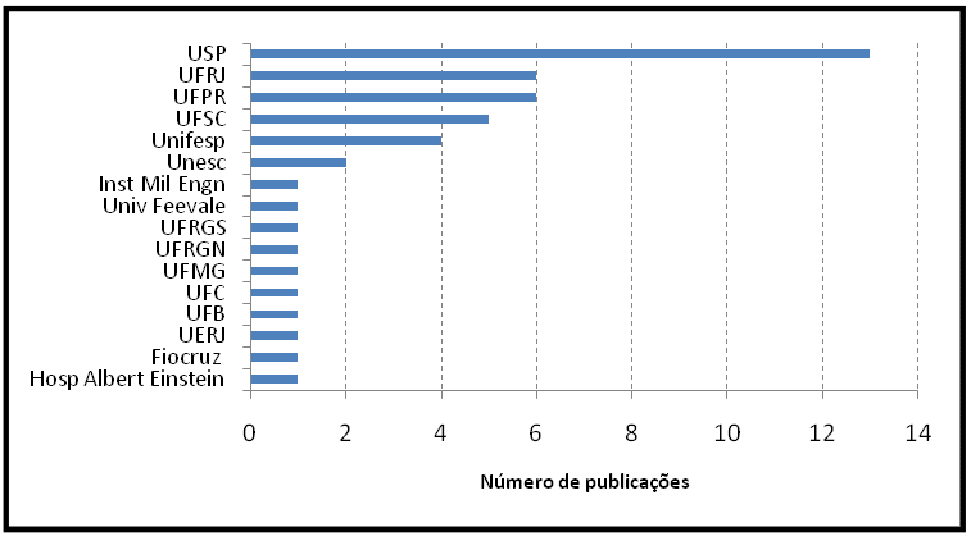

Figura 28: Publicações por instituições brasileiras sobre medicamentos para o tratamento da doença de Parkinson no período de 1995 a 2012. Elaboração própria a partir dos dados da WOS.

A USP, com maior número de publicações no assunto possui pesquisadores que trabalham para encontrar meios de bloquear a progressão da doença. Os estudos realizados pelos seus pesquisadores envolvem o papel do óxido nítrico na disfunção motora causada pela DP, os níveis de cafeína que se mostraram positivos nos tratamentos das deficiências cognitivas causadas pelo Mal de Parkinson, o uso da cetamina que é uma droga anestésica, mas que apresenta efeitos neuroprotetores, uso do canabidiol para o tratamento da doença de Parkinson, e estudos sobre os efeitos colaterais da cirurgia dentre outros (NOVARETTI et. al, 2010; DEL BEL et. al, 2005; FERRO et. al, 2007; GEVAERD et. al, 2001).

A co-autoria em publicações científica tem sido utilizada na área da cientometria para investigar a colaboração entre pessoas, instituições e países. Várias vantagens têm sido relacionadas às colaborações científicas, como a possibilidade de verificação dos dados por outros autores, utilização de equipamentos de alto custo pelo grupo, transferência do conhecimento e habilidades complementares, acesso a recursos/ investimentos, além de visibilidade e reputação, tem sido mostrado inclusive que os artigos publicados em co-autoria são mais citados (GLÄNZEL, 2001; LEYDESDORFF e WAGNER, 2009). De acordo com os dados obtidos neste trabalho, evidenciou-se a presença de co-autores de diferentes instituições, formando redes de colaboração nacionais e internacionais. A rede formada pelos autores agrega novos conhecimentos e fortalece assim as pesquisas.

A rede de colaboração da Universidade de São Paulo (USP) que detém o maior número de artigos sobre o assunto é mostrada na figura 29, cada nó, corresponde a uma mesma instituição, quanto maior o tamanho do nódulo, maior é a força da colaboração. A Universidade de São Paulo realiza colaborações com a Universidade Federal do Paraná (UFPR), observa-se que a instituição que mais colabora com a USP é a UFPR

cujo nódulo é o maior das colaboradoras, depois a Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), e colaborações internacionais com a Universidade de Groningen na Holanda, Universidade de Marburgo na Alemanha, Universidade de Bath na Inglaterra, Instituto Nacional de Pesquisa Médica e de Saúde (INSERM) da França, Universidade de Múrcia na Espanha e com o Departamento de Neurologia da Quiron Clinic na Espanha, além do hospital Pitié-Salpêtrière na França e do Centro da Desordem do Movimento do Hospiten na Espanha.

Dos Artigos sobre tratamento da doença de Parkinson publicados pela USP, dois apresentam apenas autores internos e todas as outras foram feitas em co-autorias com instituições externas.

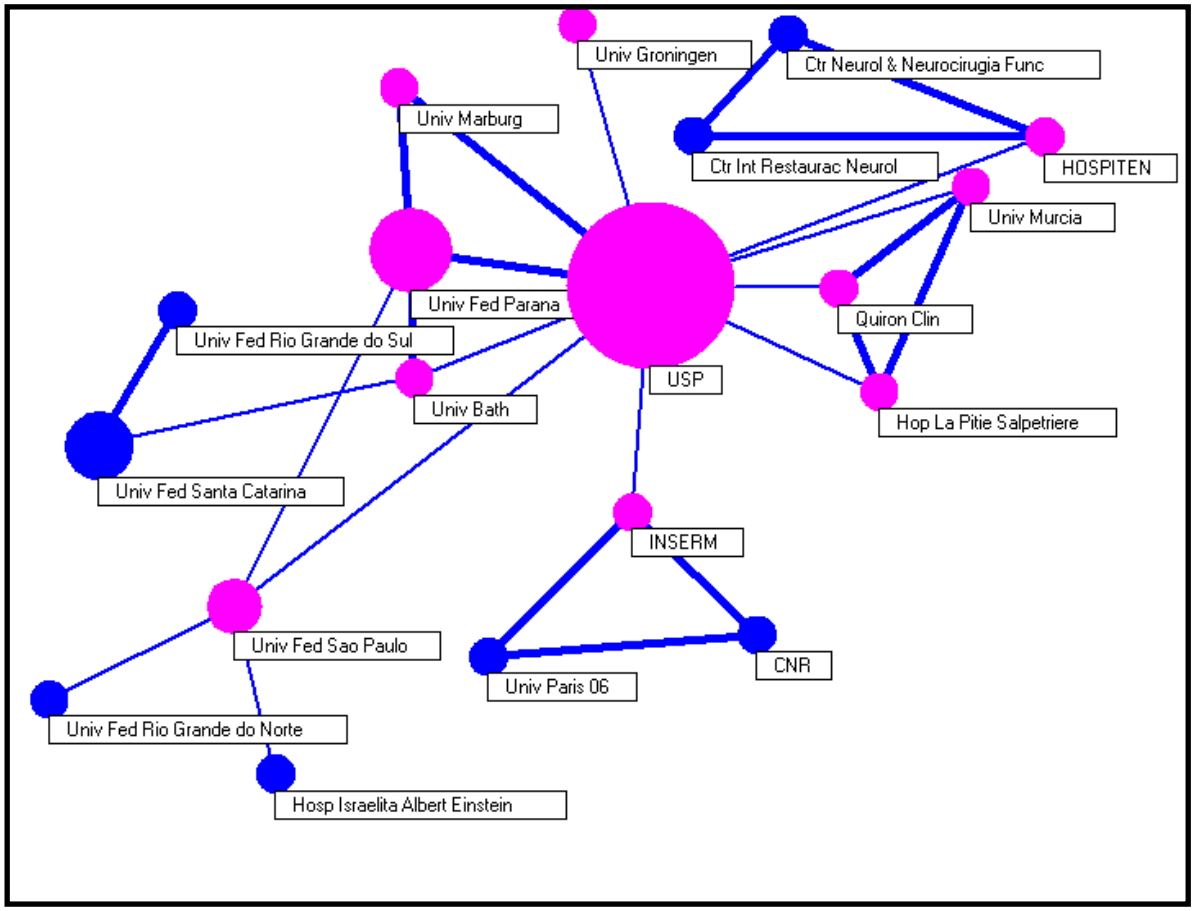

Figura29: Rede de colaborações da USP representadas por co-autorias em publicações científicas sobre medicamentos para tratamento da Doença de Parkinson no período de 1995 a 2012. Elaboração própria a partir dos dados obtidos no WOS e tratados no VP.

O Outro grupo de pesquisa que tem trabalhos que envolvem o tratamento da doença de Parkinson é formado pelos pesquisadores da UFRJ, e sua rede de colaboração é mostrada na figura 30. No âmbito das colaborações científicas apesar das inúmeras possibilidades de colaboração à distância, a proximidade física é um fator que encoraja a colaboração, isso pode ser visualizado pelo número significativo de colaborações entre instituições nacionais realizadas pela UFRJ.

As pesquisas realizadas pela UFRJ envolvem testes com a selegilina, testes de moléculas que podem servir como protótipos para o desenvolvimento de medicamentos, além da avaliação de uma possível neuroproteção causada por medicamentos psicotrópicos (BRAGA et. al, 2011; LAUTERBACH, 2011; FOGUEL et. al, 2003).

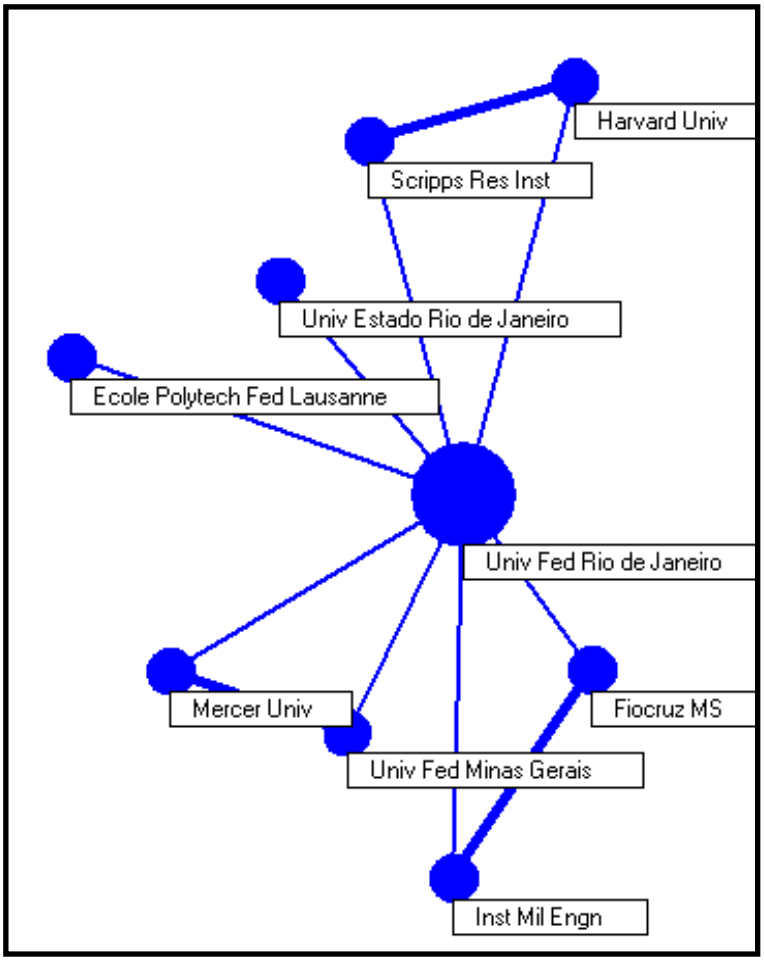

Figura 30: Rede de colaborações da UFRJ representadas por co-autorias em publicações científicas sobre medicamentos para tratamento da Doença de Parkinson. Elaboração própria a partir dos dados da WOS tratados no VP.

A rede de colaborações realizada pela Universidade Federal do Rio de Janeiro inclui a Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), O Instituto Militar de Engenharia (IME) e a Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). Dentre as colaborações internacionais a UFRJ possui trabalhos com instituições americanas como a Universidade de Harvard, The Scripps Research Institute e a Mercer University além da École Polytechnique Fédérale de Lausanne na Suíça, conforme mostrado na figura 30.

6.2 - Documentos de Patente - Doença de Parkinson

As publicações de patentes são importantes fontes de informações tecnológicas, que permitem a avaliação do estágio de desenvolvimento de novas tecnologias e o impacto das mesmas na sociedade, fornecendo suporte para o planejamento estratégico e a tomada de decisão em instituições públicas e privada, sendo considerada uma das principais ferramentas para mapear o rumo de tecnologias (FERREIRA et. al, 2009).

O perfil temporal dos 2782 documentos de patentes recuperados conforme descrito na metodologia é mostrado na figura 31, levando em consideração a data de prioridade[1]. Um aumento significativo pode ser observado ao longo dos anos, demonstrado pelo crescimento no número de depósitos. Esse aumento pode ser justificado pelo número cada vez maior de doentes, que surgem a cada ano em todo o mundo. Como foi mencionada no capítulo 3, a projeção é que nos países mais populosos a doença de Parkinson duplicará até 2030. (DORSEY et. al, 2007).

Houve, ao longo dos anos, grande progresso na compreensão dos mecanismos envolvidos nas disfunções do sistema nervoso central (CONN e ROTH, 2008). No entanto, muitos medicamentos que não passaram da etapa clínica ou não chegaram a um produto final, pela presença de fortes efeitos colaterais ou por não apresentarem o potencial terapêutico esperado, acabam afetando tanto o desempenho financeiro das empresas, devido aos anos de investimento em pesquisa e desenvolvimento, já que os ensaios clínicos são considerados a etapa mais cara nesse processo (ABIFINA, 2015), quanto à sociedade, que anseia pelo avanço no tratamento. Esse fator pode ter influenciado na queda do número de patentes mostrada na figura 31. Outro fator relevante para esta queda é a peculiaridade do Sistema de Patentes, que mantém um depósito de patente sob sigilo por 18 meses e por até 30 meses contados da data de

[1] A data de prioridade corresponde a data do primeiro depósito, em geral, no país de origem.

prioridade se for depositado via PCT[2] até a sua publicação, além do efeito de borda decorrente do tempo de indexação do depósito na base de busca, que pode ser muito vagaroso.

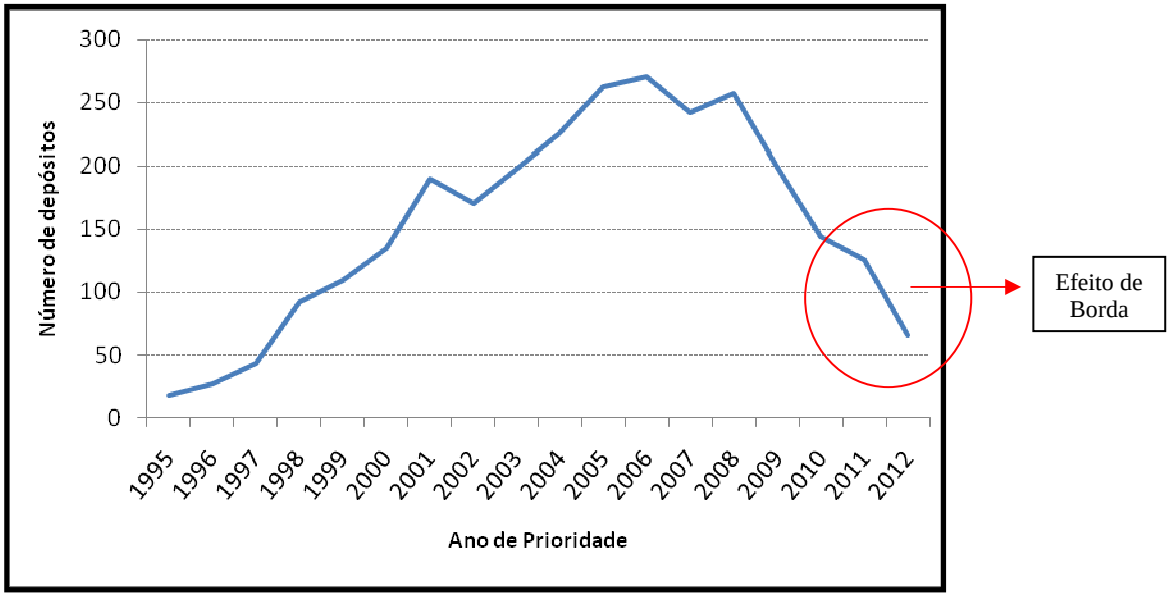

Figura 31: Evolução temporal dos depósitos de patentes sobre Medicamentos para Doença de Parkinson. Elaboração própria a partir dos dados da DII.

Considerando o perfil patentário quanto aos países de prioridade dos depósitos, foi verificado que mais de 50% desses pedidos possuem prioridade americana, conforme demonstra a figura 32. A liderança absoluta dos Estados Unidos tanto em publicações científicas quanto em pedidos de patentes revela, por um lado, o interesse do país em encontrar tratamentos que amenizem os impactos socioeconômicos da doença, cujas estimativas de custos diretos e indiretos do paciente, incluindo o tratamento, os pagamentos de seguro social e a perda da renda devido à incapacidade para o trabalho, são estimados em cerca de 27 bilhões de dólares por ano (PARKINSON'S DISEASE FOUNDATION, 2015). Por outro lado, existe o interesse

[2] Patent Cooperation Treaty (PCT) é um tratado internacional que torna possível pedir proteção de patente para uma invenção simultaneamente em um grande número de países mediante a apresentação de um único pedido de patente e posterior entrada na fase nacional nos países aonde requer a proteção.

da indústria farmacêutica em explorar comercialmente uma doença que ainda não tem cura e que atinge qualquer perfil social em escala mundial, demandando tratamento diário e por toda a vida a partir do diagnóstico, o que revela um enorme potencial de lucros.

Os países da Ásia são responsáveis por 14% desses depósitos, demonstrando que o interesse em descobrir tratamentos para a doença de Parkinson está surgindo nessa população. Estimativas realizadas para 2030 apontam que o número de pessoas acometidas por essa enfermidade chegará ao patamar de 6,17 milhões, o dobro da realidade desses países (TAN, 2013).

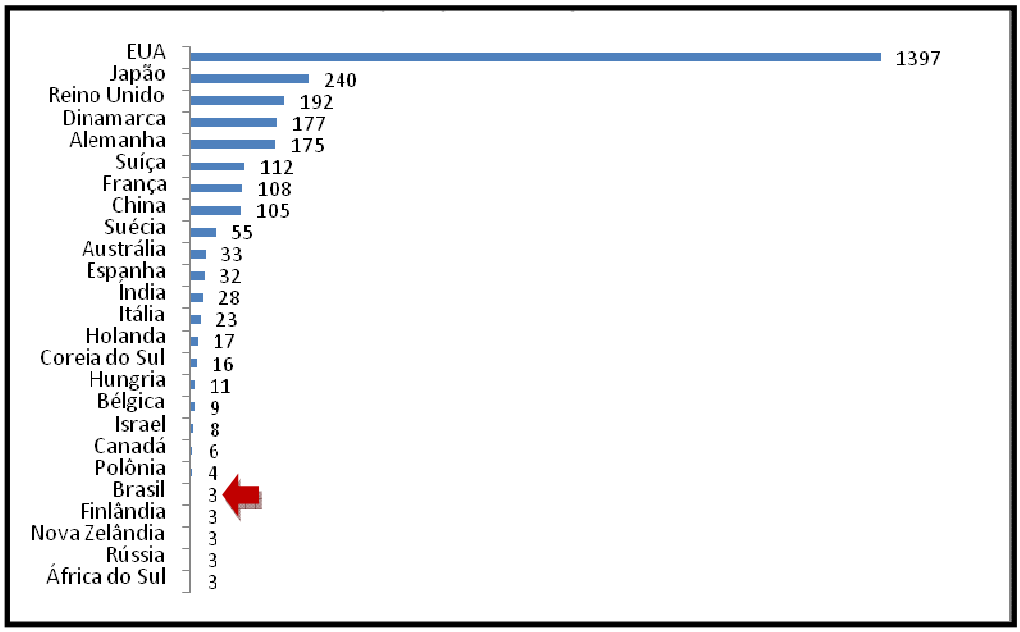

Figura 32: Principais países por prioridade de depósito de patentes sobre medicamentos para Doença de Parkinson. Elaboração própria a partir dos dados obtidos na DII.

Como os EUA representam mais de 50% desses depósitos, analisou-se qual seria a evolução temporal dos 1397 documentos com prioridade americana. Nota se que o perfil desta evolução apresentada na figura 33 é muito parecido com o perfil da evolução temporal dos depósitos do mundo inteiro mostrado na figura 31. Este resultado estabelece o grau e a importância da participação desse país no cenário mundial, sendo provavelmente os depósitos dos Estados Unidos que definem o padrão dessa evolução.

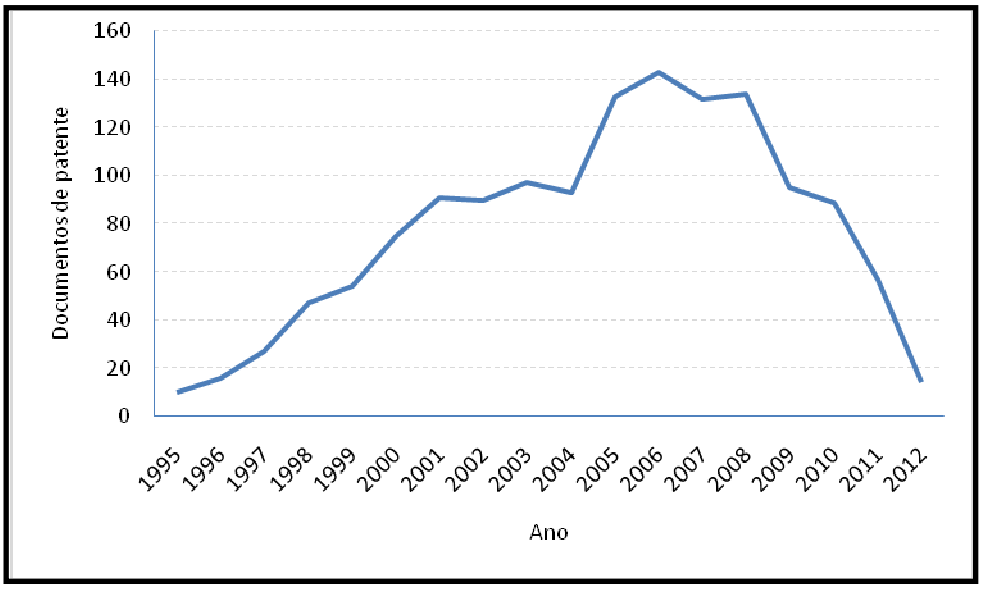

Figura 33: Evolução temporal dos documentos de patentes com prioridade americana obtidos no período de 1995 a 2012. Elaboração própria a partir dos dados obtidos no DII.

6.2.1 - Principais depositantes de patentes no mundo

A figura 34 mostra os principais depositantes e seu país de origem. Foram selecionadas titulares com, no mínimo, 50 patentes sobre o assunto. O fato de 47% dessas patentes está sob monopólio de empresas americanas, mostra mais uma vez o domínio dos Estados Unidos sobre a tecnologia que envolve medicamentos para tratar o Mal de Parkinson. Levando em consideração que é uma doença progressiva, sem cura e que acarreta incapacidade severa, o impacto social e financeiro é elevado.

Os medicamentos antiparkinsonianos, possuem um alto custo para pacientes em estagio inicial e se torna quatro vezes mais caro em fase avançada da doença (SIDEROWF et. al, 2000). A busca por medicamentos novos é muito interessante para a indústria farmacêutica, que investe no desenvolvimento de novos produtos, que devem ser melhores do que as opções já existentes no mercado, garantindo, caso consiga lançar um novo produto, o retorno financeiro que muitas vezes ultrapassa um monopólio de 20 anos. A perspectiva de lucros sustentáveis em escala global é o que justifica o investimento das indústrias farmacêuticas em pesquisa e desenvolvimento de novos produtos para doenças como a de Parkinson ao invés de doenças tropicais, por exemplo, que são restritas, na maioria dos casos, a países de terceiro mundo e em desenvolvimento, o que reduz significativamente as expectativas de retorno do capital investido.

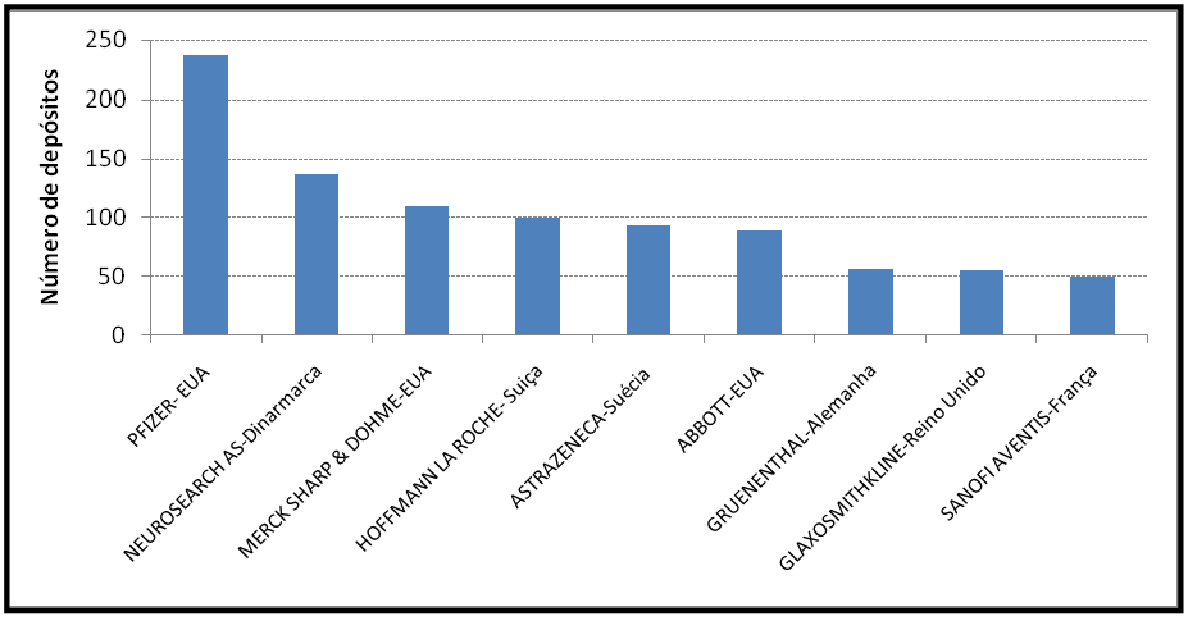

Figura 34: Principais indústrias farmacêuticas que atuam no setor de medicamentos para tratamento da Doença de Parkinson no mundo. Elaboração própria a partir dos dados obtidos na DII.

Conforme ilustrado na figura 34, a indústria farmacêutica que mais possui patentes nesta área é a Pfizer. Considerada a maior do mundo, comprou a Wyeth em

2010, consolidando a sua majoritária participação no depósito de pedidos de patentes, e liderança no mercado que envolve tratamento para enfermidades relacionadas ao Sistema Nervoso Central. Neste trabalho, os documentos de patentes oriundos da empresa farmacêutica Wyeth foram contabilizados junto com os da farmacêutica Pfizer.

A Pfizer atua na área de tratamento para doença de Parkinson através da Pfizer Neuroscience, que consiste em uma equipe integrada de diversos profissionais que trabalham juntos para identificar alvos de medicamentos novos e promovê-los em testes clínicos com a finalidade de lançar no mercado medicamentos inovadores para tratar enfermidades que afetam o sistema nervoso, incluindo o Mal de Parkinson (PFIZER NEUROSCIENCE, 2015).

A tendência atual das indústrias farmacêuticas é buscar uma maneira de impedir a evolução da doença em algum ponto do processo, reduzindo ou bloqueando a progressão dos sintomas, pois os pacientes que sofrem com a doença anseiam pela possibilidade do surgimento de um medicamento novo e eficaz, aumentando a esperança em tratamentos que possam proporcionar maior qualidade de vida e até mesmo a cura.

A liderança das farmacêuticas americanas vai ao encontro dos dados apontados por Spitz e Wickham (2012) de que esse é o setor que mais investe em inovação e conseqüentemente que apresentam as maiores taxas de lucros, com um potente mercado farmacêutico, as empresas norte americanas dominam 52,9% das vendas globais. Diante deste cenário, foi feita uma análise dos principais titulares desses depósitos cujo país de origem seja os Estados Unidos. Os resultados apresentados na figura 35 foram obtidos selecionando depositantes que apresentaram 20 ou mais depósitos sobre tratamento da doença de Parkinson e as três primeiras serão descritas a seguir.

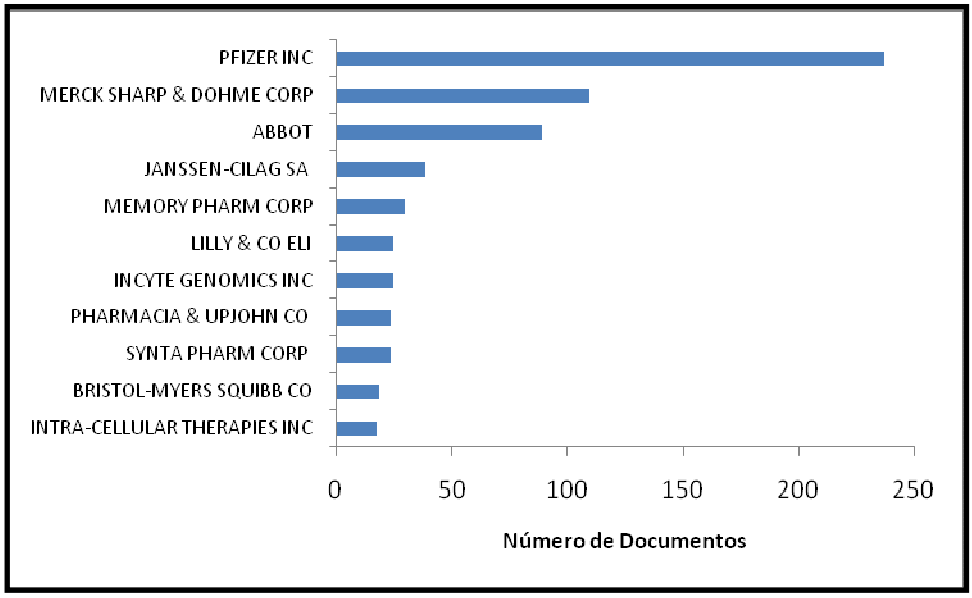

Figura 35: Principais indústrias farmacêuticas americanas que atuam no setor de medicamentos para tratamento da Doença de Parkinson. Elaboração própria a partir dos dados obtidos na DII.

A liderança da Pfizer já foi demostrada no cenário global relacionado ao tratamento da doença de Parkinson, a análise dos documentos de patentes com titularidade da Pfizer tem mostrado que a empresa está investindo em pesquisas envolvendo o neurotransmissor Óxido Nítrico para combater as discinesias, que é um forte e complicado efeito colateral da doença, que corresponde aos movimentos involuntários anormais e repetitivos do corpo. Estudos apontam que essa disfunção pode ser controlada com a regulação do neurotransmissor óxido nítrico.

Outra linha de pesquisa abordada por essa farmacêutica são os supressores do receptor nicotínico. Ocorre na doença de Parkinson que os níveis da acetilcolina prevalecem com a falta de dopamina o que tem levado a busca por supressores do receptor nicotínico que age diminuindo a quantidade de acetilcolina a fim de equilibrar os neurotransmissores resultando na melhora dos movimentos. Sob testes da Pfizer também estão os que envolvem a GDNF (Fator neurotrófico Derivado da Glia) que incentiva o crescimento de células cerebrais, fazendo deste modo uma reposição dos níveis de dopamina. Foram identificados documentos relacionados a substâncias

envolvidas na neuroproteção como formas de prevenção. Uma linha de investigação com abordagem modificadora da doença que envolve pesquisas com terapia gênica e células tronco também fazem parte do portfólio da Pfizer, mas a maioria dos depósitos estão relacionados a medicamentos para melhoramento dos sintomas secundários, como antiinflamatórios, antidepressivos, analgésicos e associação de medicamentos (WO9835945-A; WO2003008419-A; US2004204409-A1).

A segunda farmacêutica dos Estados Unidos envolvida nessa temática é a Merck Sharp & Dohme, conhecida como Merck & Co nos Estados Unidos e Canadá e MSD no restante do mundo. A Merck que já comercializa o medicamento Carbidopa/Levodopa amplamente prescrito para o tratamento da doença de Parkinson, é considerada uma grande liderança global. Presente em mais de 140 países, ela desenvolve produtos de saúde, medicamentos, vacinas, terapias biológicas, dentre outros. Através da *Clinical Neuroscience Research*, a Merck desenvolve pesquisas sobre doenças do sistema nervoso central incluindo a doença de Parkinson (MERCK SHARP & DOHME, 2015).

O foco das pesquisas é a identificação de sinais precoces de doenças que permitirá intervir prontamente a fim de retardar ou parar a progressão. Uma linha de investigação identificada nos documentos com titularidade da Merck está relacionada à investigação dos inibidores de glutamato. O envolvimento da toxicidade do glutamato na doença tem levado a busca por bloqueadores do seu receptor ou drogas que aumentam a captação do aminoácido, esses resultados vêm apresentando efeitos benéficos em modelos da doença de Parkinson. Outros estudos envolvem substancias neuroprotetoras, e medicamentos para os tratamentos secundários relacionados à doença (WO2006017409-A2; WO2004087653-A2; WO2003087037-A; WO2004089306-A2).

A ABBOT, com 89 patentes sobre o assunto é uma empresa global de saúde, dedicada à descoberta de novos medicamentos, novas tecnologias e novas formas de gerir a saúde. A área do sistema nervoso central (SNC) tem sido um grande foco ao longo da história da pesquisa e desenvolvimento da ABBOT (ABBOT, 2015). Para o tratamento da doença de Parkinson a análise do campo "*activity*" dos documentos com titularidade da ABBOT mostra que a pesquisa realizada por essa indústria farmacêutica é direcionada a investigação de tecnologias relacionadas à ação de substâncias nootrópicas e neuroprotetoras, além de atividades antiinflamatórias, analgésicas e dermatológicas. Cabe destacar que a ABBOT comercializa os medicamentos Biperideno (Referência e Genérico) e a Selegilina, utilizados no tratamento da Doença de Parkinson (US2007071675-A1; WO2012024187-A1; WO2010039947-A1; WO2006081072-A1).

6.2.2- Documentos de Patentes relacionadas aos medicamentos já existentes

Como já foi mostrado no capítulo 3 sobre Parkinson, os medicamentos utilizados para os pacientes acometidos pela DP são eficientes para tratar os estágios iniciais da doença e seus principais sintomas neuromotores. Sabe -se que os efeitos dessas medicações variam de acordo com o paciente, no entanto complicações relacionadas ao tratamento a longo prazo, perda dos efeitos esperados das drogas e a presença de fortes efeitos colaterais faz com que seja necessário realizar o ajuste das medicações e até mesmo a associação entre elas. Foi feita a seleção dos documentos de patente relacionados as medicações mostradas na tabela 2 que são utilizadas atualmente para o tratamento da Doença de Parkinson. Os documentos de patentes recuperados que tratam desses medicamentos estão mostrados na figura 36 e a análise desses depósitos mostrou que ainda há um desenvolvimento envolvendo os medicamentos conhecidos e esses

estudos estão direcionados a investigação de novas formas de administração (em várias vias diferentes), formas de liberações prolongadas com a finalidade de controlar a velocidade de absorção durante um determinado período de tempo sendo possível estender o intervalo entre as doses e estratégias de dimuir os efeitos colaterias (WO9835671-A1; US2013053368-A1; US2008161408-A1; US8017598-B2; US2007148238-A1).

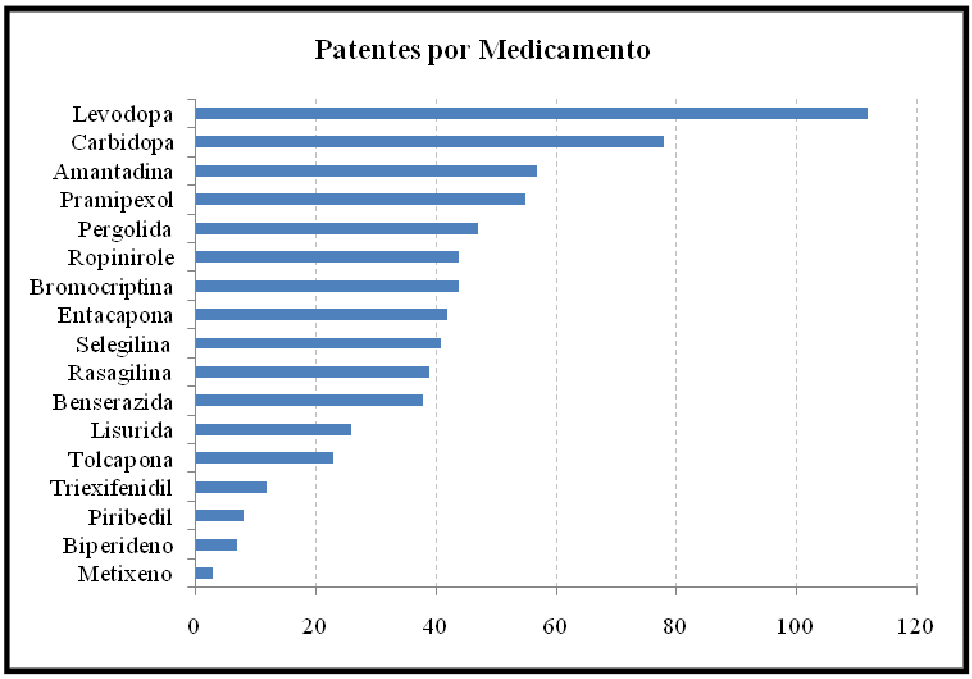

Figura 36: Patentes por medicamento para tratamento da Doença de Parkinson. Elaboração própria a partir dos dados recuperados na base de dados da DII no período de 1995 a 2012.

Esse tipo de melhoramento nas medicações já existentes pode proporcionar maior ganho na qualidade de vida do paciente, que muitas vezes tem dificuldades para engolir os comprimidos, ou já não podem ser medicados por via oral e ainda porque precisam administrar outros medicamentos para minimizar os efeitos colaterais provocados pelo tratamento. Uma demonstração de melhoramento de medicação já existente pode ser observada no exemplo 1.

Exemplo 1

PN: WO9640085-A;

TI: **Transdermal delivery system** for liq. drugs, esp. **selegiline** - contg. shear resistant, pref. acrylic, polymer, retaining good adhesion to skin and prepd. without drug loss.

USE - Transdermal admin. of selegiline is useful for treating Parkinson's disease, macular degeneration or depression or for treating withdrawal symptoms and treating craving for psychostimulants, opiates, alcohol or nicotine.

ADVANTAGE - The systems are not subject to loss of (II) during prodn. and can contain high loadings of (II). Free base forms of (II) may be used. The polymer matrices are not excessively plasticised by (II), and thus remain suitable for adhesion to the epidermis. Loss of liq. drug is prevented without use of expensive and complex multilayer adhesive systems.

Como o tratamento existente só atua melhorando a qualidade de vida do paciente, mas não bloqueia ou promove a cura do processo degenerativo, a comunidade científica tem o desafio de desenvolver novas drogas para o tratamento desta enfermidade que sejam capazes de atuar em todas as fases da doença, de forma segura e eficaz com menos efeitos colaterais (US2005163850-A1; JP262143; WO2006015943-A2; US585824P; SALAMONE, 2010; JENNER, 2003).

Vários estudos têm focado em terapias de futuro para a doença de Parkinson. Nesta tese foi verificado se esses estudos promissores estão sendo protegidos por patentes o que validaria o potencial da pesquisa como possíveis terapias com aplicação industrial, o resultado está mostrado na figura 37. Importante ressaltar que os

documentos de patentes não são exclusivamente para o tratamento da doença de Parkinson, apresentando indicações também para outras doenças do sistema nervoso.

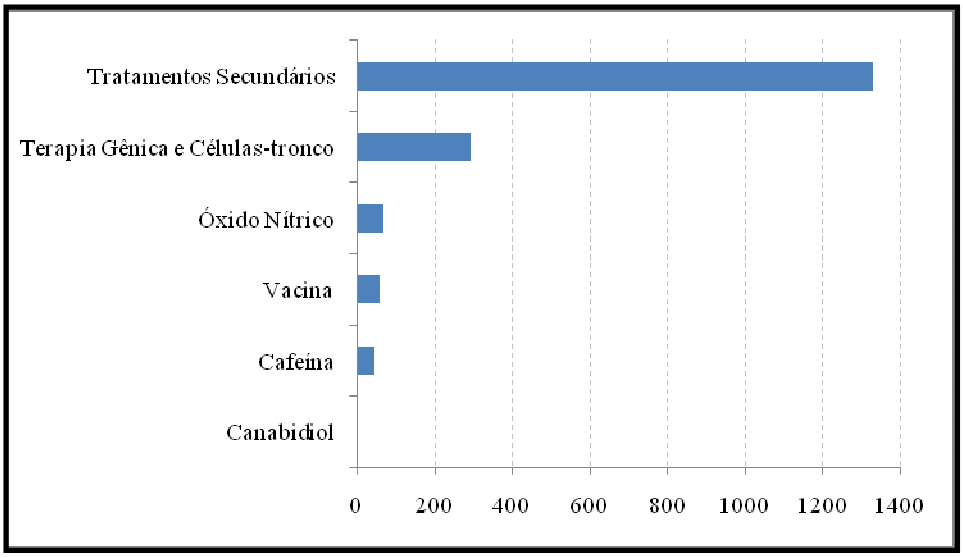

Figura 37: Documentos de patentes para tratamentos secundários da Doença de Parkinson e com potencial terapeutico. Elaboração própria a partir dos dados recuperados na base DII no periodo de 1995 a 2012 e tratados no software Vantage Point®.

6.2.3 - Documentos de patentes voltados para os Tratamentos Secundários

É importante destacar aqui que a DP caracteriza-se não só pela deficiência exclusiva do sistema dopaminérgico, mas também por um comprometimento de vários outros sistemas, representando, assim, uma síndrome clínica, patológica e bioquímica que pode ser desencadeada por diversos fatores genéticos e ambientais (SOUZA et. al, 2011). Por isso outros sintomas não motores como desnutrição e perda de peso, distúrbio do sono, síndrome das pernas inquietas, disfunção cognitiva, depressão, inflamação, dor e outras infinidades de complicações aparecem e se intensificam ao longo do tempo, ainda mais pelo fato da doença de Parkinson, em sua maioria, acometer um perfil da população com elevada taxa de comorbidade. Nesse sentido o grande número de documentos voltados para esse tratamento secundário da Doença de Parkinson se justifica, pois tais tratamentos proporcionam uma melhora na qualidade de

vida do paciente repercutindo até mesmo na sua resposta ao tratamento antiparkinsoniano (WO9835671-A1; US2013053368-A1; US2008161408-A1; US8017598-B2; US2007148238-A1). No exemplo 2 mostrado a seguir, o documento trata de fatores secundários envolvidos no Mal de Parkinson como a depressão, dor, alterações hemodinâmicas, complicações digestivas, doenças metabólicas, problemas respiratórios e complicações urinárias. Nota se que o escopo do pedido é bastante amplo, sendo reinvidicado para o tratamento de diversas enfermidades.

Exemplo 2

PN: WO2004000845-A1;
TI: New tetracyclic arylalkyl indole compounds are 5-hydroxy-tryptamine reuptake inhibitors used for treating e.g. anxiety, convulsive disorders, osteoporosis, and **Parkinson**.
NOVELTY - Tetracyclic arylalkyl indole compounds (I), are new.
USE - Used in the form of radiolabeled compounds as diagnostic tools for modulating 5-HT and/or melatonin receptor function, to reduce morbidity and mortality associated with excess weight, for preparing a medicament for the treatment where a modulation of 5-HT and/or melatonin activity is desired or selective action on 5-HT and/or melatonin receptors is indicated
(e.g. anxiety, depression, convulsive disorders, obsessive-compulsive disorders, migraine headache, cognitive memory disorders, ADHD (Attention Deficient Disorder/ Hyperactivity Syndrome), personality disorders, psychosis, paraphrenia, psychotic depression, mania, schizophrenia, schizophreniform disorders, withdrawal from drug abuse, panic attacks, chronobiological abnormalities, circadian rhythms, osteoporosis, ischemic stroke, risk of sudden infant syndrome in young infants with low endogenous melatonin levels, reproduction, glaucoma, sleep disorders and also disorders associated with spinal trauma and/or head injury), mild cognitive impairment and other neurodegenerative disorders e.g. Alzheimer's disease, Parkinson and Huntington's chorea, gastrointestinal disorders (e.g. irritable bowel syndrome) and chemotherapy induced emesis (all claimed).
ACTIVITY - Tranquilizer; Antidepressant; Anticonvulsant; Antimigraine; Nootropic; Neuroleptic; CNS-Gen.; Cerebroprotective; Vasotropic; Hypnotic; Gastrointestinal-Gen.; Antiparkinsonian.

6.2.4 - Documentos de patentes e publicações voltados para tratamentos promissores para a Doença de Parkinson

- **Células Tronco e Terapia Gênica**

As opções atuais de tratamentos para a Doença de Parkinson não conseguem impedir a morte celular progressiva. Como resultado, o foco da terapia para DP deslocou-se para o desenvolvimento de novas estratégias de intervenção, tais como terapia genética e terapia com células tronco, que se apresentam como uma possível esperança de tratamento já que oferecem possibilidades de neuroproteção, neurorestauração e substituição de células (JP217471; US2008311091-A1; MULCHANDANI, 2010). O fato da DP ser localizada em determinada região do cerebro a coloca como um candidato ideal para a utilização desse tipo de intervenção (US2001006630-A1; MAGUIRE-ZEISS et. al, 2008). A terapia genética é o procedimento destinado a introduzir em um organismo, com o uso de técnicas de DNA recombinante, genes sadios (nesse contexto denominado "genes terapêuticos") para substituir, manipular ou suplementar genes inativos ou disfuncionais (US2003143737-A1; US2003103949-A1; WO2009144569-A3; LINDEN, 2010). A terapia com células tronco são estudadas como tratamento da DP por causa da sua particularidade, as células estaminais são células progenitoras indiferenciadas que retratam pluripotência - o potencial de se transformar em qualquer tipo de célula no corpo (US2007116692-A1; US2004005704-A1; WO200052149-A; EMSLEY et. al, 2005).

No entanto apesar das grandes expectativas em torno dessas terapias, essa é uma área ainda incipiente da medicina, mas que deve avançar cautelosamente ao longo dos próximos 10 anos. A realização desses ensaios clínicos de terapia gênica depende de aprovação prévia por comitês de ética. Um sinal da viabilidade de aplicação de terapia gênica em futuro próximo é o investimento crescente que empresas de biotecnologia

estão fazendo nesta área onde vetores para terapia gênica, contendo genes terapêuticos, aplicados como terapia para DP, são produtos de desenvolvimento tecnológico e estão sendo protegidas por patente conforme apresentado na Figura 36.

- **Óxido Nítrico (ON)**

O ON é uma molécula lipossolúvel de curta vida, gerada a partir do aminoácido L-Arginina, trata-se de um gás que atua na comunicação entre neurônios e está presente no sistema nervoso central nas regiões do cérebro afetadas pela DP. Estudos apontam que a regulação do neurotransmissor óxido nítrico, pode estar envolvido na prevenção de discinesias induzidas pela administração repetida de L-DOPA, como o tratamento é longo, com o passar do tempo o paciente desenvolve esse efeito colateral ao medicamento (EP968206-A; WO2003030993-A; PADOVAN-NETO et. al, 2015; PADOVAN-NETO et. al, 2013). As discinesias correspondem aos movimentos involuntários anormais e repetitivos do corpo. Moduladores desse neuro transmissor estão sendo pesquisados como futuros tratamentos dessas discinesias, quando o tratamento com levodopa não faz mais efeitos e traz efeitos colaterais. (US2009105339-A1; WO2008067566-A1; US2005209291-A1; US2006258721-A1 ; PRAST E PHILIPPU, 2001, PADOVAN-NETO et al, 2014. DEL-BEL et. al, 2014, PADOVAN-NETO et al, 2013).

- **Vacina**

Os tratamentos atuais para o portador da doença de Parkinson atuam diminuindo os sintomas e aumentando a qualidade de vida do paciente. A possibilidade do desenvolvimento de uma vacina para tratar a DP é a esperança de uma terapia mais eficaz que atua modificando a progressão da doença. A vacina tem como alvo a proteína alfa sinucleína, como já mencionado, esta proteína está ligada ao desenvolvimento da

DP quando por motivos ainda não esclarecidos ela se enovela de forma incorreta, formando os agregados protéicos que são tóxicos sendo responsável pela instalação e progressão da doença. A ação da vacina seria através da indução da produção de anticorpos para reconhecer alfa-sinucleína como um invasor estranho e desencadear uma resposta imunitária promover a eliminação da alfa-sinucleína, de modo a neutralizar seus efeitos tóxicos. Outra maneira, consistente com estudos recentes *in vitro*, é que os anticorpos intracelulares são capazes de inibir a agregação da alfa sinucleina, além de reduzir a acumulação de proteínas extracelulares (BARD et. al, 2000; LEMERE et. al, 2003; MORGAN et. al, 2000) e de proteínas intracelulares (EMADI et. al, 2004; ZHOU et. al, 2004). O processo de vacinação seria um tratamento seguro sendo capaz de diminuir o nível de alfa-sinucleína no sangue, apresentando um efeito benéfico na progressão da doença (US2004192588-A1; WO2010069603-A1; WO2003011304-A; WO2007068411-A2; WO2005056574-A2; WO2005005366-A1; WO2011128455-A1; BENNER et. al, 2004).

- **Cafeína**

O consumo de cafeína, uma pequena molécula de origem natural, tem sido associado a um risco reduzido de doença de Parkinson. Estudos envolvendo doses de cafeína administrada a ratos com depleção de dopamina induzida farmacologicamente mostram que a cafeína impede as acinesias. Estes resultados suportam um possível efeito protetor da cafeína na doença de Parkinson. Isso ocorre porque acredita-se que a cafeína é um composto importante para a síntese de inibidores da MAO-B como já foi mencionado anteriormente, os inibidores de MAO-B são fármacos bem conhecidos para o tratamento da doença de Parkinson uma vez que estes compostos bloqueiam o catabolismo da dopamina pela enzima MAO-B Isso impede o esgotamento das reservas de dopamina e aumenta a duração da ação fisiológica da dopamina.. Os inibidores de

MAO-B podem também atuar como agentes neuroprotetores, Os resultados são consistentes com um efeito protetor do consumo de cafeína sobre a incidência de PD, e sugerem que os efeitos farmacológicos da cafeína podem ser usados como possível terapia complementar secundária no tratamento da DP. No entanto são necessárias mais pesquisas sobre os mecanismos envolvidos neste efeito potencialmente protetor. WO2012076916 A1; US2008226715-A1; US2005256131-A1; HAAS, 2011; ROSS et. al, 2000; ASCHERIO et. al, 2001; HERNÁN et. al, 2002; PETZER, 2014, PALACIOS et. al, 2012).

- **Canabidiol (CDB)**

O CDB é uma substância canabinóide existente na folha da *Cannabis sativa*, possui estrutura química com grande potencial terapêutico neurológico apresentando ação neuroprotetora e antiinflamatória, clinicamente têm uma maior eficácia na redução da neuroinflamação, com menos efeitos secundários do que outros fármacos. Tem sido demonstrado que o CDB possui atividades valiosas como potente ação anti-oxidante que pode explicar, em parte, os seus efeitos neuroprotetores na Doença de Parkinson e assim é considerado como uma nova abordagem terapêutica (US2010267733-A1; WO9953917-A1; US6630507-B1; WO 2014108899 A1; FERNÁNDEZ-RUIZ et. al, 2013; LASTRES-BECKER et. al, 2005; GARCIA et. al, 2011; GARCÍA-ARENCIBIA et. al,2007; FERNÁNDEZ-RUIZ ,2009, HILL et. al,2012). Só havia quatro documentos de patente sobre o canabidiol, como existe um grande estudo sobre o canabidiol para o tratamento da doença de Parkinson na USP, esses documentos foram aqui analisados, no entanto nenhum desses documentos de patente é de titularidade da USP.

A morte neuronal causada pela perda de neurônios cerebrais dopaminérgicos presentes na substancia nigra ainda é um grande desafio para a comunidade científica

(BRAVO e NASSIF, 2006), acredita-se que quanto mais se descobre sobre esse processo, mais próximos os pesquisadores ficam do desenvolvimento de drogas eficazes. Essa relaçao entre entender os mecanismos envolvidos na instalação da doença e o desenvolvimento de medicamentos que atuem na regressão da neurodegeneraçao ou até mesmo na cura, aproxima a pesquisa básica geralmente desenvolvida nas universidades, da pesquisa aplicada geralmente desenvolvida nos grandes laboratórios.

Como a maioria das publicações sobre essa temática são de origem americana e esse resultado se repete na análise da busca realizada nos documentos de patentes, foi verificado se havia relação de colaboração entre as principais universidades americanas que mais publicam e as principais empresas americanas que mais depositam patente nesta área do conhecimento. Cabe observar que não foi verificada relação de parceria entre elas.

6.3 - Cenário Nacional - Documentos de patentes para o tratamento da Doença de Parkinson

No que se refere ao cenário Brasileiro, podemos observar que o Brasil é um mercado importante. O número de pessoas sofrendo com a doença de Parkinson e a previsão do aumento desse número em um futuro próximo, faz do Brasil um mercado promissor. Sabendo disso, as empresas farmacêuticas têm buscado a proteção patentária em território nacional, 675 documentos ou 24% das patentes recuperadas na busca realizada para este trabalho foram depositados no INPI, como observado na figura 38.

Os Depósitos no Brasil aumentaram muito a partir dos anos 2000, a queda apresentada a partir de 2008 é condizente com a queda nos pedidos de patente depositados no mundo todo, e como já foi mencionado, este declínio pode estar

relacionado a questões de indexação e particularidades do sistema de proteção patentária.

Figura 38: Pedidos de patentes de medicamentos para tramento da doença de Parkinson depositados no Brasil por ano de depósito no periodo de 1995 a 2012. Elaboração própria a partir dos dados obtidos na DII.

De todos os 675 depósitos de patentes que foram requeridos no Brasil, apenas 3 tem prioridade brasileira, conforme mostrado anteriormente na figura 31. Dos três documentos de patentes brasileiras (PI 9903382-8 A2, PI 0801239-3 A2 e PI0800432-3 A2) dois são de indústrias farmacêuticas e um é de titularidade de um instituto público de pesquisa, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).

A análise desses pedidos tem mostrado que as invenções englobam as pesquisas com antioxidantes para tratar a doença de Parkinson, inibidores de MAO-B e combinações de L-dopa e Carbidopa com liberação prolongada diminuindo os efeitos colaterais dessas terapias sobre a Doença de Parkinson conforme mostrado na tabela 5.

Tabela 5: Depósitos de Patentes Brasileiras sobre medicamentos para tratar o Mal de Parkinson no período abordado nesta tese. Elaboração própria a partir dos dados da DII.

Título do documento de patente	**Titular**	**Inventores**	**Objeto do documento de patente**	**Número do Pedido**
Novos copolímeros biologicamente ativos compreendendo a L-dopa, a carbidopa ou L-alfa-metildopa quimicamente combinado com poli (ácido acrílico) ou poli (ácido metacrílico), útil para o tratamento da doença de Parkinson ou a hipertensão.	Fundação Oswaldo Cruz	-Fábio Moyses Lins Dantas -David Tabak -Cristina Tristão de Andrade	A invenção refere-se a uma combinação de L-dopa, a carbidopa e L-alfa –metildopa e um veículo farmaceuticamente aceitável utilizados na terapêutica e tratamento dos sintomas da síndrome de Parkinson. A referida combinação age localmente com liberação controlada, e reduz os efeitos secundários prejudiciais destes fármacos.	PI 9903382-8 A2
Uso de um composto de benzopiranona no em um medicamento para a prevenção / tratamento de doenças, disfunções e distúrbios associados a monoamina-oxidase, por exemplo fobias, déficit de atenção, abuso de drogas, doença de Alzheimer e doença de Parkinson.	Aché Laboratórios Farmacêuticos S/A	Emerson Ferreira Queiroz	Os compostos benzopiranona , são eficazes na inibição das duas isoformas da MAO (MAO-A e MAO-B), aumentando assim a sua concentração sináptica e causando maior excitação dos neurónios que possuem receptores para estes mediadores. Esses compostos são adequados como medicamento para a prevenção ou tratamento de distúrbios neuropsiquiátricos e doenças neurodegenerativas. Além disso, os compostos inibem reversivelmente ou irreversivelmente, selectivamente ou não, as duas isoformas da enzima MAO e, portanto, impedindo a quebra dos neurotransmissores, aumentando a sua disponibilidade no organismo.	PI 0801239-3 A2
Composição farmacêutica compreendendo racetam e carnitina e processo para a sua preparação	Biolab Sanus Farm LTDA	-Márcio Falci -José Roberto da Costa Pereira -Maurício Matteis Alario	A presente invenção compreende uma combinação de piracetam e carnitina, e um veículo farmaceuticamente aceitável. A composição da invenção pode incluir, adicionalmente, coenzima Q10. A invenção também se refere a um método de tratamento e / ou prevenção de distúrbios mitocondriais, como por exemplo a doença de Parkinson. A invenção também se refere à utilização da referida combinação na preparação de um medicamento para o tratamento e / ou prevenção de distúrbios mitocondriais, incluindo a doença de Parkinson.	PI0800432-3 A2

6.3.1 - Medicamentos disponíveis no Brasil para o tratamento da Doença de Parkinson

O tratamento da doença de Parkinson no Brasil é disponibilizado gratuitamente via sistema único de saúde (SUS). A lista de medicamentos disponíveis (tabela 6) é liberada dentro dos critérios definidos pelos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

"Os PCDT têm o objetivo de estabelecer claramente os critérios de diagnóstico de cada doença, o tratamento com as respectivas doses adequadas e os mecanismos para o monitoramento clínico em relação à efetividade do tratamento e a supervisão de possíveis efeitos adversos. Observando ética e tecnicamente a prescrição médica, os PCDT, também, objetivam criar mecanismos para a garantia da prescrição segura e eficaz. Portanto, os medicamentos devem ser dispensados para os pacientes que se enquadrarem nos critérios estabelecidos no respectivo Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica". (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Doença de Parkinson foi aprovado no ano de 2002 através da – Portaria nº 1.016 de 23 de Dezembro de 2002- e republicado em 2010 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). No PCDT tem todos os fármacos disponíveis no SUS, bem como a forma de tratamento, efeitos colaterais e mecanismo de ação das medicações. A equipe médica acompanha o paciente ajustando as doses e a mudança nas medicações conforme a resposta de tratamento e a evolução da doença em cada paciente. Depois da análise médica o paciente pode reivindicar o medicamento nos postos de saúde mediante assinatura do termo de esclarecimento e responsabilidade.

Importante ressaltar que não são todos os medicamentos existentes para tratamento da DP que são disponibilizadas pelo SUS. As medicações Pergolida, Ropinirol, Lissurida e Piribedil, de primeira linha não são disponibilizados. Entre os medicamentos de segunda linha, a Benztropina e Metixeno não fazem parte da lista. A

Rasagilina (droga de terceira linha) também não é oferecida via SUS. Cabe destacar, que a rasagilina é comercializada pela Teva Pharmaceutical de Israel sob o nome de Azilect®. É considerado um importante medicamento para tratar os sintomas da doença de Parkinson, pois aumenta as doses naturais de dopamina no cérebro, embora esteja com registro regular na ANVISA, esse medicamento não está disponível no mercado brasileiro, o motivo seria o alto custo, cerca de 550 a 700 reais a caixa com 30 comprimidos, de acordo com a Associação Brasil Parkinson (ABP), o governo estaria em negociação com a Teva Pharmaceutical para que o produto pudesse ser adquirido e disponibilizado via SUS, mas esse cenário ainda não foi concretizado, submetendo os portadores da doença à difícil realidade da importação desse medicamento (Associação Brasil Parkinson, 2015).

Tabela 6: Medicamentos disponíveis no SUS para tratamento da Doença de Parkinson. Ministério da saúde, 2015.

Denominação Genérica	**Forma Farmacêutica/Dosagem**
Amantadina	Comprimido/100mg
Bromocriptina	Comprimido/2,5mg
Entacapona	Comprimido/200mg
Pramipexol	Comprimido/0,125mg
Pramipexol	Comprimido/0,25mg
Pramipexol	Comprimido/1mg
Selegilina	Comprimido/5mg
Selegilina	Comprimido/10mg
Tolcapona	Comprimido/100mg
Triexifenidil	Comprimido/5mg
Levodopa/Carbidopa	Comprimido/250/25mg
Levodopa/Benserazida	Comprimido/200/50mg
Biperideno	Comprimido/2mg

Através da pesquisa no Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF, 2009), um guia completo de medicamentos do país, foi possível fazer a listagem dos medicamentos para tratamento da doença de Parkinson que são comercializados no Brasil (Tabela 7).

Dos medicamentos não oferecidos pelo SUS, o Ropinirol e o Piribedil são comercializados nas farmácias brasileiras conforme consta no DEF. Outras formas de administração dessas medicações como adesivos transdérmicos ou cápsulas de liberação prolongada também podem ser adquiridos em farmácias.

Importante destacar aqui que tres indústrias farmacêuticas nacionais produzem 4 desses medicamentos, a Biossintética Farmacêutica, uma empresa do grupo Aché, que produz a Selegilina, a Cristália que produz o Biperideno e a Levodopa/Carbidopa e a Eurofarma que produz a amantadina, que representam medicamentos de primeira, segunda e terceira linha produzidos no Brasil.

Tabela 7: Medicamentos comercializados no Brasil para tratamento da Doença de Parkinson. Elaboração própria a partir dos dados obtidos no DEF, 2009.

Nome Comercial®	**Princípio Ativo**	**Empresa**	**Classificação**
Akineton	Biperideno	ABBOT/EUA	Medicamento de segunda linha
Cinetol	Biperideno	**Cristália/Brasil**	Medicamento de segunda linha
Cloridrato de Biperideno	Biperideno	ABBOT/EUA	Medicamento de segunda linha
Cloridrato de Selegilina	Selegilina	**Biossintética/Brasil**	Medicamento de terceira linha
Comtan	Entacapona	Novartis/Suíça	Medicamento de segunda linha
Cronomet	Carbidopa/levodopa	Merck/EUA	Medicamento de primeira linha
Deprilan	Selegilina	**Biossintética/Brasil**	Medicamento de terceira linha
Jumexil	Selegilina	Farmalab Chiesi/ Itália	Medicamento de terceira linha
Mantidan	Amantadina	**Eurofarma/Brasil**	Medicamento de segunda linha
Niar	Selegilina	ABBOT/EUA	Medicamento de Terceira linha
Parkidopa	Levodopa/Carbidopa	**Cristália/Brasil**	Medicamento de primeira linha
Parlodel	Bromocriptina	Novartis/Suíça	Medicamento de primeira linha
Prolopa	Levodopa/Benzerazida	Hoffman La Roche/Suíça	Medicamento de terceira linha
Requip	Ropinirol	GSK/Reino Unido	Medicamento de primeira linha
Sifrol	Pramipexol	Boehringer Ingelhein/ Alemanha	Medicamento de primeira linha
Simet	Carbidopa/levodopa	Merck/USA	Medicamento de primeira linha
Stalevo	Levodopa/Carbidopa/Entacapona	Novartis/Suíça	Medicamento de segunda linha
Tasmar	Tolcapona	Hoffman La Roche/Suíça	Medicamento de segunda linha
Tolcapona	Tolcapona	Valeant/ Canadá	Medicamento de terceira linha
Trivastal Retard	Piribedil	Servier/França	Medicamento de primeira linha

6.3.2 - Gastos mensais com tratamentos que incluem a Doença de Parkinson pelo Sistema Único de saúde (SUS).

Apesar de o Brasil ter um grande número de pessoas acometidas pelo mal de Parkinson com tendência a aumento dessa incidência ao longo dos anos, não há estudos

significativos envolvendo a descoberta de novas terapias, o número de patentes brasileiras é muito incipiente dentro do cenário mundial, o que torna o Brasil dependente das importações de medicamentos e da exploração de medicamentos genéricos com o final do prazo de monopólio da patente farmacêutica pelos seus detentores.

Os medicamentos para tratamento da DP são considerados medicamentos de alto custo e são inseridos em doenças do sistema nervoso cujo gasto mensal do Ministério da Saúde com esse tipo de medicação ultrapassa os 600 reais por mês por paciente,conforme apresentado na tabela 8.Apenas as doenças do sistema circulatório tem gasto por paciente maior que as doenças do sistema nervoso. O que mostra que o mercado brasileiro de medicamentos para tratar o mal de Parkinson é bem significativo.

Tabela 8: Média de gastos do Ministério da Saúde com medicamentos de alto custo de acordo com o diagnóstico. Adaptado de Brandão et al, 2011.

Diagnóstico	**Média do Gasto mensal per capita**
Neoplasias	342,44
Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas	410,36
Transtornos mentais e comportamentais	240,61
Doenças do sistema nervoso	619,59
Doenças do olho e anexos	379,16
Doenças do aparelho Respiratório	421,22
Doenças do aparelho circulatório	786,55
Doenças do aparelho digestivo	171,86
Doenças da pele e do tecido subcutâneo	203,65
Doenças do sistema osteomolecular e do tecido conjuntivo	83,54
Doenças do aparelho geniturinário	315,71
Gravidez, parto e puerpério	429,77
Afecções originadas no período perinatal	404,94
Malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas	538,11

CAPÍTULO 7: RESULTADOS E DISCUSSÕES – DOENÇA DE ALZHEIMER

7.1 – Publicação de Artigos Científicos – Doença de Alzheimer

Conforme descrito no capítulo 5 da metodologia, o arquivo final das informações sobre publicação na área de medicamentos para o tratamento da doença de Alzheimer contém 2286 artigos.

A evolução temporal dessas publicações é mostrada na figura 39. Pode-se verificar claramente um aumento no número de publicações ao longo dos anos, o que corresponde também ao aumento do número de doentes, com o diagnóstico cada vez mais correto da doença. O que provavelmente acontecia antigamente era que portadores de Alzheimer eram diagnosticados erroneamente com os sintomas considerados "demência da idade", que é característica do envelhecimento, é progressiva e também leva ao surgimento de alterações cognitivas, ou seja, relacionadas ao raciocínio, memória e percepção.

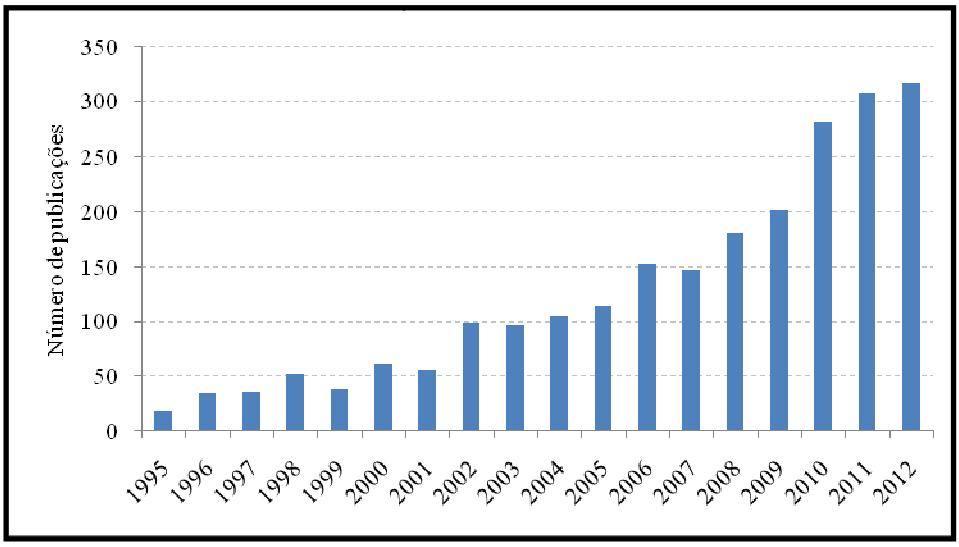

Figura39: Evolução temporal das publicações sobre medicamentos para tratar a Doença de Alzheimer. Elaboração própria a partir das informações extraídas na base de dados WOS no período de 1995 a 2012.

Assim como foi mostrado anteriormente para as publicações sobre a doença de Parkinson, a maioria das publicações sobre drogas para tratar a Doença de Alzheimer também é de origem americana, como mostra a figura 40. De toda a produção mundial, 35% desses artigos são oriundos de Instituições Americanas. Esses resultados foram obtidos através da análise do país de origem do autor principal.

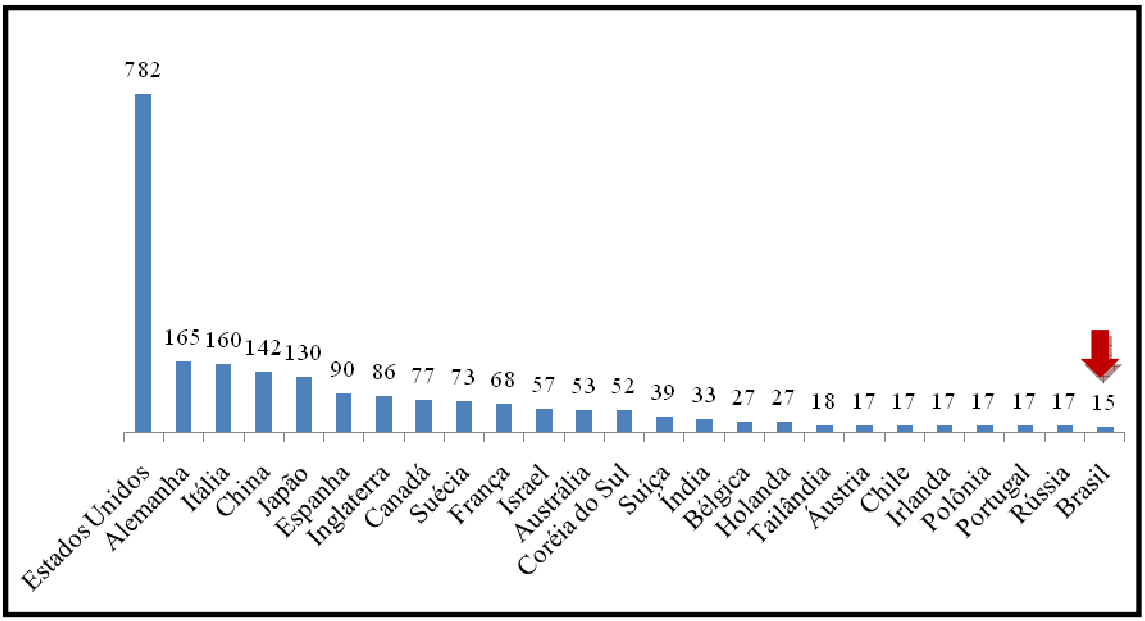

Figura 40: País do autor principal nas publicações científicas sobre medicamento para o tratamento da Doença de Alzheimer. Elaboração própria a partir dos dados obtidos na WOS no período de 1995 a 2012.

7.1.2 - Principais Instituições

Através da análise da instituição de origem do autor principal, foi possível identificar as principais instituições envolvidas nessa área de pesquisa (Figura 41). Foi considerada aqui instituições com 25 ou mais artigos envolvendo drogas para tratar a Doença de Alzheimer, a grande maioria dessas publicações são provenientes de centros de pesquisa dos Estados Unidos, das 19 instituições mais atuantes, 12 são americanas.

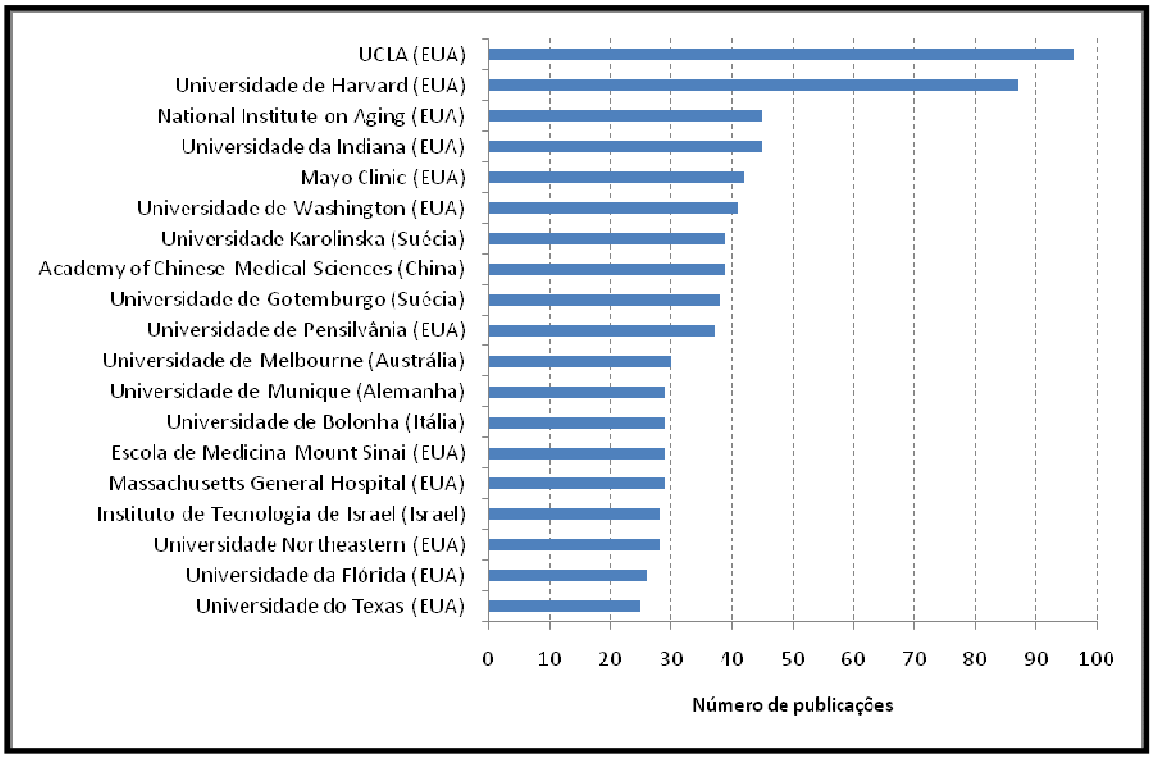

Figura 41: Instituições que mais publicaram na área de medicamentos para tramento da Doença de Alzheimer. Elaboração própria a partir dos dados da WOS obtidos no período de 1995 a 2012.

7.1.3 - Principais Instituições Americanas

Considerando os resultados obtidos nas figuras 40 e 41 optou-se por identificar as instituições americanas mais atuantes na pesquisa de medicamentos para tratamento da doença de Alzheimer. Foi considerado fazer um corte selecionando centros de pesquisa com mais de 20 artigos na área (Figura 42). A grande maioria dessas instituições são universidades, sendo que a Massachusetts General Hospital e o Brigham & Women's Hospital são vinculados à Universidade de Harvard.

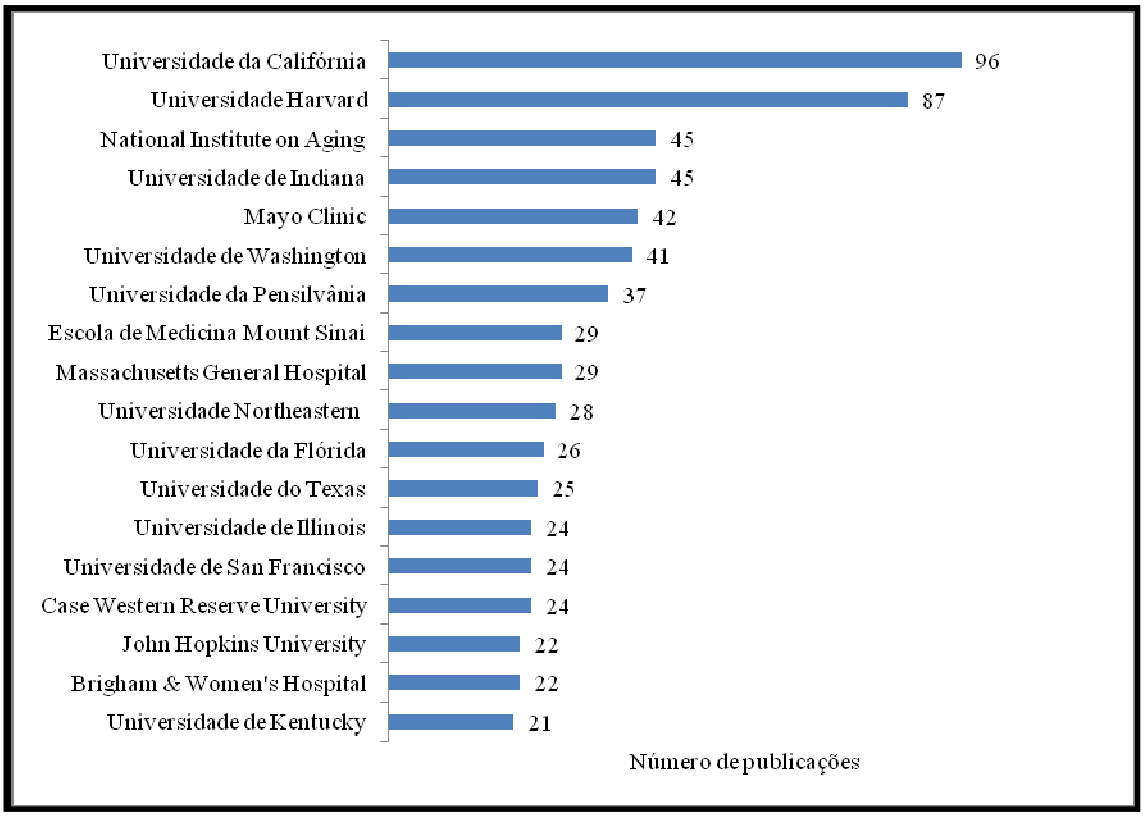

Figura 42: Instituições americanas que mais publicaram na área de medicamentos para tramento da doença de alzheimer. Elaboração própra a partir dos dados da WOS obtidos no período estabelecido neste trabalho.

Das cinco primeiras instituições, três são universidades e os outros dois são institutos de pesquisa sendo que a Universidade da Califórnia, Universidade de Harvard e a Universidade da Indiana possuem departamentos inteiros dedicados ao entendimento do mau enovelamento protéico e a pesquisas de novas drogas para o tratamento da doença de Alzheimer. A importância dessas instituições no estudo do tema também pode ser reconhecida pelo alto índice de citação dos seus artigos, o que foi verificado no Google acadêmico através da busca pelo artigo completo. A análise desses trabalhos mostrou que a maioria aborda as investigações com células tronco, inibidores de gama secretases e os efeitos neuroprotetores da curcumina como potenciais tratamentos (WOLFE, 2008; SELKOE, 2001; RAN et. al, 2009; RINGMAN et. al, 2012; SAMADI e SULTZER, 2011; CUMMINGS, 2008; ROGERS e LAHIRI, 2004).

O Instituto Nacional sobre Envelhecimento (NIA) é um dos 27 institutos que englobam o Instituto Nacional de Saúde (NIH). O NIA é dedicado as atividades de pesquisa relacionadas à compreensão da natureza do envelhecimento. Em 2005 o NIA criou o programa de Desenvolvimento de Drogas para tratamento da Doença de Alzheimer. Foi identificada uma rede de colaboração entre o especialista da Universidade de Indiana Debomoy Lahire e o especialista do NIA Nigel Greig trabalhando juntos em várias publicações (SAMBAMURTI, GREIG e LAHIRI, 2002; LAHIRI, GREIG et. al, 2000; LAHIRI e GREIG,2004).

A Mayo Clinic é uma instituição sem fins lucrativos que possui uma equipe de médicos especialistas que atuam na assistência médica, pesquisa e educação em vários campos da medicina. A Mayo Clinic Possui o Centro de Pesquisa em Doença de Alzheimer, fornecendo cuidados e serviços para os pacientes e suas famílias. Os pesquisadores no Centro de Pesquisa de Doenças de Alzheimer realizam estudos que vão desde o entendimento da memória até ensaios clínicos que testam novos medicamentos (PODUSLO et. al, 1999; KNOPMAN, 2006; GOLDE et. al,2002; GALASKO et. al, 2007; SAGI et. al, 2003).

7.1.4 - Principais Grupos de Pesquisa

Foi possível identificar através da análise dos principais autores, alguns grupos de pesquisa que se destacam nessa temática pelo número e também pelo impacto de suas publicações. A tabela 9 contempla os principais especialistas no assunto, foram selecionados autores com 15 ou mais artigos envolvendo tratamento para doença de Alzheimer.

Pode se observar que 80% dos principais grupos de pesquisa pertencem a instituições mostradas na figura 41. Em relação à Universidade de Indiana e o *National Institute on Aging* (NIA) ambos dos Estados Unidos, foi identificado o grupo de pesquisa extremamente atuante no assunto. No caso da UCLA e Harvard, por exemplo, a produtividade é alta, mas diluída entre diversos grupos de pesquisa, o que nos possibilitou identificar apenas um grupo de pesquisa em cada uma delas. Todos os autores listados a seguir têm um elevado índice de citações em seus trabalhos científicos, o que mostra a qualidade da pesquisa desenvolvida por eles.

Tabela 9: Principais autores na área de pesquisa de medicamentos para tratamento da doença de Alzheimer. Elaboração própria a partir dos dados obtidos na WOS.

Especialista	**Instituição**	**Número de artigos**	**País**
Debomoy Lahiri	Universidade da Indiana	27	EUA
Kaj Blennow	Universidade de Gotemburgo	25	Suécia
Nigel Greig	National Institute on Aging	25	EUA
Bruno Pietro Imbimbo	Chiesi Farmacêutica	20	Itália
Moussa Youdim	Instituto de Tecnologia de Israel	18	Israel
Christian Behl	Universidade de Mainz	16	Alemanha
Giulio Maria Pasinetti	Escola de Medicina Mount Sinai	15	EUA
David Small	Universidade de Melbourne	15	Austrália
Greg Cole	UCLA	15	EUA
Michael Wolfe	Universidade de Harvard	15	EUA

O grupo do professor Debomoy Lahiri da Universidade da Indiana, trabalha com a descoberta de novos marcadores para diagnóstico, e elaboração de estratégias moleculares baseada em tratamento. O trabalho desse grupo, que já levou à descoberta de novos biomarcadores e alvos de drogas para a doença, envolve terapia gênica como objetivo de compreender vias celulares, genéticas e moleculares da doença de Alzheimer. Esse grupo tem mostrado o novo papel de espécies específicas microRNA na expressão da proteína precursora amilóide (APP) e Beta-secretase utilizando culturas

neuronais primárias humanas e tecidos cerebrais humanos. Além de identificar efeitos neuroprotetores de nutrientes da dieta como a curcumina emulsionada. O grupo investiga também novas funções de alguns agentes terapêuticos estabelecidos, tais como a memantina, rivastigmina, bem como novas estratégias, como fitoquímicos, imunoterapia e estimulação de campo eletromagnético. LAHIRI et. al, 2003; LAHIRI et. al, 2002; LAHIRI, SAMBAMURTI e BENNETT, 2004; RAY et al, 2011; SONG e LAHIRI, 1997; LONG, RAY e LAHIRI, 2012.

A equipe do professor Kaj Blennow da Universidade de Gotemburgo na Suécia é focada no desenvolvimento de droga anti Alzheimer, através da investigação de Biomarcadores para monitorar a agregação diretamente em pacientes, avaliando o efeito bioquímico de drogas em ensaios clínicos. Além disso, se for comprovado que os fármacos modificadores da doença são eficazes clinicamente, os biomarcadores amilóides serão importantes na prática clínica para monitorar efeitos de drogas sobre a patologia e orientar a dosagem. Dois tipos de biomarcador são investigados por esse grupo: ligantes Ap de ligação para uso em tomografia por emissão de pósitrons (PET) e ensaios para medir Aβ42 no líquido cefalorraquidiano (LCR). Segundo os estudos do professor Blennow, os biomarcadores são essenciais para orientar e facilitar o desenvolvimento de drogas desempenhando um papel central em ensaios clínicos envolvendo candidatos a fármacos em seres humanos. BLENNOW e HAMPEL, 2003; BLENNOW et. al, 2010; BLENNOW, 2004; BLENNOW, VANMECHELEN e HAMPEL, 2001; WINBLAD et. al, 2004; HANSSON et al, 2006.

No National Institute on Aging (NIA) o grupo do pesquisador Nigel Greig atua na concepção e desenvolvimento de medicamentos e diagnósticos para o tratamento da doença de Alzheimer. Ele lidera o setor de *design* e desenvolvimento de drogas do Laboratório de Neurociências que tem o objetivo de desenvolver novos agentes contra

as etapas limitantes da doença de Alzheimer usando técnicas de cultura de células, em linhagens de células neuronais (GREIG et. al, 2005; GREIG et. al, 2001; GREIG et. al, 1995; PERRY e GREIG, 2005; PERRY e GREIG, 2004; GREIG et. al, 2005; TWEEDIE, SAMBAMURTI e GREIG, 2007.

O grupo de pesquisa sobre Alzheimer liderada pelo pesquisador Bruno Pietro Imbimbo da Chiesi Farmacêutica, uma indústria Farmacêutica italiana, que não aparece entre as instituições mais produtivas nessa temática mostrada na figura 40, mas o autor se destaca nos estudos envolvendo ensaios de prevenção, o grupo investiga anticorpos monoclonais para o tratamento da doença de Alzheimer, focada na área de Imunoterapia, seus estudos são baseados na ação anti-β-amilóide e incluem estratégias de imunização voltadas também para a proteína Tau. Outra linha investigada por esta equipe é a identificação de inibidores y-secretase para futuros tratamentos além de desenvolver pesquisas sobre os efeitos de neuroprotetores do consumo de cafeína, em um estudo feito na Itália o pesquisador conseguiu associar o consumo de cafeína a uma taxa reduzida da incidência de demência incluindo proteção contra o prejuízo cognitivo. IMBIMBO, 2001; CHIESI, 2001; IMBIMBO, 2004; IMBIMBO, 2008; IMBIMBO et. al, 2007; IMBIMBO, 2009; IMBIMBO e GIARDINA, 2011; IMBIMBO et. al, 2011;

O grupo do professor Moussa Youdim, já foi mostrado como um grupo de destaque no desenvolvimento de drogas para o tratamento da doença de Parkinson, no entanto os estudos do professor Youdim do Instituto de Tecnologia de Israel também incluem os mecanismos de ação de novas drogas para a doença de Alzheimer. Esse grupo de pesquisa desenvolveu uma abordagem de terapia inovadora através da concepção de fármacos multimodais. Estas drogas alvo que incluem uma variedade de vias patológicas do sistema ubiquitina-proteassoma (UPS) parecem atenuar a produção de proteínas mal enoveladas e, portanto tóxicas, possuindo assim atividades

neuroprotetora e neurorestauradora, sendo avaliados como possíveis terapias de futuro (WEINREB, MANDEL E YOUDIM, 2004; ZECCA et. al, 2004; STERLING et. al, 2002; YOUDIM e WEINSTOCK, 2001; ZHENG, YOUDIM e FRIDKIN, 2009; ZHENG , YOUDIM e FRIDKIN, 2010; YOUDIM et. al,2003).

Outra instituição que não está destacadas na figura 40 como as instituições mais produtivas nessa temática, a Universidade de Mainz conta com o grupo de pesquisa do professor Christian Behl que se destaca nesse cenário. Os estudos do Dr. Behl envolvem principalmente o stress oxidativo, que é um desequilíbrio entre a produção e remoção de espécies de oxigênio principalmente reativas que conduz à oxidação de proteínas, lipídios e ácidos nucléicos, característicos do processo de envelhecimento fisiológico. Por isso, a concepção e aplicação de novos antioxidantes *in vitro* e *in vivo* é uma das estratégias neuroprotetoras que o grupo persegue. O esforço desta equipe envolve a degradação celular específica de proteínas através do sistema de proteassoma ubiquitina. O grupo formado pelo professor Christian Behl é responsável por 80% das publicações da Universidade de Mainz na área de drogas para o tratamento da doença de Alzheimer e seus artigos são altamente citados. BEHL, 1999; BEHL e MOOSMANN, 2002; BEHL et. al, 1997; BEHL et. al, 1995; BEHL e MOOSMANN, 2002; BEHL, 2002; MOOSMANN e BEHL, 2004; BEHL e MANTHEY, 2000.

O Pesquisador Giulio Maria Pasinetti da Escola de Medicina Mount Sinai nos Estados Unidos trabalha investigando os estágios bem iniciais da doença de Alzheimer com o objetivo de melhorar o diagnóstico de pacientes que estão nos primeiros estágios da doença e identificar alterações neurobiológicas moleculares precoces para que tratamentos farmacológicos eficazes em retardar ou parar a progressão da doença sejam desenvolvidos. O trabalho deste grupo que envolve terapia gênica é caracterizar as atividades de genes no cérebro de casos da doença de Alzheimer precoce em modelo

animal. Com base nos resultados destes estudos, que tem se mostrado promissores a equipe do professor Pasinetti está usando modelos recém-desenvolvidos de camundongos transgênicos da doença para testar pré-clinicamente o potencial e a relevância terapêutica de tratamentos com medicamentos inovadores. PASINETTI, 1998; PASINETTI, 2001; MIRJANY, HO e PASINETTI, 2002; PASINETTI, 2002; PASINETTI e EBERSTEIN, 2008; HO et. al, 1999.

Outra pesquisa que se destaca na busca realizada neste trabalho é a linha de pesquisa do professor David Small da Universidade de Melbourne na Austrália, seu grupo é centralizado na bioquímica e biologia celular da Doença de Alzheimer, especificamente nos mecanismos de agregação da proteína beta amilóide e sua neurotoxicidade, tendo em vista o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. SMALL, SAN MOK e BORNSTEIN, 2001; SMALL, 2008; SMALL, MICHAELSON e SBERNA, 1996; SMALL, 2009; NUNAN e SMALL, 2000; SMALL et. al, 2007.

Na Universidade da Califórnia (UCLA) o cientista Greg Cole que é Diretor do Centro de Alzheimer da universidade, trabalha a duas décadas na compreensão do papel da proteína beta amilóide na doença de Alzheimer. Com base, em suas descobertas sobre ácidos graxos ômega 3 (DHA, ácido docosahexaenóico a partir de peixe) e o extrato de tempero curry (a curcumina), iniciou a fase de estudos clínicos com essas substancias. De acordo com os resultados dos estudos, o DHA e a Curcumina apresentam potencial para a prevenção da doença de Alzheimer e para controlar a inflamação e o dano oxidativo e ainda atua diretamente sobre fibrilas amilóides insolúveis *in vitro* e *in vivo*. O principal objetivo do seu laboratório é desenvolver métodos seguros e amplamente disponíveis para a prevenção da doença de Alzheimer e possivelmente outras doenças degenerativas do envelhecimento. COLE et. al, 2005;

COLE, TETER e FRAUTSCHY, 2007; COLE e FRAUTSCHY, 2010; CALON e COLE, 2007; COLE et. al, 2004; RINGMAN et. al, 2012; LIM et. al, 2001,

O grupo do cientista Michael Wolfe é outro destaque nessa área. Trabalhando na universidade de Harvard, a referida equipe é focada nos estudos com a enzima gama-secretase, que desempenha um papel fundamental na geração do peptídeo beta-amilóide (A-beta) implicado na doença. Os projetos do professor Wolfe que tem mostrado como as alterações por mutações podem desencadear a patogênese da doença de Alzheimer trabalha com o objetivo de realizar protótipos de novas terapias. ESLER e WOLFE, 2001; WALSH et. al, 2002; WOLFE et. al, 1999; WOLFE et. al, 1999; WOLFE, 2001; WOLFE, 2012; KORNILOVA et. al, 2005; WALSH et. al, 2002; DE STROOPER et. al, 1999; WOLFE, 2002;

Embora os pesquisadores Greg Cole da UClA e Michael Wolfe da Universidade de Harvard não estejam no topo da lista dos autores, a qualidade dos seus artigos é inquestionável, visto que grande parte de suas publicações é em revistas de grande impacto na área como *Nature , Science e PNAS* e seus trabalhos possuem no mínimo 100 citações chegando a mais de 3000 em alguns *papers.*

7.1.5 - Cenário Nacional - Publicações Científicas sobre medicamentos para a Doença de Alzheimer

A pesquisa brasileira envolvendo tanto a Doença de Parkinson como a Doença de Alzheimer está totalmente centrada na região sudeste e sul do país (Figura 43), além de serem regiões com maior concentração de pesquisadores e centros de pesquisa, também são as regiões aonde o índice de envelhecimento populacional são os mais altos (IBGE,2010), como já foi mencionado anteriormente.

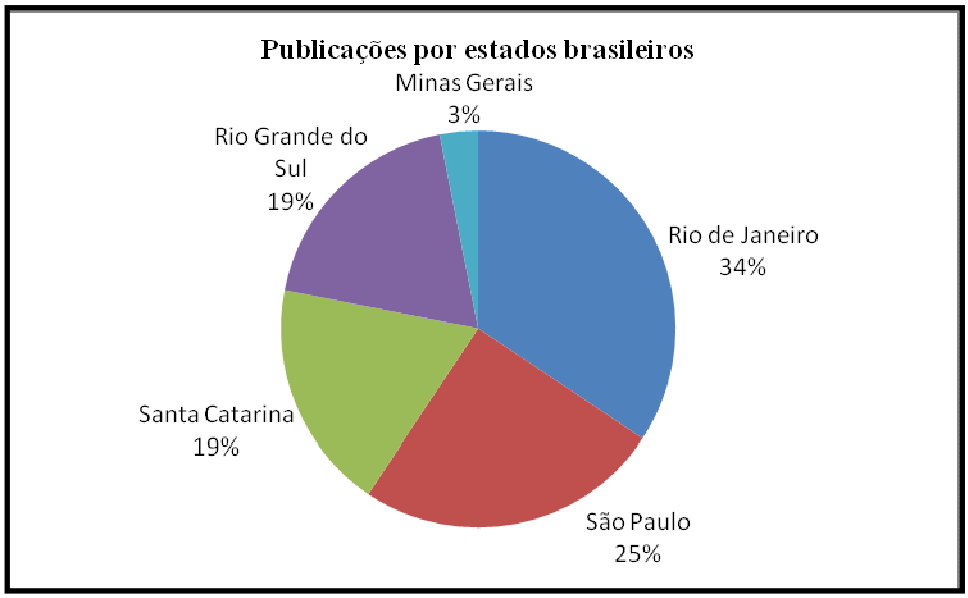

Figura 43: Distribuição das publicações científicas sobre medicamentos para tratamento da Doença de Alzheimer por estados brasileiros. Elaboração própria a partir dos dados obtidos na WOS no período compreendido entre 1995 a 2012.

No que se refere ao cenário brasileiro, as instituições que mais publicam na área de medicamentos para tratamento da Doença de Alzheimer no período compreendido entre 1995 e 2012 são mostradas na figura 44. Como pode ser observado, a Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) é a mais atuante no tema dento do cenário nacional. A referida Universidade possui pesquisadores dedicados ao desenvolvimento de abordagens terapêuticas envolvendo produtos naturais visando prevenir ou tratar as doenças neurodegenerativas, mecanismos de controle da diferenciação de células-tronco além de estudos relacionados ao entendimento da instalação da doença e os mecanismos envolvidos. (DIVINO DA ROCHA et. al , 2011; MAGDESIAN et. al, 2005; LIMA et. al, 2008).

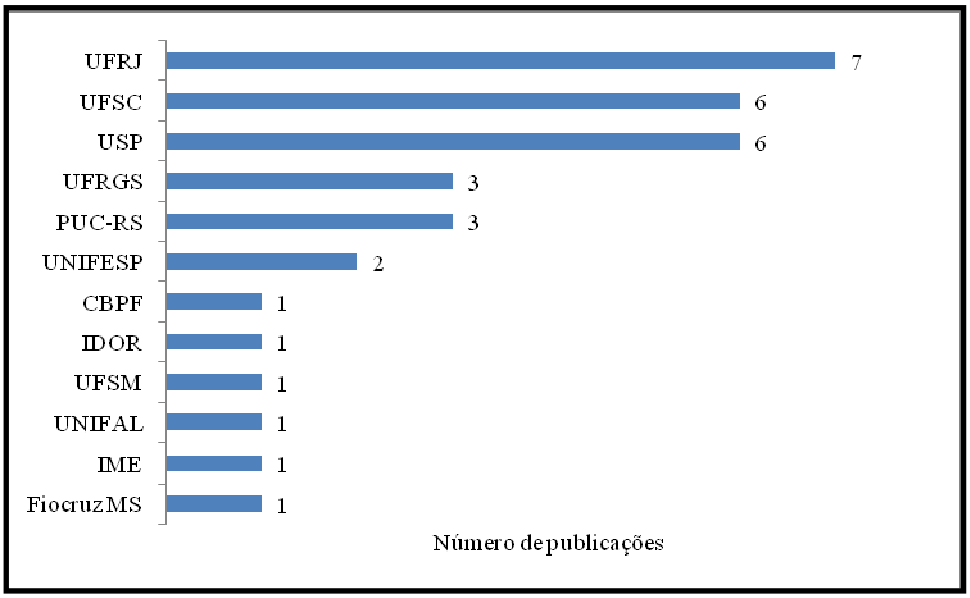

Figura44: Instituições brasileiras que desenvolvem pesquisas envolvendo o tratamento da Doença de Alzheimer. Elaboração própria a partir dos dados da Wos obtidos no período estabelecido neste trabalho 1995 a 2012.

A Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) desenvolve pesquisas voltadas para Terapia Gênica, Óxido Nítrico e Canabinóides atuando como neuroproteção, como necessidade de desenvolver uma medicação que possa agir precocemente ao surgimento da doença (PAMPLONA et. al, 2012; MEDEIROS et. al, 2007).

A Universidade de São Paulo (USP) desenvolve trabalhos de investigação sobre a atividade do Óxido Nítrico, Lítio e Canabinóides, que apresentam atividades neuroprotetoras podendo ser considerados como possíveis tratamentos para o Mal de Alzheimer (WALLACE et. al, 2004; ZUARDI, 2008; FORLENZA et. al, 2012).

A colaboração científica vem crescendo em todas as áreas da Ciência e em todos os países. A interdisciplinaridade da Ciência atual, que impõe a interação entre pesquisadores oriundos de diversos campos do saber, o acesso a equipamentos e materiais, o compartilhamento de conhecimento científico, a maior especialização e aprofundamento das pesquisas são apenas alguns dos benefícios gerados pelas colaborações (DE SOUZA VANZ e STUMPF, 2010).

As Instituições e Universidades brasileiras que publicam sobre tratamento da doença de Alzheimer realizam uma rede de colaboração. Identifica-se claramente no cenário brasileiro 3 grupos de pesquisa atuando nesse assunto, a USP, UFRJ e UFSC. A Universidade Federal do Rio de Janeiro e a Universidade Federal de Santa Catarina estão completamente conectadas formando uma grande rede (figura 45), essa rede envolve colaboraçãoes nacionais com a Universidade Federal de Santa Maria(UFSM), Pontífica Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Instituto Militar de Engenharia (IME), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e o Instituto DOR de Pesquisa e Ensino (VIEIRA et. al, 2006; PAMPLONA et. al, 2012; MAGDESIAN et. al, 2005).

Dentre as instituições Internacionais que participam dessa rede estão a Universidade do Chile e a Universidade de Valparaíso no Chile, a Universidade de Northeastern e Universidade de Maryland nos Estados Unidos, o Instituto Max Planck e a Universidade de Mainz na Alemanha, e o Instituto Nacional de Pesquisa Médica e de Saúde (INSERM) na França (DE FELICE et. al, 2009; LIMA et. al, 2008; PEREIRA et. al, 2002, PAMPLONA et. al, 2012).

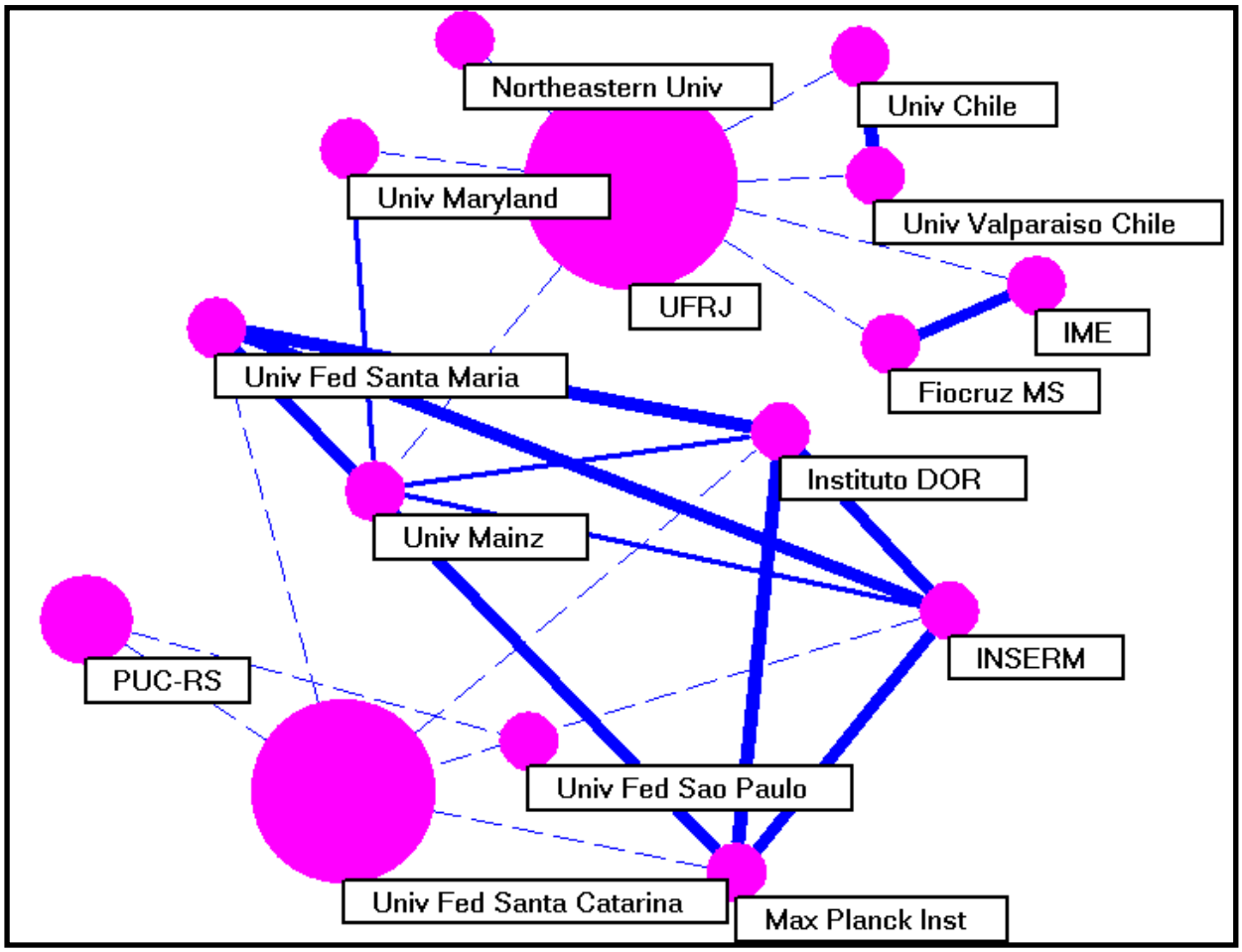

Figura 45: Mapa de colaborações da Universidade Federal do Rio de Janeiro e da Universidade Federal de Santa Catarina nas publicações sobre medicamentos para tratamento da Doença de Alzheimer. Elaboração própria a partir dos dados da WOS tratados no Vantage Point.

Esse tipo de interação na pesquisa de novos medicamentos para tratamento da DA agrega mais conhecimento, estrutura e fomento, fortalecendo as pesquisas científicas da área. Considerando as linhas de pesquisa do diretório de grupos de pesquisa da plataforma Lattes-CNPq, existem 83 grupos de pesquisa sobre Alzheimer cadastrados, esses grupos trabalham com qualquer abordagem sobre a doença de Alzheimer, não se restringindo a descobertas de novos tratamentos , desses grupos cadastrados 10 são da USP e 5 da UFRJ. A pesquisa nacional envolvendo o tratamento para a doença de Alzheimer parece ser promissora, no entanto este número ainda é muito ínfimo frente ao cenário mundial.

A rede de colaboração formada pela USP para o desenvolvimento de pesquisas que envolvem possíveis tratamentos para a Doença de Alzheimer é bem definida e está apresentada na figura 46. A única instituição brasileira dessa rede é o Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas (CBPF) que é uma das Unidades de Pesquisa do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. Os outros nódulos que formam essa rede são de instituições internacionais como a Universidade de Groningen na Holanda, a Universidade de Nápoles na Itália, Universidade de Calgary no Canadá, e o Nicox Research Institute na Itália que possui uma pesquisa focada na investigação do uso das propriedades medicinais de óxido nítrico (WALLACE et. al, 2004; BENADIBA et. al, 2012; FORLENZA et. al, 2010;). A UFSC desenvolve linhas de pesquisa voltadas para fatores neuroprotetores encontrados no óxido nítrico e nas substâncias canabinóides, a USP apesar de também desenvolver trabalhos nessas mesmas linhas não apresenta rede de colaboração com a UFSC.

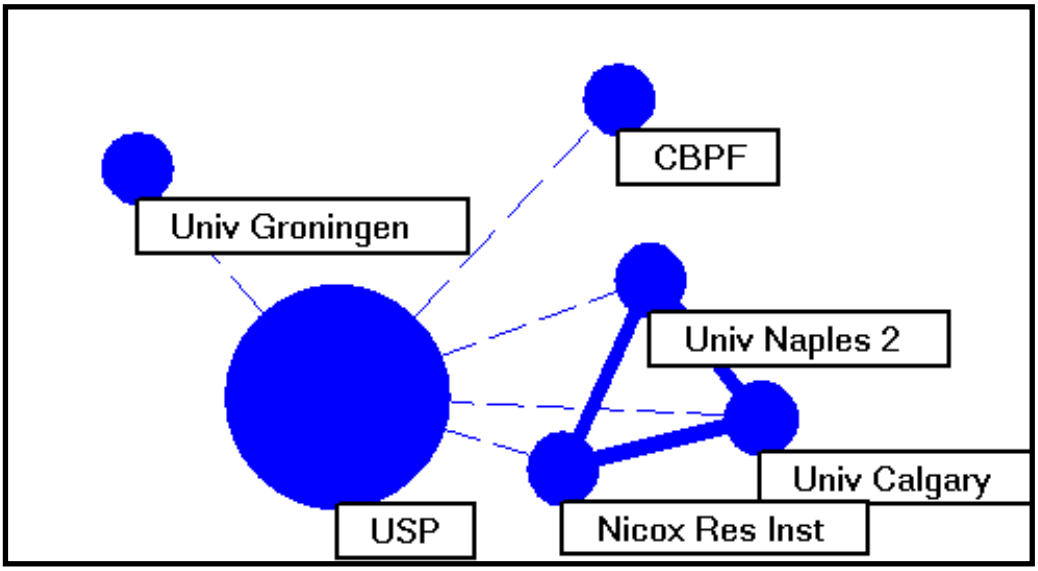

Figura 46: Mapa de colaborações da Universidade Federal de São Paulo (USP) em publicações cientificas sobre medicamentos para tratamento da Doença de Alzheimer. Elaboração própria a partir dos dados da WOS tratados no Vantage Point.

7.2 - Documentos de Patentes – Doença de Alzheimer

Utilizando a metodologia explicitada anteriormente, foram recuperados 3.919 pedidos de patente na base de dados da Derwent Innovations Index no período de 1995 a 2012, referentes a medicamentos para tratamento da doença de Alzheimer. Analisando estes dados, verificou-se que os depósitos envolvendo patenteamentos dessa natureza têm um primeiro movimento de crescimento no final da década de 90, sendo efetivamente expressivo a partir do ano 2000. A evolução temporal completa é mostrada na figura 47.

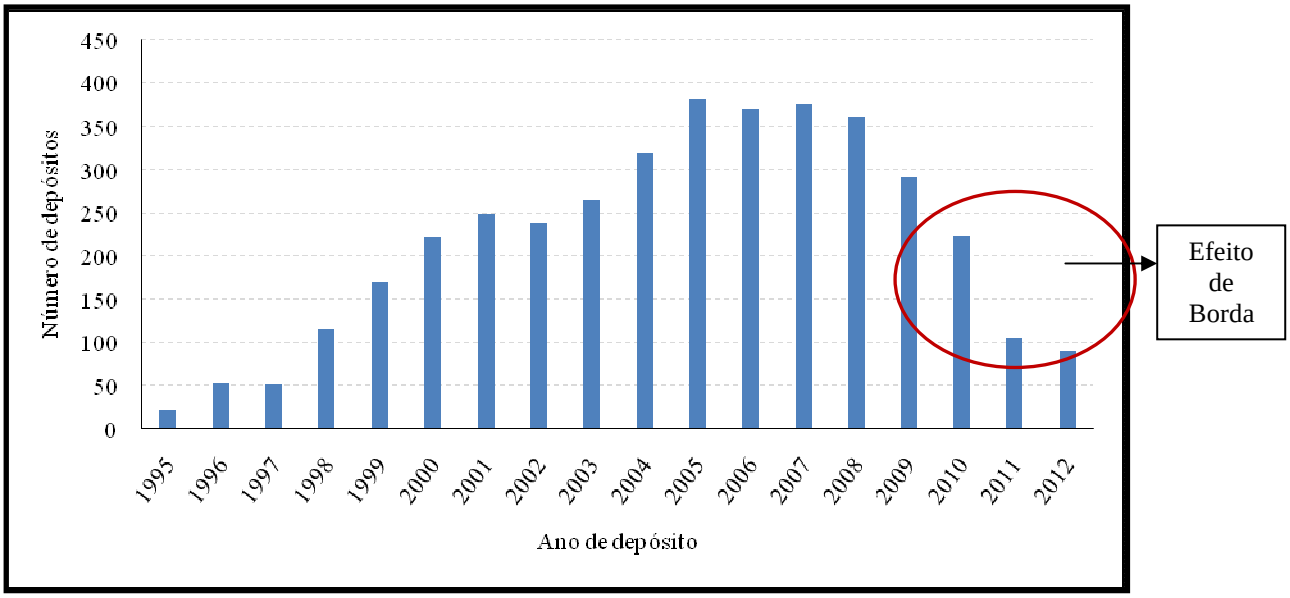

Figura 47: Evolução temporal dos depósitos de patente sobre medicamentos para tratar Alzheimer. Elaboração própria a partir dos dados recuperados na DII.

Importante ressaltar que um documento de patente apresenta um período de sigilo de 18 meses e um *delay* para sua indexação nas bases de dados. Desse modo, os depósitos de 2011 e 2012 não necessariamente apresentam uma tendência de queda, caracterizando um efeito de borda, como já foi mencionado. Os documentos de patentes sobre medicamentos para tratar Alzheimer aumentam na medida em que aumenta o número de casos no mundo. Como se trata de uma enfermidade crônica, incurável, onde

o paciente apresenta uma evolução lenta, precisando de tratamento diário com duração de até mais de vinte anos, a indústria farmacêutica e os centros de pesquisa tem grande interesse em estudar esta enfermidade (MANGIALASCHE et. al, 2010) e encontrar medicamentos mais eficazes, com menos efeitos colaterais, ou até mesmo a cura, e assim garantir o retorno dos investimentos em P&D.

7.2.1 - Países Líderes

O país líder nessa abordagem é os Estados Unidos (figura 48). O custo anual da doença de Alzheimer para o país é de 183 bilhões de dólares, com o governo arcando apenas com cerca de 10 bilhões, ficando o restante dos gastos por conta dos pacientes e de suas famílias (HURD et. al, 2013; ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2015). A doença afeta mais de 4,5 milhões de pessoas nos Estados Unidos, 100.000 pessoas morrem todos os anos da DA (UMIRA, 2015).

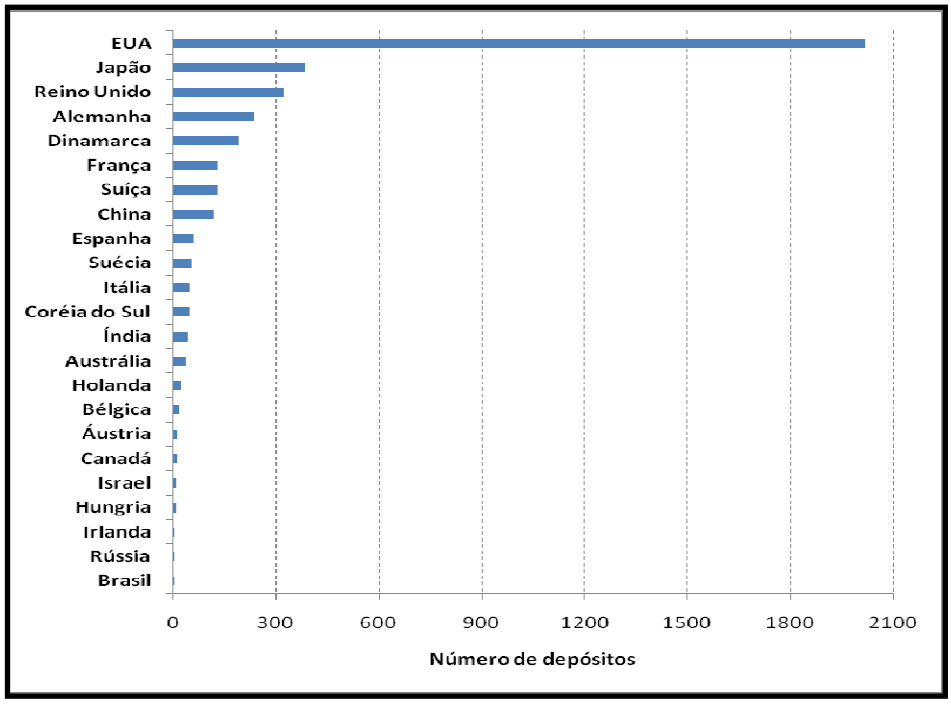

Figura 48: Principais países de prioridade dos depósitos de patentes sobre medicamentos para tratamento da Doença de Alzheimer. Elaboração própria a partir dos dados recuperados na base DII obtidos no período compreendido entre 1995 e 2012.

Some-se a isso o fato de que, nas fases avançadas da doença, o paciente torna-se completamente dependente, incapaz de realizar qualquer tipo de tarefa sozinho, o que gera um impacto econômico considerável para a sociedade justificando os altos investimentos dos EUA em pesquisas (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2015).

A importância dos Estados Unidos nesse setor da indústria farmacêutica pode ser demonstrada até mesmo pelo perfil da evolução temporal que conforme apresentado na figura 49, para documentos oriundos apenas dos Estados Unidos, tem a mesma característica da evolução temporal dos documentos originados do mundo inteiro mostrado na figura 47, imputando aos documentos americanos o perfil dessa trajetória.

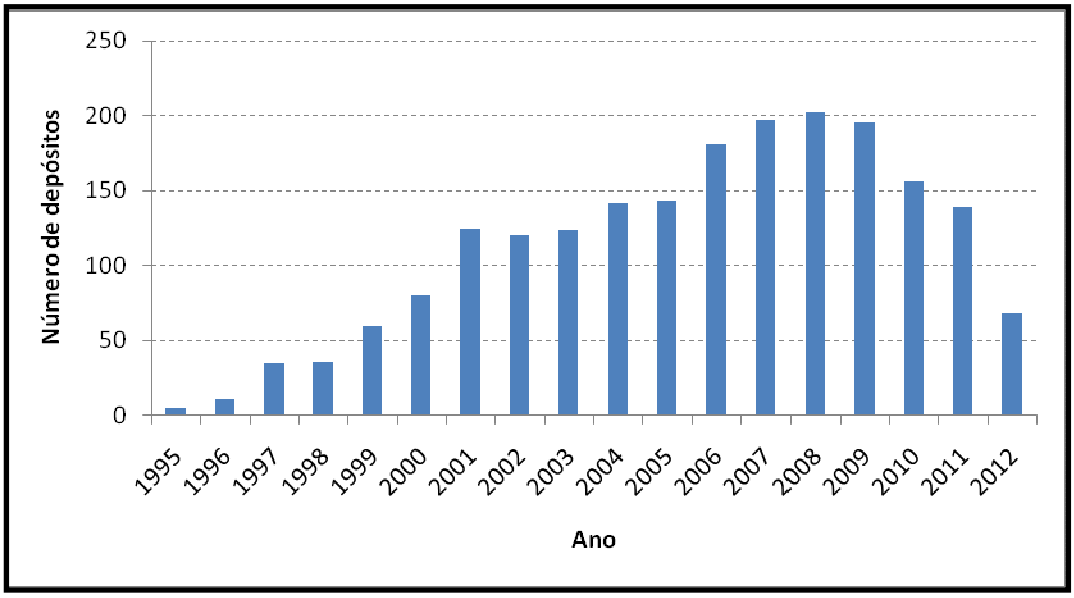

Figura 49: Evolução temporal dos depósitos de patente com prioridade americana sobre medicamentos para tratar Alzheimer. Elaboração própria a partir dos dados recuperados na DII.

7.2.2 - Principais Depositantes

É importante neste tipo de estudo prospectivo realizar o levantamento sobre os principais depositantes dentro do setor. Essa informação está mostrada na figura 50, e

como já era previsto, os principais depositantes de patentes nessa área de medicamentos são indústrias farmacêuticas.

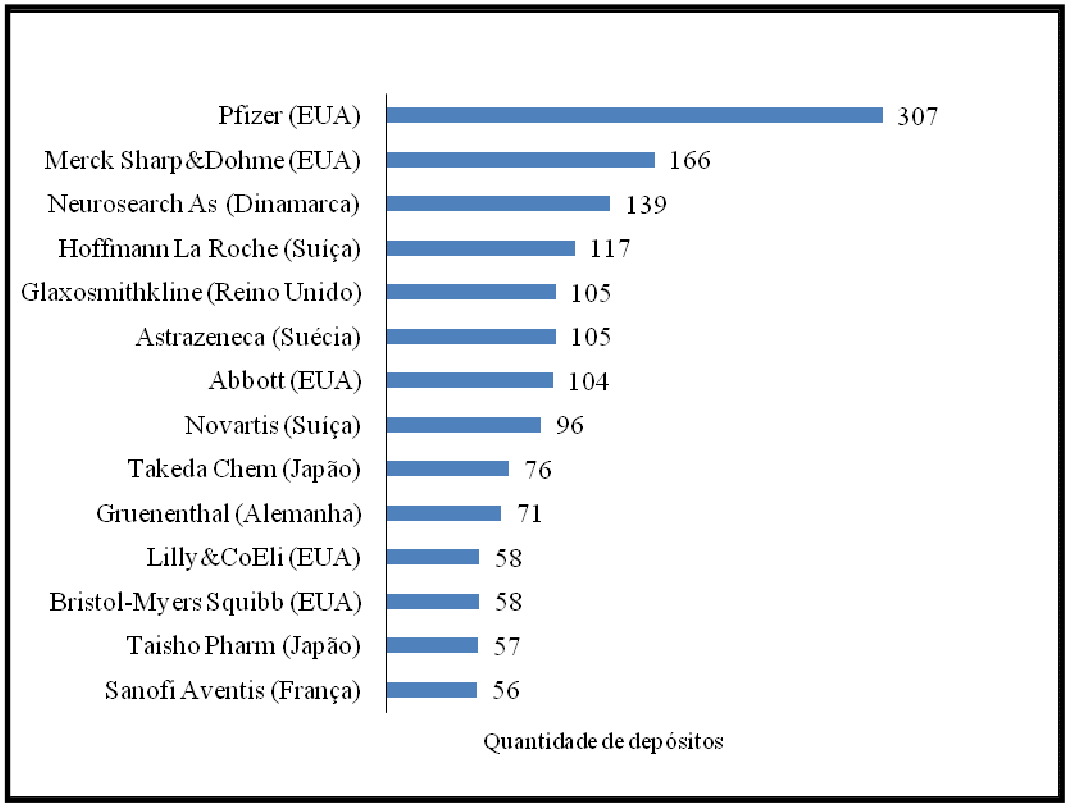

Figura 50: Principais depositantes dos documentos de patentes sobre medicamentos para tratamento da Doença de Alzheimer. Elaboração própria a partir dos dados recuperados na busca realizada na base DII no período de 1995 a 2012.

A Pfizer, que já era líder no setor, consolidou ainda mais sua posição depois de adquirir a Wyeth, que também fazia grandes investimentos em pesquisas para o tratamento de Alzheimer. Nesta análise os documentos de patentes da farmacêutica Wyeth foram somados com os da Pfizer.

Do mesmo modo a Merck adquiriu a Schering-Plough, com a finalidade de combinar seus recursos e assim se tornar mais apta a competir com a Pfizer, a maior farmacêutica do mundo em termos de vendas anuais.

Frente ao evidente domínio americano nesse cenário de medicamentos para o tratamento da doença de Alzheimer já mostrado neste trabalho, optou-se por analisar os titulares de depósitos de patentes oriundos dos Estados Unidos. Foi feito um corte nos depositantes que apresentam titularidade em mais de 25 documentos de patentes. No resultado mostrado na figura 51 aparecem apenas indústrias farmacêuticas como principais depositantes e esse resultado repete o mesmo cenário envolvendo a doença de Parkinson. Isso ocorre provavelmente devido a peculiaridade que envolve essas duas enfermidades, onde o mau enovelamento protéico desencadeia o início do processo da neurodegeneração tanto em Parkinson quanto em Alzheimer, sendo um grande desafio a comunidade científica mundial, necessitando de vultosos investimentos, principalmente para realizar as etapas de estudos clínicos. Nesse contexto as mesmas indústrias farmacêuticas que já foram mostradas anteriormente se destacam também no cenário americano sobre medicamentos para tratamento da doença de Alzheimer. Optou-se neste trabalho por analisar as depositantes americanas com mais de 100 documentos sobre o assunto.

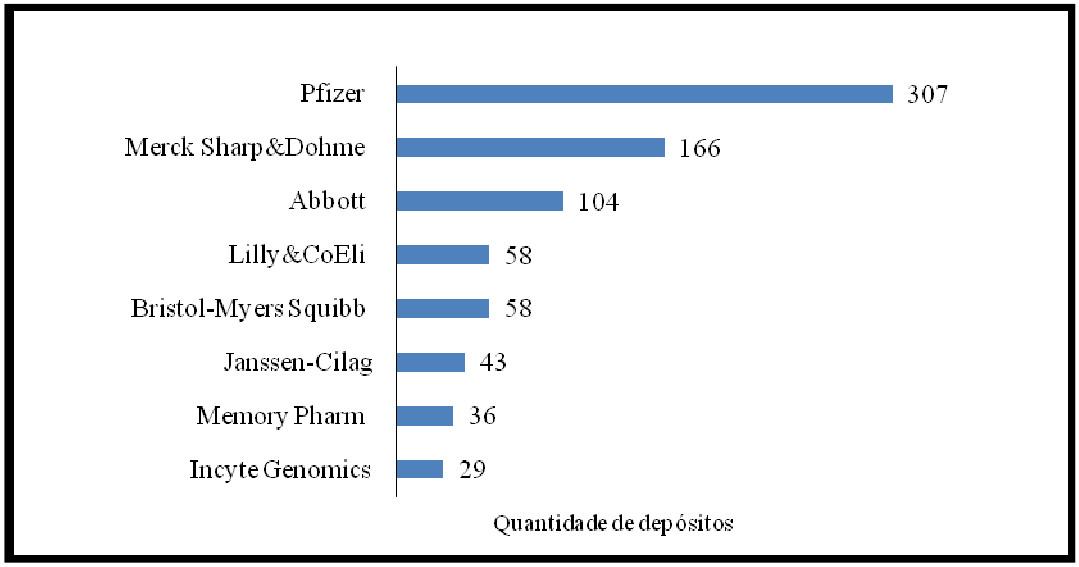

Figura 51: Principais indústrias farmacêuticas americanas que atuam no setor de medicamentos para tratamento da Doença de Alzheimer. Elaboração própria a partir dos dados obtidos na DII no período de 1995 a 2012.

A Pfizer, a indústria farmacêutica mais atuante nessa área desenvolve pesquisas com compostos diferentes com alvo em várias vias do sistema nervoso central que possivelmente podem ser capazes de melhorar e tratar os sintomas da doença de Alzheimer e até mesmo modificar a sua progressão tanto como terapias individuais como em combinação com as terapias atualmente disponíveis (US2005277671-A1; WO9707098-A; WO2009136350-A1; WO200009485-A; US2005038033-A1).

Uma colaboração entre a Pfizer e a Janssen proporcionou o avanço em pesquisas de um anticorpo monoclonal humanizado para as placas de beta-amilóide que se encontram na fase III de ensaios clínicos. Essa possível terapia é hoje desenvolvida pela Pfizer, como resultado da aquisição da Wyeth (WO2006133164-A2). No entanto segundo dados da Pfizer Neuroscience, a empresa está investindo na pesquisa de mais de 4 mil novos compostos destinados a abordar a doença de Alzheimer (PFIZER, 2015).

A Merck Sharp & Dome, atua na área da doença de Alzheimer pesquisando os receptores de glutamato, drogas que aumentam a captação do aminoácido têm apresentado efeitos benéficos (WO2004024074-A2, WO2012009001-A2, WO2007060484-A1, WO2004089308-A2, WO2004089303-A2, WO2004089306-A2, WO2005021529-A1, WO2005030128-A1).

Já a ABBOT é mais atuante na área de Anticorpo Monoclonal, uma investigação científica que possivelmente mudaria o rumo do tratamento já que atuaria diretamente nos agregados da beta amilóide, uma possível terapia através de vacinas (WO2011047266-A1, WO2008150946-A1, WO2008150949-A1, WO2009149185-A2).

7.2.3 – Depósitos de Medicamentos já existentes para o tratamento da doença de Alzheimer

As patentes relativas aos medicamentos aprovados e utilizados para o tratamento da DA mostram que essas drogas conseguem intervir farmacologicamente sobre os sintomas cognitivos característicos da doença, mas os benefícios associados ao uso desses medicamentos ainda é muito limitado (CITRON, 2010) o que faz com que a investigação sobre essas medicações continuem. Da análise dos documentos de patentes dos medicamentos para tratar Alzheimer que já existem no mercado (figura 52), as pesquisas buscam encontrar novas formas de administração e de liberação com menos efeitos colaterais, CN102512419-A; WO2004069246-A1; CN101129329-A; WO2009127218-A1; CN101947205-A e conforme exemplos 1, 2,3 e 4.

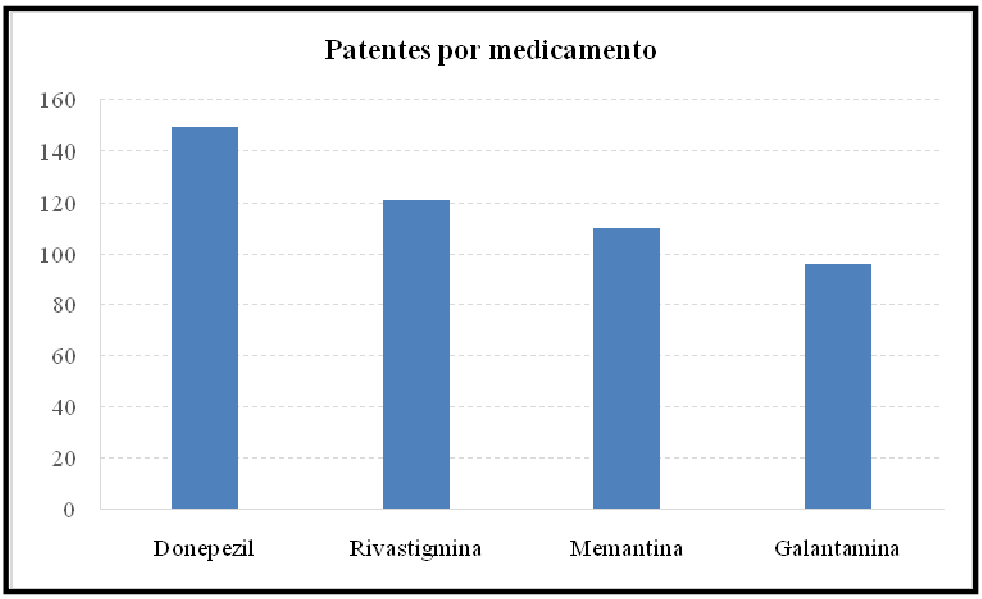

Figura 52: Número de Patentes por medicamento utilizado para tratar a doença de Alzheimer. Informação extraída dos documentos de patentes recuperados na base DII. Elaboração própria.

Exemplo 1

CN102512419-A
TI Medicine composition, e.g. used treating Alzheimer's disease or dementia caused by cranial vascular disease, comprises donepezil hydrochloride, oxiracetam and auxiliaries.
NOVELTY - A medicine composition comprises donepezil hydrochloride, oxiracetam and auxiliaries.
USE - Medicine composition in form of granular formulation, tablet, capsule, or orally disintegrating tablet used for preparing nootropic drugs, or treating Alzheimer's disease or dementia caused by cranial vascular disease or (claimed), improving memory, or increasing learning ability.
ADVANTAGE - The medicine composition can reduce difficulty of taking medicines by patients, reduce medicine taking frequency, and effectively improve patient compliance.
TECHNOLOGY FOCUS - ORGANIC CHEMISTRY - Preferred Component: The auxiliaries are filler, disintegrating agent, binder, flavoring agent, lubricating agent and/or flow aid. The filler is lactose, microcrystalline cellulose or mannitol. The disintegrating agent is crosslinked sodium carboxymethyl cellulose or crosslinked povidone. The binder is povidone K30. The flavoring agent is aspartame. The lubricating agent is magnesium stearate.
ACTIVITY - Nootropic; Neuroprotective.

Exemplo 2

CN101708164-A
TI Sustained release microsphere used for rivastigmine tartrate/bitartrate injection to treat senile disease, comprises rivastigmine tartrate/bitartrate, and biodegradable polymer comprising poly(lactic-co-glycolic acid) and polylactic acid.
AB NOVELTY - A sustained-release microsphere comprises (%) rivastigmine tartrate/bitartrate (0.28-9.11), and biodegradable macromolecular polymer additives (90.89-99.72) having molecular weight of 5000-50000.
USE - Sustained-release microsphere used as a long-acting rivastigmine tartrate/bitartrate injection for treating senile diseases including Alzheimer's disease and Parkinson disease (claimed).
ADVANTAGE - The microsphere has high drug-loading rate and can continuously release for one week, one month or three months with no dumping effect. It can prolong the acting time of the drug, reduces times of usage and greatly improves the patient compliance for taking the medicine.
ACTIVITY - Nootropic; Neuroprotective;

Exemplo 3

EP2137192-A
TI New substituted galantamine compounds are acetylcholinesterase inhibitors useful for treating neurodegenerative or psychiatric disease e.g. Alzheimer's and Parkinson's disease, other types of dementia, schizophrenia and epilepsy.
AB NOVELTY - Substituted galantamine compounds (I) are new.
USE - (I) is useful: as a pro-drug or medicament for treating a neurodegenerative or psychiatric or neurological disease associated with a cholinergic deficit, where the disease includes Alzheimer's and Parkinson's disease, other types of dementia, schizophrenia, epilepsy, oxygen and nutrient deficiencies in the brain after hypoxia, anoxia, asphyxia, cardiac arrest, various types of poisoning, anesthesia (preferably neuroleptic anesthesia), autism, post-operative delirium and/or subsyndronal post-operative delirium, subsequences of the abuse of alcohol and drugs, addictive alcohol and nicotine craving or subsequences of radiotherapy (all claimed).
ADVANTAGE - (I) has higher efficacy and lower levels of side effects in treatment of human brain diseases. (I) has an enhanced blood-brain barrier penetration. (I) has reduced side effects as compared to galantamine, if any, incidents of emetic responses, diarrhea and vomiting. (I) has enhanced brain-to-blood concentration ratios, and slow enzymatic conversion to galantamine.
EXAMPLE - (-)-Galanthamine hydrobromide (1 mole), triethyl amine (4 mol) in dichloromethane (30 ml) and 4-dimethylaminopyridine (0.5 mol) was added followed by respective acid chloride or acid anhydride (1.2 mol) to form a mixture. The mixture was stirred overnight at room temperature under argon. The reaction mixture was washed with 10% sodium bicarbonate and brine, dried with sodium sulfate and concentrated to give O-benzoyl-galanthamine (78%).

Exemplo 4

PN CN101947205-A
TI Composition useful in pharmaceutical preparation for preventing Alzheimer's disease, comprises galantamine, slow-release substance, diluent, binding agent and slow-release outer coating material.
NOVELTY - Composition comprises (in %): galantamine (10-14), slow-release substance (20-30), diluent (60-70), binding agent (2-5) and slow-release outer coating material (10-40).
USE - The preparation is useful in pharmaceutical preparation in form of tablet, capsule or pill (all claimed) for preventing Alzheimer's disease.
ADVANTAGE - The preparation has slow-release property.
DETAILED DESCRIPTION - INDEPENDENT CLAIMS are included for the following:
(1) method of preparing the composition, involves mixing galantamine with filler, lubricant and binding agent, preparing the mixture into drug-containing pill by extrusion-spheronization method, granulating the product using 14 or 6 mesh screen cloth, coating the obtained 18-24 mesh pill by slow-release coating material on fluidized bed, and aging coated product at 40 degrees C in oven for 12 hours to obtain product;
(2) pharmaceutical preparation comprising the above-cited composition; and
(3) method of preparing pharmaceutical preparation, involves (a) crushing galanthamine hydrobromide, hydroxypropyl methyl cellulose and microcrystalline cellulose, passing crushed materials through a 80-mesh sieve, mixing sieved materials uniformly, obtaining 60% of ethanol aqueous solution as binding agent to obtain wet material, placing the mixture in extruding-spheronizing machine to perform extrusion-spheronization, drying extruded product, and screening dried material to obtain drug-containing pill, and (b) preparing slow-release coating solution by mixing hydroxypropyl methyl cellulose, polyglycol 6000 and 20% of ethanol in mass ratio of 20:2:178, coating the mixture with fluidized bed at 50 degrees C with coating speed of 1.2 ml/minute which is based on increasing by 20 wt.%, passing coated material through a 18 mesh screen cloth, and filling the obtained product into capsule.

Outras abordagens terapêuticas estão sendo pesquisadas, algumas bastante promissoras. O desenvolvimento de terapias mais eficazes que retardem o desenvolvimento da doença ou que até mesmo promova a cura são os objetivos perseguidos dentro da pesquisa mundial. Drogas capazes de modificar a evolução natural da doença representarão o futuro do tratamento da Doença de Alzheimer (HUANG e MUCKE, 2012).

7.2.4 – Documentos de patentes e publicações voltados para tratamentos promissores para a Doença de Alzheimer

A figura 53 aponta o potencial terapêutico de novas drogas que estão sendo estudadas e testadas em vários países do mundo com a finalidade de se chegar a um medicamento realmente seguro, válido e eficaz para os portadores do Mal de Alzheimer.

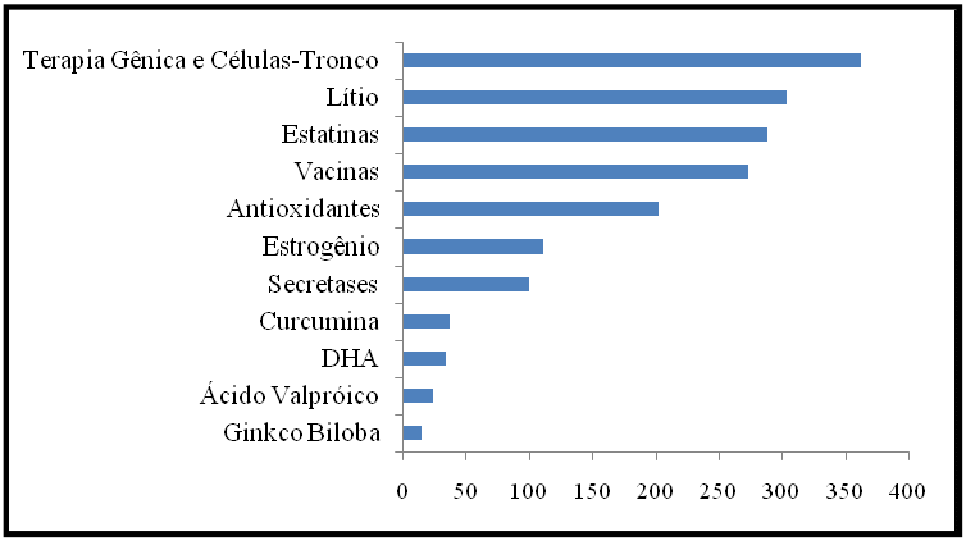

Figura 53: Documentos de patente por terapia. Elaboração própria a partir das informações extraídas na busca realizada na base de dados DII no período estabelecido neste trabalho.

- **Terapia Gênica e Células Tronco**

Os medicamentos existentes e utilizados para tratar os pacientes com doença de Alzheimer atuam no sentido de retardar a progressão da doença, mas não existe tratamento que bloqueie a sua progressão. Como um dos objetivos das células-tronco é a regeneração ou substituição de tecidos, este alvo tem sido apontado como um novo caminho para futuros tratamentos. Pesquisas sobre a injeção de células-tronco em áreas do cérebro que desencadeiam os sintomas da DA estão sendo estudados (WO2003040358-A; CN101288768-A; WO2009155777-A1; WO2011072461-A1; WO2007045247-A2; WO2011076946-A2; WO200050568-A; WO2005025553-A2;

WO200269976-A2; ISRAEL et. al, 2012; LINDVALL e KOKAIA, 2006; BLURTON-JONES et. al, 2009; YAGI et. al, 2011; LEE et. al, 2010; YAHATA et. al, 2011; LINDVALL e KOKAIA, 2010; KIM e DE VELLIS, 2009).

A terapia gênica consiste na inserção de genes funcionais em células com genes defeituosos, e também é uma abordagem promissora. Os estudos experimentais e pré-clínicos têm focado no uso de células-tronco com base nas suas propriedades regenerativas e gene-modificados como terapias potenciais para AD, se tornando uma esperança de tratamento mais efetivo no futuro (WO2004007547-A2; WO2003008448-A2; WO2006103116-A1; WO2009047002-A2; WO200222665-A; WO200106989-A; MÜLLER et. al, 2006; TUSZYNSKI e BLESCH, 2004; NAGAHARA et. al, 2009; JIN e YE, 2007).

- **Lítio**

Estudos recentes demonstram que os sais de lítio podem exercer efeitos neuroprotetores. Em experimentos *in vitro*, o lítio tem sido apontado como responsável por aumentar a viabilidade neuronal por meio de uma combinação de mecanismos, que incluem a inibição da apoptose, a regulação da autofagia, o aumento da função mitocondrial e a síntese de fatores neurotróficos. Acredita-se que o tratamento com lítio de longa duração pode realmente retardar a progressão dos déficits cognitivos e funcionais, além de atenuar a hiperfosforilação da proteína Tau, envolvida no processo de instalação do Alzheimer. Apesar da necessidade de mais estudos na área, o tratamento com lítio pode se tornar uma terapia promissora, por produzir efeitos modificadores da doença (WO2011123916-A1; WO2010036052; WO2007011293; WO2010077730; WO2004101559; WO2004058258-A1; WO2011119227-A2; MACDONALD et. al, 2008; FORLENZA et. al, 2012; ANDRADE NUNES et. al,

2013; TOLEDO e INESTROSA, 2010; FORLENZA et. al, 2014; MENDES et. al, 2009).

- **Estatinas**

Usadas atualmente para controlar os níveis de colesterol, as estatinas vem sendo estudadas como possíveis tratamento para DA, porque alguns pesquisadores acreditam que, quando as estatinas reduzem o colesterol, elas podem alterar o metabolismo do precursor da proteína beta-amilóide, reduzindo a sua produção e impedindo a formação das placas responsáveis pela instalação da doença (WO2003032995A1; WO2004024132-A2; WO2009147009-A2; US 2005/0222122 A1; WO2011104414-A2; US20060018839A1; WO2002062300A2; WOLOZIN et. al, 2007; SHEPARDSON et. al, 2011; KANDIAH e FELDMAN,2009; HAAG et. al, 2009; SPARKS et. al, 2006).

- **Vacinas**

O tratamento envolvendo vacinas também vem sendo estudado com objetivo de prevenir ou retardar o desenvolvimento da doença em indivíduos em risco antes ou nos primeiros estágios de declínio cognitivo, com a esperança estimular o sistema imunológico a destruir a formação beta-amilóide. A ação esperada dessas vacinas é a remoção dos peptídeos Ab acumulados no cérebro, inibindo a sua ação neurotóxica. A imunoterapia ocorre através da inoculação de anticorpos monoclonais humanizados com alta especificidade para os peptídeos Ab. Esses anticorpos se aglutinariam, favorecendo a eliminação dessas substâncias tóxicas. No entanto, foi constatado que algumas pesquisas envolvendo vacinas acabavam causando inflamação cerebral, o que está sendo investigado, pois acredita-se que as vacinas sejam a esperança de uma terapia mais eficaz para o futuro. (WO2004007547-A2; WO2004050876-A1; WO2010057882-A2; WO2012113775-A1; WO2008060364-A1; WO2007068411-A2; WO2008060364-

A1; WO2009056490-A1; WO2006038729-A1; WO2008097927-A2; HOCK et. al, 2003; LEMERE, 2009; VICKERS, 2002; WISNIEWSKI e KONIETZKO,2008; DA SILVA, 2006; EVANS et. al, 2014; DAVTYAN et. al, 2013; MELCHIOR et. al, 2010; LAMBERT et. al, 2001; BIRMINGHAM & FRANTZ, 2002).

- **Antioxidantes**

As prováveis causas da Doença de Alzheimer estão sendo relacionadas ao estresse oxidativo. Dessa forma, pesquisadores tentam descobrir se é possível aumentar o grau de prevenção da doença de Alzheimer com a ingestão de antioxidantes. Os antioxidantes podem proteger as células do cérebro contra a agressão celular, causada pela toxicidade dos radicais livres. Nesse sentido, algumas pesquisas estão sendo realizadas com a ingestão de vitamina E, também conhecidas como alfa-tocoferol, que é um antioxidante. A vitamina E previne os danos oxidativos induzidos pela β-amilóide em cultura de células de memória em modelos animais.

O Resveratrol também possui efeito antioxidante agindo como neuroproteção. É um polifenol que ocorre em abundância nas uvas e no vinho tinto. Estudos têm relacionado a ingestão de vinho moderada à redução do risco de desenvolvimento da DA. Acredita-se que o resveratrol tem uma potente atividade anti-amiloidogênica.

Outros antioxidantes que também estão sendo testados como futuras drogas são a Selegilina, vitamina C, Selênio e Caroteno (WO200006171-A; WO200113901-A; WO200134138-A; WO2004058258-A1; US2011223235-A1; WO2011031304-A2; WO200015206-A; WO200137830-A; WO2009002166-A1; ROTTKAMP et. al, 2000; GALASKO et. al, 2012; MORRIS et. al, 2005; BERMAN e BRODATY, 2004; SANO et. al, 1997; LI et. al, 2012; ANEKONDA, 2006; D REGE et. al, 2015; PILLAI et. al, 2014; DE OLIVEIRA et. al, 2012).

- **Estrogênio**

Alguns estudos têm associado este esteróide sexual a Doença de Alzheimer, mostrando que a perda do estrogênio associado à menopausa pode estar ligado ao desenvolvimento da DA, pois o estrogênio teria um papel significativo como neuroprotetor e neuromodulador. Utilizando animais ooforectomizados (sem útero), pesquisadores têm demonstrado que o estrogênio induz mudanças no metabolismo da serotonina em áreas do cérebro que envolve a cognição. Embora vários estudos caminhem nesse sentido, ainda existe muita controvérsia em relação aos efeitos dos esteróides como tratamento para a DA (WO200063228-A; WO200132680-A; WO2003053994-A; WO2004100959-A1; US5719137A; US4791099A; WO1998025588A1; CARROLL et. al, 2007; PAGANINI-HILL e HENDERSON, 1994; LEE et. al, 2014; VEST e PIKE, 2013; UMIRA, 2015; HONJO et. al, 2001).

- **Secretases**

Existem medicamentos de outras linhas de atuação que ainda estão sendo pesquisados como possíveis drogas. Existem evidências de que as substâncias chamadas de inibidores de secretases têm a capacidade de bloquear a formação beta-amilóide. Pesquisas com Gama e Beta secretases vem sendo realizadas em todo o mundo. Essas secretases são enzimas que acreditam ser fundamentais na gênese da proteína beta-amilóide. Tratamentos com inibidores dessas secretases retardariam a evolução da doença, já que esse processo envolve a redução da produção da proteína beta-amilóide, responsável pela formação das placas amilóides presentes na patologia. (WO2007017511-A2; WO2009076352-A1; WO2010056722-A1; US2011306596-A1; WO2012131539-A1; WO2008137139-A1; WO2008153792-A2; WO2009008980-A2;

WO2008062044-A1; WO2009020580-A1; XIA, 2001; HOLSINGER et. al, 2002; YAN e VASSAR, 2014).

- **Curcumina**

A curcumina é uma molécula antiinflamatória presente na raiz de cúrcuma. Dados epidemiológicos demonstram que na Índia, onde o consumo de cúrcuma é alto, o índice de pessoas idosas, na faixa etária dos 70 anos, acometidas pelo Alzheimer é 4,4 vezes menor do que a mesma população nos Estados Unidos. Esse é um dado intrigante para a comunidade científica e alguns pesquisadores têm demonstrado, com estudos *in vitro*, que a curcumina é capaz de fragmentar placas de beta-amilóide, característica da doença de Alzheimer, e avaliam o seu efeito sobre as placas amilóides como um futuro tratamento (WO2007043058-A1; WO2010098502-A1; US2010179103-A1; WO2010074971-A1; WO2011063178-A2; WO2012078647-A2; WO2008131059-A2; WO2008048410-A2; MAITI et. al, 2014; ONO et. al, 2004; YANAGISAWA et. al, 2011; HAMAGUCHI et. al, 2010).

- **Ácido Docosahexanóico**

Outro possível tratamento para a DA tem como base o Ácido Docosahexanóico (DHA). Trata-se de um ácido ômega 3 poli-insaturado encontrado em peixes e algas marinhas, fortemente envolvido na formação das membranas celulares das células nervosas, particularmente nas membranas sinápticas. Estudos demonstraram que ratos recém nascidos com déficit de DHA apresentaram baixo desempenho cognitivo, com desorientação no tempo e no espaço, e menor capacidade de aprendizado e memória. Foi demonstrado que o DHA é um ácido graxo fundamental para o desenvolvimento do cérebro fetal, e os pesquisadores sugerem que uma dieta com DHA pode se apresentar como uma proteção do cérebro contra a produção de β-amilóide (WO2011006144-A1;

CN1478404A; WO2005070411-A1; US2011274746-A; LIM et. al, 2005; CALON et. al, 2004; HASHIMOTO et. al, 2015).

- **Ácido Valpróico**

Evidências recentes indicam que o ácido valpróico (VPA), um estabilizador de humor amplamente utilizado, tem potencial neuroprotetor relevante para a DA. Estudos realizados em cobaias demonstram que o ácido valpróico protege os neurônios contra a proteína beta-amilóide e contra as agressões induzidas pelo glutamato, pois age estabilizando os níveis intracelulares de cálcio. Estes achados sugerem que o ácido valpróico é um agente promissor para combater a doença (CN101636159A; US20100035927A1; WO2007009539-A2; QING et. al, 2008; ZHANG et. al, 2010; SMITH et. al, 2010; ZIYATDINOVA et. al, 2015).

- **Ginkgo Biloba**

Alguns pacientes buscam meios alternativos para tratar os sintomas da doença de Alzheimer. Dentre os tratamentos, podemos destacar o uso do Ginkgo Biloba, que se caracteriza por ser uma erva que contém dois componentes que acreditam ter efeitos medicinais: flavonóides e terpenóides com propriedades antioxidantes. O Ginkgo Biloba é usado na China há milhares de anos e alguns estudos relacionam a erva a melhoras cognitivas. Embora alguns documentos de patentes estejam relacionados à Ginkgo Biloba como possível tratamento para a DA, os estudos tem revelado sua ineficácia. (WO2009083162-A1; US20120301560A1; CN104474423A; CN102078383B; DEKOSKY et. al, 2008; VELLAS et. al, 2012; UDE et al, 2013; STACKMAN et. al, 2003).

7.3 - Cenário Nacional - Documentos de patentes para o tratamento da Doença de Alzheimer

O Brasil está entre os seis maiores mercados farmaceuticos do mundo em faturamento. Apesar do país não ter grandes investimentos em pesquisa e inovação farmaceutica, o Brasil é um mercado importante no cenário mundial. Dos 3919 documentos recuperados na busca, 918 foram depositados no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). A grande maioria dos depósitos de patentes requeridas são oriundas de empresas farmaceuticas multinacionais.

Tendo em vista o aumento da expectativa de vida e o aumento do número de pessoas diagnosticadas com a doença de Alzheimer, que até então é uma doença incurável, onde o paciente vive por anos dependendo diariamente de medicamentos, as indústrias farmaceuticas que atuam em pesquisa e desenvolvimento para tratamento desta enfermidade tem solicitado a proteção dos seus medicamentos em território nacional, confome mostrado na figura 54.

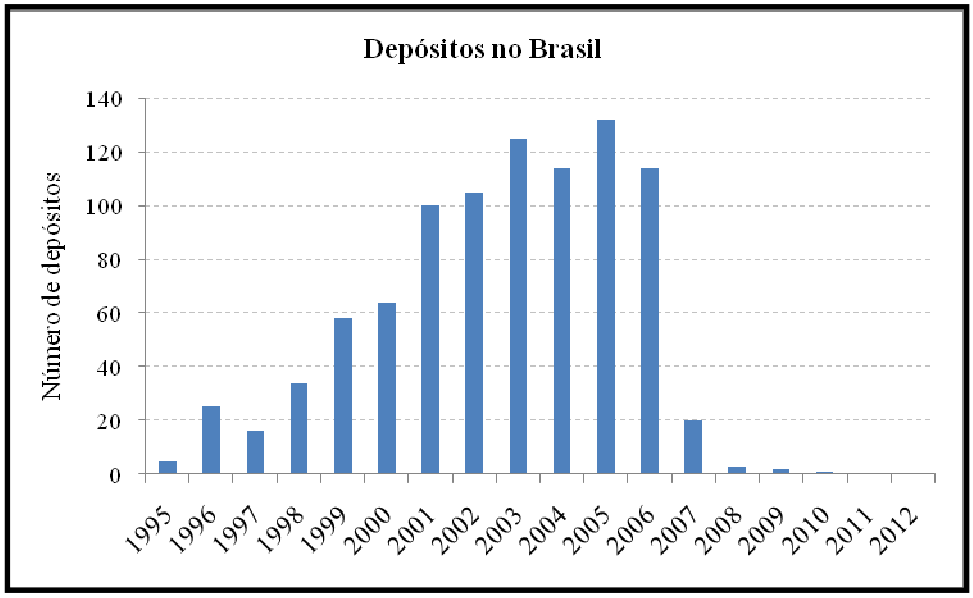

Figura 54: Pedidos de patente sobre medicamentos para tratamento da doença de alzheimer depositados no INPI. Elaboração própria a partir dos dados obtidos na DII.

A queda no depósito das patentes que ocorrem a partir de 2006, é condizente com a queda dos depósitos de patentes sobre medicamentos para tratar a doença de Alzheimer que são depositados no mundo todo. Essa queda pode estar relacionada a peculiaridade do sistema de patentes via PCT que podem demorar até 30 meses para serem publicadas em conjunto com a demora de indexação na base de dados. Essa queda pode também ser atribuida ao grande número de possíveis medicamentos que não dão certo, ou pode se pensar também em pesquisas que apresentam entraves burocráticos para serem realizadas, como as que envolvem células tronco. As pesquisas envolvendo células tronco vem sendo apontadas como as terapias mais promissoras. Como a maioria desses depósitos são feitos por empresas americanas (dos 918 documentos depositados no INPI, 469 são oriundos dos Estados Unidos), essa queda pode estar ligada ao impedimento dessas pesquisas com dinheiro público nos EUA. Em 2001, o presidente americano proibiu os Institutos Nacionais de Saúde de financiar pesquisas com células-tronco embrionárias. Esta restrição foi derrubada em 2009 e possivelmente muitas patentes envolvendo essa tecnologia devem ainda ser depositadas. Além disso a legislação de muitos países ainda restringem esse tipo de pesquisa científica.

"Today, with the Executive Order I am about to sign, we will bring the change that so many scientists and researchers; doctors and innovators; patients and loved ones have hoped for, and fought for, these past eight years: we will lift the ban on federal funding for promising embryonic stem cell research. We will vigorously support scientists who pursue this research. And we will aim for America to lead the world in the discoveries it one day may yield".
https://www.whitehouse.gov/blog/2009/03/09/

A estimativa é que em 2040 mais de 70% dos casos estejam concentrados em países em desenvolvimento como o Brasil (KALARIA et al, 2008). Isso aponta a importância de se discutir e implementar ações de políticas públicas junto aos

governantes com a finalidade de conquistar condições de cuidar dessa parcela da população idosa, frágil e dependente.

7.3.1 - Depósitos por Residentes

De todos os 918 documentos de patentes que foram depositados no INPI apenas quatro tem prioridade brasileira. Dos pedidos de patentes com prioridade brasileira, dois são de titularidade de indústrias farmacêuticas, um de Universidade pública e outra de uma fundação ligada à faculdade de medicina da Santa Casa de São Paulo. Importante ressaltar que todos os titulares são do estado de São Paulo. A análise desses pedidos tem mostrado que as invenções englobam as pesquisas com estatinas/mitocôndrias para se tratar Alzheimer, uso de micro doses de lítio, e os outros dois são para tratar distúrbios secundários desencadeados pelo Alzheimer como depressão e processos inflamatórios (tabela 10).

Tabela 10: Documentos de Patentes Nacionais sobre medicamentos para tratar a DA. Elaboração própria a partir dos dados da DII.

Titular do documento da patente	**Estado**	**Número do documento da patente**	**Objeto da invenção**
Biolab Sanus Farm Ltda	São Paulo	PI 0901321-0 A2 2009	A invenção inclui um método de tratamento para distúrbios mitocondriais que compreendem a administração da composição farmacêutica da invenção.
Universidade Estadual de São Paulo.	São Paulo	PI 0800951-1 A2 2008	É proposto o uso dos referidos compostos na preparação de um medicamento para o tratamento de processos inflamatórios, artrite reumatóide, colite ulcerativa, doença de Chron ou doença de Alzheimer.
Aché	São Paulo	PI 0801239-3 A2 2008	Tratamento da depressão em doenças tipo Alzheimer
Arnaldo Vieira Carvalho Found.	São Paulo	PI 1000970-1 A2 2010	Uso de compostos de lítio em microdoses para o tratamento profilático/curativo de Alzheimer.

7.3.2 - Medicamentos disponíveis no Brasil para o tratamento da doença de Alzheimer

Diferente de outros países que foram se adequando, o Brasil está assistindo a um acelerado processo de envelhecimento. A participação brasileira nesse cenário é extremamente fraca, o que faz com que o país mantenha a sua posição atual de dependência do mercado externo e da cópia de tecnologias que caem em domínio público após o término da proteção patentaria.

No Brasil, o tratamento para doença de Alzheimer está disponibilizado gratuitamente pelo SUS. Como já foi mostrado anteriormente na tabela 5, o custo por

pessoa de medicamentos dessa natureza excede os 600 reais por mes. Não são todos os medicamentos existentes para tratar a doença de Alzheimer que estão disponíveis no SUS. A lista com os medicamentos disponíveis se encontra na tabela 11.

Tabela 11: Medicamentos disponíveis gratuitamente no Sistema ùnico de Saúde (SUS) para tratamento da Doença de Alzheimer.

Denominação Genérica	**Forma Farmacêutica/Dosagem**
Donepezila	Comprimido/5mg
Donepezila	Comprimido/10mg
Galantamina	Cápsula de Liberação Prolongada/8mg
Galantamina	Cápsula de Liberação Prolongada/16mg
Galantamina	Cápsula de Liberação Prolongada/24mg
Rivastigmina	Cápsula/1,5mg
Rivastigmina	Cápsula/3mg
Rivastigmina	Cápsula/4,5mg
Rivastigmina	Cápsula/6mg
Rivastigmina	Solução Oral/2mg/ml

A transição demográfica determina a necessidade de adaptação do sistema de saúde brasileiro para prevenir e tratar doenças ligadas ao envelhecimento. O tratamento disponibilizado via SUS para doença de Alzheimer segue os critérios definidos pelos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

A Portaria nº 1.298, de 21 de novembro de 2013, aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Doença de Alzheimer. No PCDT tem todos os fármacos disponíveis no SUS, bem como a forma de tratamento, efeitos colaterais e mecanismo de ação das medicações. A equipe médica acompanha o paciente indicando o tratamento adequado para cada fase evolutiva da doença de Alzheimer. Com o diagnóstico e tratamento preescrito pelo médico, o paciente pode reivindicar o medicamento nos postos de saúde mediante assinatura do termo de esclarecimento e responsabilidade.

Das medicações aprovadas para o tratamento da Doença de Alzheimer apenas a Memantina e a apresentação farmacêutica em adesivos transdérmicos da Rivastigmina não estão disponíveis gratuitamente via Sistema Único de Saúde (SUS), mas se encontra a venda nas farmácias brasileiras conforme informações do DEF, 2009 (tabela 12).

Tabela 12: Medicamentos para tratamento da Doença de Alzheimer aprovados e comercializados nas farmácias brasileiras. Elaboração própria a partir dos dados obtidos no Dicionário de Especialidades Farmacêuticas, DEF 2009.

Nome Comercial®	**Princípio Ativo**	**Empresa**	**Forma Farmacêutica**
Alois (Similar)	Cloridrato de Memantina	Apsen/ Brasil	Comprimidos de 10mg
Ebix	Cloridrato de Memantina	Lundbeck/Dinamarca	Comprimidos de 10mg
Eranz	Cloridrato de Donepezila	Pfizer/ EUA	Comprimidos de 5mg e 10mg
Exelon	Rivastigmina	Novartis/ Suíça	-Capsulas de 1,5mg, 3mg, 4,5mg e 6mg -Solução Oral de 2mg/ml
Exelon Patch	Rivastigmina	Novartis/Suíça	Adesivos Transdérmicos de $5cm^2$, $10cm^2$, $15cm^2$ e $20cm^2$
Reminyler	Galantamina	Janssen- Cilag/EUA	Cápsulas de liberação prolongada de 8mg, 16mg e 24mg

Dados do IBGE (2010) apontam que os gastos com saúde ocupam o quarto lugar entre os gastos familiares do brasileiro, atrás apenas dos gastos com habitação, alimentação e transporte. A compra de medicamentos é responsável por grande parte desses gastos, sendo que esse item chega a comprometer 90% dos gastos em saúde, principalmente quando se trata da população mais pobre e idosa. Portanto, no que se refere à doença de Alzheimer, o governo tem a obrigação de fornecer continuamente esses medicamentos a população, proporcionando uma melhora na qualidade de vida desses pacientes.

Capítulo 8 - Conclusões e Recomendações

O envelhecimento populacional é uma realidade mundial e representa um dos maiores desafios à saúde pública, pois o aumento na proporção de idosos está diretamente ligado ao surgimento de doenças pouco compreendidas como o Mal de Parkinson e Alzheimer. Apesar de atingir uma grande porcentagem da população e de ser alvo de inúmeras linhas de pesquisa, essas enfermidades não possuem nenhum tratamento capaz de promover alguma alteração efetiva na progressão da doença. Devido à sua natureza complexa, o desenvolvimento de opções terapêuticas mais eficazes e seguras consiste em um dos objetivos mais avidamente perseguidos no cenário científico internacional. Poucos medicamentos existem atualmente no mercado para tratar estas enfermidades e nenhuma terapia existente é capaz de bloquear a evolução da doença ou proporcionar a cura. Visando suprir a necessidade desses pacientes, a indústria farmacêutica e institutos de pesquisa em todo o mundo trabalham buscando novos horizontes para a compreensão da doença vislumbrando a descoberta de medicamentos eficazes e seguros através da busca de novas alternativas e ferramentas capazes de trazer maior agilidade e segurança na prospecção de candidatos a fármacos, tanto na doença de Parkinson investigando novas terapias que sejam eficazes em retardar ou inibir a degeneração dos neurônios dopaminérgicos, quanto na doença de Alzheimer tentando bloquear a ação tóxica das proteínas Beta amilóide e Tau que levam a neurodegeneração.

A prospecção tecnológica em artigos científicos e depósitos de patentes foi essencial para a identificação do cenário atual dessas doenças e de terapias de futuro caracterizando, sobretudo possíveis tratamentos que sejam capazes de parar a evolução da neurodegeneração, característica das doenças de Parkinson e Alzheimer.

Os resultados mostram um aumento no numero de artigos científicos e documentos de patentes depositados, envolvendo essas doenças ao longo dos anos, apontando que a necessidade de inserir Parkinson e Alzheimer como prioridade de pesquisa acontece junto com grande aumento do numero de casos ao longo dos anos. Dados epidemiológicos revelam que os casos tendem a aumentar mais rapidamente e demonstra a necessidade de se investir ainda mais nas pesquisas para que avanços mais significativos sejam alcançados.

Através da análise dos resultados da busca foi demonstrado que existem varias linhas de pesquisa com características neuroprotetoras, genéticas, imunológicas, antiinflamatória e antioxidante para o desenho de novas entidades químicas com propriedades inovadoras e com potencial terapêutico para um tratamento mais eficiente, além de identificar investigação envolvendo o melhoramento de terapias farmacológicas, que já são utilizadas na maior parte dos pacientes, mas que ainda apresentam fortes efeitos colaterais. Na Doença de Parkinson, principal enfermidade motora atual, ocorre uma perda seletiva de neurônios dopaminérgicos em uma área cerebral definida e como a terapia farmacológica e cirúrgica proporciona apenas alívio sintomático e não impede à progressão da doença, o caminho mais promissor envolve o potencial impacto da criação de células produtoras de dopamina a partir de células tronco, o que provavelmente traria novas abordagens para o tratamento. Portanto, a análise realizada neste estudo sugere que as pesquisas que envolvem a terapia celular e a terapia genética são as mais promissoras atualmente no que se refere à descoberta de um medicamento que possa atuar bloqueando a progressão da doença.

O Cenário da doença de Alzheimer apresenta um perfil bem parecido com a doença de Parkinson, até mesmo pela característica muito peculiar do mal enovelamento protéico envolvido nas duas enfermidades, dados deste trabalho sugerem que a inserção

de genes funcionais em células com genes defeituosos ou a regeneração de tecidos com células tronco sejam as terapias de futuro mais promissoras, outra linha importante é a investigação de substâncias neuroprotetoras, que seriam capazes que proteger os neurônios da atividade tóxica irreversível, além de possíveis mecanismos capazes de "varrer" as proteínas amiloidogênicas do cérebro, através da administração de anticorpo monoclonal anti-β-amilóide, caracterizando a descobertas de vacinas.

Os resultados aqui apresentados mostram que os países de primeiro mundo são referência, tanto em publicações científicas na área quanto em propriedade das patentes no setor e os Estados Unidos se apresentam como líder isolado no assunto. Impulsionados por um número cada vez mais crescente de americanos doentes e pela característica crônica da doença, instituições publicas, privadas e indústrias farmacêuticas americanas tem investido nas pesquisas visando o desenvolvimento de um novo fármaco. Dados demográficos revelam que países em desenvolvimento concentrarão grande número de doentes e sofrerão com a falta de um tratamento seguro, eficaz e economicamente viável, o que enfatiza a necessidade de aumentar os investimentos vindos de todos os setores e a atenção à pesquisa envolvendo essas doenças.

A posição do Brasil diante desse cenário mundial, não é considerada significativa, no entanto muitos pesquisadores brasileiros estão engajados nessa temática, a maioria voltada para pesquisa básica do entendimento das causas envolvidas no mau enovelamento protéico e na instalação dessas doenças.

Esta tese traz a análise da rede de pesquisa em medicamentos para o tratamento de duas doenças complexas. Esta complexidade é configurada, pelo pouco conhecimento, apesar de avanços nos últimos anos, de como as proteínas envolvidas nesse processo seguem uma via que leva ao mau enovelamento e conseqüente instalação

e desenvolvimento das doenças de Parkinson e Alzheimer. Além do fato de que quaisquer medicamentos para tratar essas enfermidades precisam ultrapassar a barreira hematoencefálica, que apresenta permeabilidade altamente seletiva, pela peculiaridade da área atingida. Quando estudadas pelo recorte da publicação de artigos científicos, destacam-se os seguintes pontos:

O país que mais publica nesse assunto são os Estados Unidos, no entanto alguns grupos de instituições de outros países se destacam, como o Instituto de Tecnologia de Israel, que tem uma forte atuação no tratamento da doença de Parkinson e atua também no tratamento da doença de Alzheimer. Importante destacar que foi identificado apenas uma rede de colaboração entre os principais autores e instituições, esse resultado mostra que a falta de interação entre os especialistas pode ser um fator limitante nas pesquisas.

A presença de publicações nacionais nessa temática é bastante incipiente frente ao cenário mundial, no entanto a rede de co-autoria científica, apesar de pequena, mostra uma conexão entre os poucos autores nacionais com pesquisadores internacionais formando redes de colaborações importantes. Recomenda assim, que seja priorizado mais recursos para pesquisas nessa área do conhecimento. O Brasil ainda não se deu conta da grande parcela da população que sofre desses males e a estimativa é que ocorra um grande aumento nos próximos anos, como já foi mostrado neste trabalho.

Quando estudadas pelo recorte do depósito de patentes, destacam-se os seguintes pontos:

O perfil patentário não é diferente, os Estados Unidos e empresas americanas aparecem como maiores detentores de direitos patentários relacionados a medicamentos para tratamento das doenças de Parkinson e Alzheimer.

A maior parte das patentes é depositada no Brasil por não residentes, os depósitos de patentes realizados por residentes corresponde a menos de 1% dos pedidos

depositados no INPI, todos os outros pedidos são depositados por empresas com sede nos Estados Unidos e na Europa.

Os medicamentos utilizados atualmente para o tratamento das doenças de Parkinson e Alzheimer e que são distribuídos pelo SUS, são comprados de laboratórios particulares (multinacionais ou nacionais). Apenas dois medicamentos, um para tratamento da doença de Parkinson e outro para o tratamento da doença de Alzheimer são fabricados por laboratórios públicos brasileiros. Trata se dos Medicamentos Rivastigmina e Pramipexol. A Rivastigmina utilizada atualmente para tratamento da doença de Alzheimer é produzida desde 2011, através da parceria entre o laboratório público, Instituto Vital Brasil (IVB) e os laboratórios privados, Laborvida e Nortec. Nesta parceria, o laboratório público fabrica o medicamento, enquanto o laboratório privado produz o princípio ativo e transfere a tecnologia. Como contrapartida, o governo garante exclusividade na compra do medicamento por cinco anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Esta medida proporcionou ao Ministério da Saúde uma economia de R$ 15 milhões no processo. A iniciativa irá permitir uma maior cobertura nacional de pacientes com a doença. Além da Rivastigmina, o SUS fornece mais dois medicamentos para esses pacientes, a Donepezila e a Galantamina, em cinco diferentes apresentações.

A outra medicação produzida por um laboratório público e usada no tratamento da doença de Parkinson é o Dicloridrato de Pramipexol. A medicação, genérica começou a ser produzida em março de 2015, pelo Instituto de Tecnologia em Fármacos (FARMANGUINHOS/FIOCRUZ). Mais uma vez por meio de uma Parceria de Desenvolvimento Produtivo (PDP), onde a tecnologia para a produção do medicamento foi repassada pela companhia farmacêutica alemã Boehringer Ingelheim. A iniciativa permitirá uma economia de R$ 90 milhões aos cofres públicos durante os cinco anos do

acordo de transferência tecnológica. A previsão é que até 2017 o Pramipexol seja totalmente produzido em Farmanguinhos (PFARMA, 2015). A medicação é um antagonista dopaminérgico e é considerado uma das principais terapias atualmente disponível para o tratamento da DP. O Pramipexol (Sifrol®) foi lançado no Brasil em 1999 e em 2002 entrou no Programa de Medicamentos de alto custo do Ministério da Saúde.

Todos os outros medicamentos utilizados atualmente para tratamento das doenças de Parkinson e Alzheimer são fabricados por empresas privadas. Em vista disso, o poder público tem de recorrer à produção privada. No que se refere a medicamentos protegidos por patentes, o SUS é obrigado a comprar de um único fabricante, onerando muito os cofres públicos. Acredita-se que a baixa capacidade de produção dos laboratórios públicos e o período de vigência das patentes de medicamentos sejam dois grandes obstáculos à ampliação do acesso a esses medicamentos para a população no Brasil.

Propõe-se, deste modo, uma maior capacitação dos laboratórios públicos para produção de outros medicamentos fundamentais para o tratamento dessas doenças e a fabricação de medicamentos genéricos, com o fim do monopólio pelas multinacionais sob medicações que ainda estão ao abrigo da proteção patentária. Como já foi mencionado, o Brasil se destaca na atuação em medicamentos genéricos, mas a inserção dos laboratórios públicos na produção desses medicamentos que serão fornecidos a população via SUS é fundamental.

Esta tese recomenda a elaboração de políticas públicas nacionais de incentivo ao desenvolvimento da indústria farmacêutica bem como o apoio a P&D que atuariam como alicerce para a construção de novas redes de colaboração, tanto entre grupos de

pesquisa quanto entre os atores que atuam na área. Esta ação visa diminuir, no entanto, o imenso *Gap* que ainda existe na descoberta de novas e eficazes terapias.

Recomenda-se também um estudo aprofundado sobre as terapias aqui mencionadas, com o intuito de avaliar avanços nessas pesquisas.

A descoberta de drogas capazes de modificar a evolução natural da doença e de mecanismos eficazes para um diagnóstico precoce representará o futuro do tratamento dessas enfermidades e a esperança de cura para os pacientes.

CAPÍTULO 9: REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBOT (2015). http://www.abbott.co.in/products-neurology.html. Acesso em Abril de 2015.

ABIFINA (2015) – **O desempenho da Indústria química Brasileira.**

ABIFINA (2015) http://www.abifina.org.br/arquivos/revistas/facto43.pdf. Acesso em Setembro de 2015.

ABIFINA . **A Cultura da Inovação Incremental. 2006.** http://www.abifina.org.br/revista_facto_materia.php?id=139. Acesso em Julho de 2015.

ABIQUIFI. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE INDÚSTRIA FARMOQUÍMICA E DE INSUMOS FARMACÊUTICOS. http://abiquifi.org.br/mercado. Acesso em Agosto de 2014.

ABIQUIM: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA QUÍMICA abiquim.org.br. Acesso em março de 2015.

ACHILLADELIS, B., ANTONAKIS, N. **The dynamics of technological innovation: the case of the pharmaceutical industry**. Research Policy, 30: 535-558, 2001.

ALBUQUERQUE, E. M. & CASSIOLATO, J.E. **As especificidades do sistema de inovação do setor de saúde: uma resenha da literatura como introdução a uma discussão sobre o caso brasileiro**. Estudos Fesbe. FeSBE, 2000.

ALENCAR, M. S. M.; ANTUNES, A. M. S. **Nanotechnology as innovation source to improve human being needs.** In: AMORÓS, E. B. Foresight and Social Innovation. Mexico: Plaza&Valdés, 2008.

ALEXANDER, G. E. et al. **Longitudinal PET evaluation of cerebral metabolic decline in dementia: a potential outcome measure in Alzheimer's disease treatment studies**. American Journal of Psychiatry, 159: 738–745, 2002.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. **Alzheimer's Disease Facts and Figures.** Alzheimer's & Dementia, 11:1-83, 2015.

ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL. **World Alzheimer Report 2014.** http://www.alz.co.uk/research/statistics . Acesso em Novembro de 2014.

AMIT, T.; YOUDIM, M.B.H. **Contrasting neuroprotective and neurotoxic actions of respective metabolites of anti-Parkinson drugs rasagiline and selegiline.** Neuroscience letters, 355: 169-172, 2004.

ANDRADE NUNES et al. **Microdose lithium treatment stabilized cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease.** Current Alzheimer Research, 10:104-107, 2013.

ANEKONDA, T. S. **Resveratrol—a boon for treating Alzheimer's disease?.** Brain Research Reviews, 52: 316-326, 2006.

ANTUNES, A. M. S. **Innovation & industrial property & the chemicals industry**. Química Nova, 36: 1491-1496, 2013.

ARORA, A. et al. **R&D and the patent premium**. International Journal of Industrial Organization, 26: 1153–1179, 2008.

ASCHERIO, A. et al. **Prospective study of caffeine consumption and risk of Parkinson's disease in men and women.** Annals of neurology, 50: 56-63, 2001.

ASHBY, F. G. et al. **A neuropsychological theory of positive affect and its influence on cognition**. Psychological review, 106: 529, 1999.

ASSOCIAÇÃO BRASIL PARKINSON. http://www.parkinson.org.br. Acesso em Agosto de 2015.

AUGELLI-SZAFRAN, C. E. et al. **Discovery of notch-sparing γ-secretase inhibitors**. Current Alzheimer Research,7: 207, 2010.

BARBER, R.; PANIKKAR, A.; MCKEITH, I. G. **Dementia with Lewy bodies: diagnosis and management**. International journal of geriatric psychiatry, 16: S12-S18, 2001.

BARBERATO FILHO, S. **Pesquisa e desenvolvimento de fármacos no Brasil: estratégias de fomento.** 192f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2006.

BARD, F. et al. **Peripherally administered antibodies against amyloid β-peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease.** Nature medicine, 6: 916-919, 2000.

BARNES, D. & YAFFE, K. **The Projected impact of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence.** Lancet Neurology, 10: 819-828, 2011.

BARROS, J.A.C. **Políticas Farmacêuticas: A Serviço dos Interesses da Saúde?** Brasília, UNESCO. p. 173. 2004.

BASTOS, V.D. **Inovação Farmacêutica: Padrão Setorial e Perspectivas para o Caso Brasileiro.** In BNDES Setorial, 22: 271-296, 2005.

BEGUM, A. N. et al. **Curcumin structure-function, bioavailability, and efficacy in models of neuroinflammation and Alzheimer's disease.** Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 326: 196-208, 2008.

BEHL, C. **Alzheimer's disease and oxidative stress: implications for novel therapeutic approaches.** Progress in neurobiology, 57: 301-323, 1999.

BEHL, C. et al. **17-[beta] Estradiol protects neurons from oxidative stress-induced cell death in vitro.** Biochemical and biophysical research communications, 216: 473-482, 1995.

BEHL, C. et al. **Neuroprotection against oxidative stress by estrogens: structure-activity relationship**. Molecular pharmacology, 51: 535-541, 1997.

BEHL, C. **Oestrogen as a neuroprotective hormone**. Nature Reviews Neuroscience, 3: 433-442, 2002.

BEHL, C.; MANTHEY, D. **Neuroprotective activities of estrogen: an update**. Journal of neurocytology, 29: 351-358, 2000.

BEHL, C.; MOOSMANN, B. **Antioxidant neuroprotection in Alzheimer's disease as preventive and therapeutic approach**. Free Radical Biology and Medicine, 33: 182-191, 2002.

BEHL, C.; MOOSMANN, B. **Oxidative nerve cell death in Alzheimers disease and stroke: antioxidants as neuroprotective compounds**. Biological chemistry, 383:521-536, 2002.

BELLINGHINI, R. A. **Brasil: laboratórios redescobrem a pesquisa**. O Estado de São Paulo. São Paulo, 2004.

BENADIBA, M. et al. **New molecular targets for PET and SPECT imaging in neurodegenerative diseases.** Revista Brasileira de Psiquiatria, 34: s125-s148, 2012.

BENNER, E.J. et al. **Therapeutic immunization protects dopaminergic neurons in a mouse model of Parkinson's disease**. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 101: 9435-9440, 2004.

BERG, D. et al. **Brain iron pathways and their relevance to Parkinson's disease**. Journal of neurochemistry, 79: 225-236, 2001.

BERMAN, K. & BRODATY, H. **Tocopherol (vitamin E) in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders.** CNS drugs, 18: 807-825, 2004.

BERTRAM, L.; TANZI, R. E. **The genetic epidemiology of neurodegenerative disease**. Journal of Clinical Investigation, 115: 1449, 2005.

BIDO, S.; MARTI, M.; MORARI, M. **Amantadine attenuates levodopa-induced dyskinesia in mice and rats preventing the accompanying rise in nigral GABA levels**. Journal of neurochemistry, 118: 1043-1055, 2011.

BIRMINGHAM, K. &; FRANTZ, S. **Set back to Alzheimer vaccine studies**. Nature medicine, 8:199-200, 2002.

BJÖRKLUND, A. et al. **Neural transplantation for the treatment of Parkinson's disease.** The Lancet Neurology, 2: 437-445, 2003.

BLANPIED, T. A.; CLARKE, R. J.; JOHNSON, J.W. **Amantadine inhibits NMDA receptors by accelerating channel closure during channel block**. The Journal of neuroscience, 25: 3312-3322, 2005.

BLENNOW, K. **Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease**. NeuroRx, 1: 213-225, 2004.

BLENNOW, K. et al. **Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease.** Nature Reviews Neurology, 6: 131-144, 2010.

BLENNOW, K.; DE LEON, M. J.; ZETTERBERG, H. **Alzheimer's Disease**. Lancet, 368: 387-403, 2006.

BLENNOW, K.; HAMPEL, H. **CSF markers for incipient Alzheimer's disease**. The Lancet Neurology, 2: 605-613, 2003.

BLENNOW, K.; VANMECHELEN, E.; HAMPEL, H. **CSF total tau, Aβ42 and phosphorylated tau protein as biomarkers for Alzheimer's disease**. Molecular neurobiology, 24: 87-97, 2001.

BLOOM, D. E. et al. **Population aging: facts, challenges, and responses**. Benefits and Compensation International, 41: 22, 2011.

BLURTON-JONES, M. et al. **Neural stem cells improve cognition via BDNF in a transgenic model of Alzheimer disease**. Proceedings of the National Academy of Sciences, 106: 13594-13599, 2009.

BRAGA, C. A. et al. **The anti-Parkinsonian drug selegiline delays the nucleation phase of α-synuclein aggregation leading to the formation of nontoxic species**. Journal of molecular biology, 405: 254-273, 2011.

BRANDÃO, C. M. R. et al. **Gastos do Ministério da Saúde do Brasil com medicamentos de alto custo: uma análise centrada no paciente.** Value in Health,14: S71-S77, 2011.

BRAVO, P. A. F. & NASSIF, M.C. **Doença de Parkinson: terapêutica atual e avançada**. Pharmacia Brasileira, 55: 25-29, 2006.

BRAVO, P. A. F.; NASSIF, M.C. **Doença de Parkinson: terapêutica atual e avançada**. Pharmacia Brasileira, 55: 25-29, 2006.

BRONSTEIN, J. M. et al. **Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues**. Archives of neurology, 68: 165, 2011.

BROOKMEYER, R. et al. **Forecasting the global burden of Alzheimer's disease.** Alzheimers Dement, 3: 186-191, 2007.

BROOKS, D. J. **Dopamine agonists: their role in the treatment of Parkinson's disease**. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 68: 685-689, 2000.

BURCH, D. & SHEERIN, F. **Parkinson's disease**. Lancet, 365:622–627, 2005.

BURN, D. J.; MCKEITH, I. G. **Current treatment of dementia with Lewy bodies and dementia associated with Parkinson's disease.** Movement disorders, 18: 72-79, 2003.

CALON, F.; COLE, G.M. **Neuroprotective action of omega-3 polyunsaturated fatty acids against neurodegenerative diseases: evidence from animal studies**. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, 77: 287-293, 2007.

CALON, F. et al. **Docosahexaenoic acid protects from dendritic pathology in an Alzheimer's disease mouse model**. Neuron, 43: 633-645, 2004.

CANONGIA, C. & ANTUNES, A. M. S. **Technological foresight and technological scanning for identifying priorities and opportunities: the biotechnology and health sector.** Foresight, 8, n. 5, 2006.

CANONGIA, C.; PEREIRA, M. N. F.; ANTUNES, A.M.S. **Modelo de estratégia de prospecção de setores intensivos em P&D: sinergias entre Inteligência Competitiva (IC), Gestão do Conhecimento (GC), e Foresight (F)**. Revista de Ciência da Informação, 7: 1-26, 2006.

CAPANEMA, L. X. L. **A indústria farmacêutica brasileira e a atuação do BNDES**. BNDES Setorial, Rio de Janeiro, 23: 193-215, 2006.

CAPANEMA, L.X.L. & PALMEIRA FILHO, P. L. **A Cadeia Farmacêutica e a Política Industrial: Uma Proposta de Inserção do BNDES**. BNDES Setorial, Rio de Janeiro, n. 19, 2004.

CARAMELLI, P.; VIEL, A. H. **100 anos da doença de alzheimer**. São Paulo: Segmento Farma, p.59, 2006.

CARNEIRO-PRADO,C. Son ùtiles los Nuervos fármacos contra La enfermedad de Alzheimer? Ver. Neurol. 32, 176-179, 2001.

CARROLL, J.C. et al. **Progesterone and estrogen regulate Alzheimer-like neuropathology in female 3xTg-AD mice.** The Journal of Neuroscience, 27: 13357-13365, 2007.

CHANDLER, A.D.J. **Shaping the Industrial Century: The Remarkable Story of the Evolution of the Modern Chemical and Pharmaceutical Industries**. Harvard University Press, 2009.

CHAUDHURI, K. R.; HEALY, D. G.; SCHAPIRA, A.H.V. **Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management**. The Lancet Neurology, 5: 235-245, 2006.

CHAUDHURI, K. R.; SCHAPIRA, A.H.V. **Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment.** The Lancet Neurology, 8: 464-474, 2009.

CHEN, H.et al. **Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Parkinson disease.** Archives of Neurology, 60: 1059-1064, 2003.

CHESSELET, M.F. et al. **A progressive mouse model of Parkinson's disease: the Thy1-aSyn ("Line 61") mice.** Neurotherapeutics, 9: 297-314, 2012.

CHIESI. FARMACEUTICI, **Toxicity of ß-Amyloid Vaccination in Patients with Alzheimer's Disease**. Paraplegia, 29: 326-331, 2001.

CHOI, W.S. et al. **c-Jun N-terminal kinase 3 (JNK3) Mediates Paraquat-and Rotenone-Induced Dopaminergic Neuron Death.** Journal of neuropathology and experimental neurology, 69:511-544, 2010.

CITRON, M. **Alzheimer's disease: strategies for disease modification**. Nature reviews Drug discovery, 9: 387-398, 2010.

COATES, J. F. **Foresight in Federal Government Policy Making**. Futures Research Quarterly, 1: 29-53, 1985.

COHEN, W.M.; NELSON, R.R.; WALSH, J.P. **Protecting their intellectual assets: Appropriability conditions and why US manufacturing firms patent (or not)**. National Bureau of Economic Research, 2000.

COLE, G. M. et al. **NSAID and antioxidant prevention of Alzheimer's disease: lessons from in vitro and animal models**. Annals of the New York Academy of Sciences, 1035: 68-84, 2004.

COLE, G. M. et al. **Prevention of Alzheimer's disease: Omega-3 fatty acid and phenolic anti-oxidant interventions**. Neurobiology of aging, 26: 133-136, 2005.

COLE, G. M.; TETER, B.; FRAUTSCHY, S. A. **Neuroprotective effects of curcumin.** The molecular targets and therapeutic uses of curcumin in health and disease. Springer, 595: 197-212, 2007.

COLE, G.M.; FRAUTSCHY, S. A. **DHA may prevent age-related dementia.** The Journal of nutrition, 140: 869-874, 2010.

COLLINS, L.; CUMMINS, G.; BARKER, R. A**. Parkinson's disease: diagnosis and current management**. Prescriber, 26: 16-23, 2015.

CONN, P.J. & ROTH, B.L. **Opportunities and challenges of psychiatric drug discovery: roles for scientists in academic, industry, and government settings**. Neuropsychopharmacology, 33: 2048-2060, 2008.

CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO (CNPq). http://www.cnpq.br/web/guest/indicadores. Acesso em Outubro de 2015.

CONWAY, K. A. et al. **Acceleration of oligomerization, not fibrillization, is a shared property of both α-synuclein mutations linked to early-onset Parkinson's disease: implications for pathogenesis and therapy.** Proceedings of the National Academy of Sciences, 97: 571-576, 2000.

CONWAY, K. A. et al. **Kinetic stabilization of the α-synuclein protofibril by a dopamine-α-synuclein adduct**. Science, 294:1346-1349, 2001.

COPPEDE, F. et al. **Genes and the environment in neurodegeneration**. Bioscience reports, 26: 341-367, 2006.

COSTANZO, L. A.; MACKAY, R. B. Handbook of research on strategy and foresight. Northampton: Edgard Elgar, 2009.

COSTANZO, L. A.; MACKAY, R. B. **Handbook of research on strategy and foresight**. Northampton: Edgard Elgar, 2009.

CUMMINGS, J. L. **Defining and labeling disease-modifying treatments for Alzheimer's disease.** Alzheimer's & dementia, 5: 406-418, 2009.

CUMMINGS, J. L. et al. **Alzheimer's disease Etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities.** Neurology,51: S2-S17, 1998.

CUMMINGS, J. L. **Optimizing phase II of drug development for disease-modifying compounds.** Alzheimer's & Dementia, 4: S15-S20, 2008.

DA SILVA, K. A. et al. **Vaccine development for Alzheimer's disease**. Current pharmaceutical design, 12: 4283-4293,2006.

DA SILVA, V. B. et al. **In silico design and search for acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease with a suitable pharmacokinetic profile and low toxicity**. Future medicinal chemistry, 3: 947-960, 2011.

DAUER, W. & PRZEDBORSKI, S. **Parkinson's disease: mechanisms and models**. Neuron, 39: 889-909, 2003.

DAVTYAN, H. et al. **Immunogenicity, efficacy, safety, and mechanism of action of epitope vaccine (Lu AF20513) for Alzheimer's disease: prelude to a clinical trial**. The Journal of Neuroscience, 33: 4923-4934, 2013.

DAVTYAN. A et al. **Epitope-based DNA vaccine for Alzheimer's disease: Translational study in macaques**. Alzheimer's & Dementia, 10: 284-295, 2014.

DE CARVALHO, S. M. P. et al. **Política de propriedade intelectual em medicamentos: uma visão do início da década de 2000**. Revista Eletrônica de Comunicação, Informação & Inovação em Saúde, 2:81-88, 2008.

DE FELICE, F.G. et al. **Protection of synapses against Alzheimer's-linked toxins: Insulin signaling prevents the pathogenic binding of Aβ oligomers**. Proceedings of the National Academy of Sciences, 106: 1971-1976, 2009.

DEKOSKY, S. T. et al., D. G. **Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial**. Jama, 300: 2253-2262, 2008.

DE LAU, L. M.L. et al. **"Catechol-O-methyltransferase Val158Met and the risk of dyskinesias in Parkinson's disease.** Movement Disorders 27: 132-135, 2012.

DE OLIVEIRA, B. F. et al. **Ascorbic acid, alpha-tocopherol, and beta-carotene reduce oxidative stress and proinflammatory cytokines in mononuclear cells of Alzheimer's disease patients.** Nutritional neuroscience, 15: 244-251, 2012.

DE SOUZA VANZ, S. A.; STUMPF, I. R. C. **Colaboração científica: revisão teórico-conceitual1**. Perspectivas em Ciência da Informação, 15: 42-55, 2010.

DE STROOPER, B. al. **A presenilin-1-dependent γ-secretase-like protease mediates release of Notch intracellular domain.** Nature, 398: 518-522, 1999.

DEL-BEL, E. et al. **Counteraction by nitric oxide synthase inhibitor of neurochemical alterations of dopaminergic system in 6-OHDA-lesioned rats under L-DOPA treatment.** Neurotoxicity research, 25: 33-44, 2014.

DEL BEL, E. A. et al. **Role of nitric oxide on motor behavior**. Cellular and molecular neurobiology, 25: 371-392, 2005.

DEF . **Dicionário de Especialidades Farmacêuticas**, 2009.

DESAI, A. K. & CHAND, P. **Tau-based therapies for alzheimer's disease: wave of the future**. Primary Psychiatry, 16: 40-46, 2009.

DI STEFANO, A.; SOZIO, P.; CERASA, L. S. **Antiparkinson prodrugs**. Molecules 13: 46-68, 2008.

DIMASI, J. A.; GRABOWSKI, H. G. **R&D costs and returns to new drug development: a review of the evidence.** Tufts Center for the Study of Drug Development. March/April CSDD Impact Report. The Oxford handbook of the economics of the biopharmaceutical industry. Oxford University Press, Oxford, p. 21-46, 2012.

DIMASI, J. A.; GRABOWSKI, H. G.; HANSEN, R. W. Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. **Medford, MA: Tufts Center for the Study of Drug Development**,2014. http://csdd.tufts.edu/files/uploads/Tufts.pdf. Acesso em Fevereiro de 2015.

DIMASI, J.A.; HANSEN, R. W.; GRABOWSKI, H.G. **The price of innovation: new estimates of drug development costs**. Journal of health economics, 22: 151-185, 2003.

DINAMARCA et al. **The synaptic protein neuroligin-1 interacts with the amyloid β-peptide. Is there a role in Alzheimer's disease?** Biochemistry, 50: 8127-8137,2011.

DIVINO DA ROCHA, M. et al. **The role of natural products in the discovery of new drug candidates for the treatment of neurodegenerative disorders II: Alzheimer's disease.** CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders), 10: 251-270, 2011.

DOROUDCHI, M. M. et al. **Adeno-associated virus-mediated gene transfer of human aromatic l-amino acid decarboxylase protects mixed striatal primary cultures from l-DOPA toxicity**. Journal of neurochemistry, 93: 634-640, 2005.

DORSEY, E. R. et al. **Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030.** Neurology, 68: 384-386, 2007.

D REGE, S. et al. **Resveratrol Protects β Amyloid-Induced Oxidative Damage and Memory Associated Proteins in H19-7 Hippocampal Neuronal Cells.** Current Alzheimer Research, 12:147-156, 2015.

DUNNETT, S. B.; BJÖRKLUND, A. **Prospects for new restorative and neuroprotective treatments in Parkinson's disease**. Nature, 399: A32-A39, 1999.

DUTY, S.; JENNER, P. **Animal models of Parkinson's disease: a source of novel treatments and clues to the cause of the disease**. British journal of pharmacology, 164:1357-1391, 2011.

EMADI, S. et al. **Inhibiting aggregation of α-synuclein with human single chain antibody fragments.** Biochemistry, 43: 2871-2878, 2004.

EMRE, M. et al. **Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease.** Movement Disorders, 22: 1689-1707, 2007.

EMSLEY, J.G. et al. **Adult neurogenesis and repair of the adult CNS with neural progenitors, precursors, and stem cells**. Progress in neurobiology, 75: 321-341 2005.

ESLER, W. P.; WOLFE, M.S. **A portrait of Alzheimer secretases--new features and familiar faces**. Science, 293: 1449-1454, 2001.

EVANS, C. F. et al. **Epitope-based DNA vaccine for Alzheimer's disease: Translational study in macaques**. Alzheimer's & Dementia, 10: 284-295, 2014.

FAPESP . **Análise da produção científica a partir de publicações em periódicos especializados**. In: FAPESP. Indicadores de ciência, tecnologia e inovação em São Paulo. 2010.

FERNÁNDEZ-RUIZ, J. et al. **Cannabidiol for neurodegenerative disorders: important new clinical applications for this phytocannabinoid?** British journal of clinical pharmacology, 75: 323-333, 2013.

FERNÁNDEZ-RUIZ, J. **The endocannabinoid system as a target for the treatment of motor dysfunction.** British journal of pharmacology, 156: 1029-1040, 2009.

FERREIRA, A. A.; GUIMARÃES, E. R.; CONTADOR, J. C. **Patente como instrumento competitivo e como fonte de informação tecnológica**. Gest. Prod., 16: 209-221, 2009.

FERREIRA, F.D. et al. **Doença de Parkinson: Aspectos Fisiopatológicos e Terapêuticos.** Saúde e Pesquisa, 3:2, 2010.

FERRI, C.P. et al. **Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study**. The Lancet, 366: 2112-2117, 2006.

FERRO, M. M. et al. **Neuroprotective effect of ketamine/xylazine on two rat models of Parkinson's disease.** Brazilian journal of medical and biological research,40: 89-96, 2007.

FLEMING, S. M. et al. **Early and progressive sensorimotor anomalies in mice overexpressing wild-type human α-synuclein**. The Journal of neuroscience, 24: 9434-9440, 2004.

FOGUEL, D. et al. **Dissociation of amyloid fibrils of α-synuclein and transthyretin by pressure reveals their reversible nature and the formation of water-excluded cavities.** Proceedings of the National Academy of Sciences, 100: 9831-9836, 2003.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Drug approval process. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/ResourcesForYou/.pdf. Acesso em Janeiro de 2015.

FORLENZA, O. V. et al. **Does lithium prevent Alzheimer's disease?**Drugs & aging, 29: 335-342, 2012.

FORLENZA, O. V. et al. **Neuroprotective effects of lithium: implications for the treatment of Alzheimer's disease and related neurodegenerative disorders.** ACS chemical neuroscience, 5: 443-450, 2014.

FORLENZA, O.V. et al. **Clinical and biological predictors of Alzheimer's disease in patients with amnestic mild cognitive impairment**. Revista Brasileira de Psiquiatria, 32:216-222, 2010.

FRENKEL, J. **Estudo da competitividade de cadeias integradas no Brasil: impacto das zonas de livre comércio – Cadeia farmacêutica**. Campinas, Unicamp, 2002.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ), et al. **A saúde no Brasil em 2030: diretrizes para a prospecção estratégica do sistema de saúde brasileiro.** Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro: Fiocruz/Ipea/Ministério da Saúde/Secretaria de Assuntos Estratégicos da Presidência da República, 2012.

GALASKO, D. R. et al. **Safety, tolerability, pharmacokinetics, and Aβ levels after short-term administration of R-flurbiprofen in healthy elderly individuals.** Alzheimer Disease & Associated Disorders, 21: 292-299, 2007.

GALASKO, D. R. et al. **Antioxidants for Alzheimer disease: a randomized clinical trial with cerebrospinal fluid biomarker measures**. Archives of neurology, 69: 836-841, 2012.

GARCIA, C. et al. **Symptom-relieving and neuroprotective effects of the phytocannabinoid Δ9-THCV in animal models of Parkinson's disease**. British journal of pharmacology, 163: 1495-1506, 2011.

GARCÍA-ARENCIBIA, M. et al. **Evaluation of the neuroprotective effect of cannabinoids in a rat model of Parkinson's disease: importance of antioxidant and cannabinoid receptor-independent properties.** Brain research, 1134: 162-170, 2007.

GAZEWOOD, J. D.; RICHARDS, D. R.; CLEBAK, K. **Parkinson disease: an update**. Am Fam Physician, 87: 267-273, 2013.

GEORGHIOU, L. (Ed.). **The handbook of technology foresight: concepts and practice**. Cheltenham Glos: Edward Elgar Publishing, 2008.

GEVAERD, M.S. et al. **Caffeine reverses the memory disruption induced by intra-nigral MPTP-injection in rats**. Brain research bulletin, 55: 101-106, 2001.

GLÄNZEL, W. **National characteristics in international scientific coauthorship relations**. Scientometrics, Amsterdam, 51: 69-115, 2001.

GOLDE, T.E. et al. **Nonsteroidal antiinflammatory drugs as therapeutic agents for Alzheimer's disease**. Drug development research, 56: 415-420, 2002.

GONTIJO, C. **As transformações do sistema de patentes, da convenção de Paris ao acordo TRIPS.** Brasília, Fundação Heinrich Böll no Brasil, 2005.

GREIG, N. H. et al. **A new therapeutic target in Alzheimer's disease treatment: attention to butyrylcholinesterase.** Current Medical Research and Opinion, 17: 159-165, 2001.

GREIG, N. H. et al. **An overview of phenserine tartrate, a novel acetylcholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease**. Current Alzheimer Research, 2: 281-290, 2005.

GREIG, N. H. et al. **Phenserine and ring C hetero-analogues: Drug candidates for the treatment of Alzheimer's disease.** Medicinal research reviews, 15: 3-31, 1995.

GREIG, N. H. et al. **Selective butyrylcholinesterase inhibition elevates brain acetylcholine, augments learning and lowers Alzheimer β-amyloid peptide in rodent**. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 102: 17213-17218, 2005.

GRILL, J. D.; CUMMINGS J.L.. **Current therapeutic targets for the treatment of Alzheimer's disease.** Expert Review of Neurotherapeutics, 10: 711-728, 2010 .

GRÜNBLATT, E. et al. **Gene expression profiling of parkinsonian substantia nigra pars compacta; alterations in ubiquitin-proteasome, heat shock protein, iron and oxidative stress regulated proteins, cell adhesion/cellular matrix and vesicle trafficking genes.** Journal of neural transmission, 111: 1543-1573, 2004.

HAAG, M. D. et al. **Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study.** Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 80:13-17, 2009.

HAAS, M. J. **Extracting PD therapy from coffee**. SciBX: Science-Business Exchange, 4:21, 2011.

HALD, A. & LOTHARIUS, J. **Oxidative stress and inflammation in Parkinson's disease: is there a causal link?** Experimental neurology, 193: 279-290, 2005.

HAMAGUCHI, T. et al. **Curcumin and Alzheimer's disease**. CNS neuroscience & therapeutics, 16: 285-297, 2010.

HANSSON, O. et al. **Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study**. The Lancet Neurology, 5: 228-234, 2006.

HARVARD NEURODISCOVERY CENTER. (2015).
http://www.neurodiscovery.harvard.edu. Acesso em Abril de 2015.

HASENCLEVER, L. & PARANHOS, J. **The extension of intellectual property through secrecy of drugs registration: obstacles to the generic drug policy**. Electronic Journal of Communication Information, 1: 48-55, 2008.

HASENCLEVER, L. **Economia industrial de empresas farmacêuticas**. Editora E-papers, 2010.

HASHIMOTO, M. et al. **The binding of Aβ 1–42 to lipid rafts of RBC is enhanced by dietary docosahexaenoic acid in rats: Implicates to Alzheimer's disease.** Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes, 1848:1402-1409, 2015.

HEBERT, L. E.; WEUVE, J.; SCHERR, P. A.; EVANS, D. A. **Alzheimer disease in the United States (2010–2050) estimated using the 2010 census**. Neurology, 80: 1778-1783, 2013.

HERNÁN, M. A. et al. **A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease**. Annals of neurology,52: 276-284, 2002.

HILL, A.J. et al. **Phytocannabinoids as novel therapeutic agents in CNS disorders.** Pharmacology & therapeutics, 133: 79-97, 2012.

HO, L. et al. **Regional distribution of cyclooxygenase-2 in the hippocampal formation in Alzheimer's disease**. Journal of neuroscience research, 57: 295-303, 1999.

HOCK, C. et al. **Antibodies against β-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease.** Neuron, 38: 547-554, 2003.

HOLSINGER, R. et al. **Increased expression of the amyloid precursor β-secretase in Alzheimer's disease.** Annals of neurology, 51: 783-786, 2002.

HONJO, H. et al. **Alzheimer's disease and estrogen.** The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 76: 227-230, 2001.

HUANG, C. et al. **Metabolic abnormalities associated with mild cognitive impairment in Parkinson disease.** Neurology, 70: 1470-1477, 2008.

HUANG, X. et al. **Apolipoprotein E and dementia in Parkinson disease: a meta-analysis**. Arch Neurol, 63:189-193, 2006.

HUANG, Y., & Mucke, L. **Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies.** Cell, 148: 1204-1222, 2012.

HUBSHER, G.; HAIDER, M.; OKUN, M. S. **Amantadine The journey from fighting flu to treating Parkinson disease.** Neurology, 78: 1096-1099, 2012.

HURD, M. D et al. **Monetary costs of dementia in the United States**. New England Journal of Medicine, 368:1326-1334, 2013.

IBGE, 2010. http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010. Acesso em outubro de 2014.

IMBIMBO, B. P. et al. **In vitro and in vivo profiling of CHF5022 and CHF5074: Two β-amyloid1–42 lowering agents.** Pharmacological research, 55: 318-328, 2007.

IMBIMBO, B. P. et al. **Therapeutic intervention for Alzheimer's disease with γ-secretase inhibitors: still a viable option?** Expert opinion on investigational drugs, 20: 325-341, 2011.

IMBIMBO, B. P. **Pharmacodynamic-tolerability relationships of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease**. CNS drugs, 15: 375-390, 2001.

IMBIMBO, B. P. **The potential role of non-steroidal anti-inflammatory drugs in treating Alzheimer's disease.** Expert opinion on investigational drugs, 13: 1469-1481, 2004.

IMBIMBO, B. P. **Therapeutic potential of γ-secretase inhibitors and modulators.** Current topics in medicinal chemistry, 8: 54-61, 2008.

IMBIMBO, B.P. **An update on the efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in Alzheimer's disease**. Expert Opinion on Investigational Drugs, 18: 1147-1168, 2009.

IMBIMBO, B.P.; GIARDINA, A.M.G. **γ-Secretase inhibitors and modulators for the treatment of Alzheimer's disease: disappointments and hopes.** Current topics in medicinal chemistry, 11: 1555-1570, 2011.

INDEN, M. et al. **Serofendic acid prevents 6-hydroxydopamine-induced nigral neurodegeneration and drug-induced rotational asymmetry in hemi-parkinsonian rats.** Journal of neurochemistry, 95: 950-961, 2005.

INPI - INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL. www.inpi.gov.br. Acesso em março de 2015.

IFPMA. INTERNATIONAL FEDERATION OF PHARMACEUTICAL MANUFACTURERS & ASSOCIATIONS. **IFPMA Facts and figures. (**2014). http://www.lif.se/globalassets/pdf-2014.pdf- Acesso em 02 de setembro de 2015.

IRAVANI, M. M. et al. **Involvement of inducible nitric oxide synthase in inflammation-induced dopaminergic neurodegeneration.** Neuroscience, 110: 49-58, 2002.

ISRAEL, M.A. et al. **Probing sporadic and familial Alzheimer/'s disease using induced pluripotent stem cells.** Nature, 482: 216-220, 2012.

ITTNER, L. M. & GÖTZ, J. **Amyloid-β and tau—a toxic pas de deux in Alzheimer's disease**. Nature Reviews Neuroscience, 12: 67-72, 2011.

JANHUNEN, S. et al. **The effect of nicotine in combination with various dopaminergic drugs on nigrostriatal dopamine in rats**.Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology. 371: 480-491, 2005.

JENNER, P. **A2A antagonists as novel non-dopaminergic therapy for motor dysfunction in PD**. Neurology, 61: S32-S38, 2003.

JENNER, P. **Oxidative mechanisms in nigral cell death in Parkinson's disease.** Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society, 13: 24-34, 1997.

JENNER, P. **Oxidative stress in Parkinson's disease**. Annals of neurology, 53:S26-S38, 2003.

JENNER, P.; OLANOW, C. W. **Oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease**. Neurology, 47: 161S-170S, 1996.

JILL, J. **Alzheimer Disease.** JAMA, 313:1488, 2015.

JIN, S. & Ye, K. **Nanoparticle-Mediated Drug Delivery and Gene Therapy.** Biotechnology progress, 23: 32-41, 2007.

JOHNSON, J. W. & KOTERMANSKI, S. E. **Mechanism of action of memantine**. Current opinion in pharmacology, 6: 61-67, 2006.

KAKIMURA, J. et al. **Release and aggregation of cytochrome c and α-synuclein are inhibited by the antiparkinsonian drugs, talipexole and pramipexole.** European journal of pharmacology, 417: 59-67, 2001.

KALARIA, R. N. et al. **Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors.** The Lancet Neurology, 7: 812-826, 2008.

KANAZIRSKA, M. V. et al. **Beneficial effects of lysosome-modulating and other pharmacological and nanocarrier agents on amyloid-beta-treated cells**. Current pharmaceutical biotechnology, 13: 2761-2767, 2012.

KANDIAH, N. & FELDMAN, H. H. **Therapeutic potential of statins in Alzheimer's disease.** Journal of the neurological sciences, 283: 230-234, 2009.

KIM, S. U. & DE VELLIS, J. **Stem cell-based cell therapy in neurological diseases: A review.** Journal of neuroscience research, 87: 2183-2200, 2009.

KIMURA, T. et al. **Microtubule-associated protein tau is essential for long-term depression in the hippocampus.** Philosophical Transactions of the Royal Society: Biological Sciences, 369: 1-8, 2014.

KITAMURA, Y. et al. **Inhibitory effects of antiparkinsonian drugs and caspase inhibitors in a parkinsonian flatworm model**. Journal of pharmacological sciences, 92: 137-142, 2003.

KITAMURA, Y.; KAKIMURA, J.; TANIGUCHI, T. **Antiparkinsonian drugs and their neuroprotective effects**. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 25: 284-290, 2002.

KLEIN, C. &; SCHLOSSMACHER, M.G. **The genetics of Parkinson disease: implications for neurological care**. Nature clinical practice Neurology, 2: 136-146, 2006.

KNOPMAN, D. S. **Current treatment of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease.** Current neurology and neuroscience reports, 6: 365-371, 2006.

KOBAYASHI, Y. et al. **Animal model of Parkinson's disease induced by chronic administration of rotenone.** Yakugaku Zasshi-Journal of the pharmaceutical society of japan, 125: 124-126, 2005.

KOLAROVA, M. et al. **Structure and pathology of tau protein in Alzheimer disease.** International journal of Alzheimer's disease, 2012: 1-13, 2012.

KONG, P. et al. **Neuroprotection of MAO-B inhibitor and dopamine agonist in Parkinson disease.** International journal of clinical and experimental medicine, 8: 431, 2015.

KORNILOVA, A. Y. et al. **The initial substrate-binding site of γ-secretase is located on presenilin near the active site**. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 102: 3230-3235, 2005.

LAHIRI, D. K. et al. **A critical analysis of new molecular targets and strategies for drug developments in Alzheimer's disease**. Current drug targets, 4: 97-112, 2003.

LAHIRI, D. K. et al. **Cholinesterase inhibitors, β-amyloid precursor protein and amyloid β-peptides in Alzheimer's disease**. Acta Neurologica Scandinavica, 102: 60-67, 2000.

LAHIRI, D. K. et al. **Current drug targets for Alzheimer's disease treatment**. Drug development research, 56: 267-281, 2002.

LAHIRI, D. K.; GREIG, N.H. **Lethal weapon: amyloid β-peptide, role in the oxidative stress and neurodegeneration of Alzheimer's disease**. Neurobiology of aging, 25: 581-587, 2004.

LAHIRI, D. K.; SAMBAMURTI, K.; BENNETT, D.A. **Apolipoprotein gene and its interaction with the environmentally driven risk factors: molecular, genetic and epidemiological studies of Alzheimer's disease**. Neurobiology of aging, 25: 651-660, 2004.

LAMBERT, M. P. et al. **Vaccination with soluble Aβ oligomers generates toxicity-neutralizing antibodies.** Journal of neurochemistry, 79: 595-605, 2001.

LANGSTON, J. W., et al. **Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of humans years after 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine exposure.** Annals of neurology, 46: 598-605, 1999.

LASTRES-BECKER, I. et al. **Cannabinoids provide neuroprotection against 6-hydroxydopamine toxicity in vivo and in vitro: relevance to Parkinson's disease.** Neurobiology of disease, 19: 96-107, 2005.

LAUTERBACH, E. C.; FONTENELLE, L. F.; TEIXEIRA, A. L. **The neuroprotective disease-modifying potential of psychotropics in Parkinson's disease.** Parkinson's Disease, 2012: 1-15, 2011.

LEE, C. S.; SAUER, H.; BJÖRKLUND, A. **Dopaminergic neuronal degeneration and motor impairments following axon terminal lesion by intrastriatal 6-hydroxydopamine in the rat**. Neuroscience, 72: 641-653, 1996.

LEE, J. H. et al. **Targeting estrogen receptors for the treatment of Alzheimer's disease.** Molecular neurobiology, 49: 39-49, 2014.

LEE, H. J. et al. **The therapeutic potential of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in Alzheimer's disease.** Neuroscience letters, 481: 30-35, 2010.

LEINENGA, G. & GÖTZ, J. **Scanning ultrasound removes amyloid-β and restores memory in an Alzheimer's disease mouse model.** Science translational medicine, 7: 278, 2015.

LEMERE, C. A. **Developing novel immunogens for a safe and effective Alzheimer's disease vaccine**. Progress in brain research, 175: 83-93, 2009.

LEMERE, C. A. et al. **Evidence for peripheral clearance of cerebral Aβ protein following chronic, active Aβ immunization in PSAPP mice.** Neurobiology of disease, 14: 10-18, 2003.

LEVINE, H. et al. **Clioquinol and other hydroxyquinoline derivatives inhibit Aβ (1–42) oligomer assembly.** Neuroscience letters, 465: 99-103, 2009.

LEYDESDORFF, L.; WAGNER, C. **Is the United States losing ground in Science?: a global perspective on the world science system**. Scientometrics, Amsterdam, 78: 23-36, 2009.

LI, F. et al. **Resveratrol, a neuroprotective supplement for Alzheimer's disease**. Current Pharmaceutical Design, 18: 27-33, 2012.

LI, JIA-YI et al. **Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation.** Nature medicine, 14: 501-503, 2008.

LIM, G. P. et al. **A diet enriched with the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid reduces amyloid burden in an aged Alzheimer mouse model.** The Journal of neuroscience, 25: 3032-3040, 2005.

LIM, G. P. et al. **The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse.** The Journal of Neuroscience, 21: 8370-8377, 2001.

LIMA, A. C. P. et al. **Small-molecule aggregation inhibitors reduce excess amyloid in a trisomy 16 mouse cortical cell line.** Biological Research**,** 41: 129-136, 2008.

LINDEN, R. **Terapia gênica: o que é, o que não é e o que será**. Estudos Avançados, 24: 31-69, 2010.

LINDVALL, O. & Kokaia, Z. **Stem cells for the treatment of neurological disorders.** Nature, 441: 1094-1096, 2006.

LINDVALL, O. & Kokaia, Z. **Stem cells in human neurodegenerative disorders—time for clinical translation?.** The Journal of clinical investigation,120:29, 2010.

LONG, J.M.; RAY, B.; LAHIRI, D. K. **MicroRNA-153 physiologically inhibits expression of amyloid-β precursor protein in cultured human fetal brain cells and is dysregulated in a subset of Alzheimer disease patients**. Journal of Biological Chemistry, 287: 31298-31310, 2012.

MACDONALD, A. et al. **A feasibility and tolerability study of lithium in Alzheimer's disease**. Int. J. Geriat. Psychiatry, 23: 704–711, 2008.

MAGDESIAN, M. H. et al. **Peptide blockers of the inhibition of neuronal nicotinic acetylcholine receptors by amyloid β.** Journal of Biological Chemistry, 280: 31085-31090, 2005.

MAGUIRE-ZEISS, K.A.; MHYRE, T.R.; FEDEROFF, H.J. **Gazing into the future: Parkinson's disease gene therapeutics to modify natural history**. Experimental Neurology, 209:101-13, 2008.

MAHDI, A. A. et al. **Aluminium Mediated Oxidative Stress: Possible Relationship to Cognitive Impairment of Alzheimer's Type**. Annals of Neurosciences, 13: 18-24, 2006.

MAITI, P. et al. **Molecular Chaperone Dysfunction in Neurodegenerative Diseases and Effects of Curcumin.** BioMed Research International, 2014.

MANGIALASCHE, F. et al. **High plasma levels of vitamin E forms and reduced Alzheimer's disease risk in advanced age.** Journal of Alzheimer's Disease, 20:1029-1037, 2010.

MANGIALASCHE, F. et al. **Alzheimer's disease: clinical trials and drug development**. The Lancet Neurology, 9: 702-716, 2010.

MAYEUX, R. **Epidemiology of neurodegeneration**. Annual review of neuroscience, 26: 81-104, 2003.

MAYOCLINIC. http://www.mayoclinic.org/departments-centers/neurology/home/. Acesso em Julho de 2015.

MCKEITH, I. G. et al. **Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) Report of the consortium on DLB international workshop.** Neurology, 47: 1113-1124, 1996.

MEDEIROS, R. et al. **Connecting TNF-α signaling pathways to iNOS expression in a mouse model of Alzheimer's disease: relevance for the behavioral and synaptic deficits induced by amyloid β protein.** The Journal of neuroscience, 27: 5394-5404, 2007.

MELCHIOR, B. et al. **Dual induction of TREM2 and tolerance-related transcript, Tmem176b, in amyloid transgenic mice: implications for vaccine-based therapies for Alzheimer's disease.** ASN neuro, 2:157-170, 2010.

MELO, L. M. et al. **Declínio cognitivo e demência associados à doença de Parkinson: características clínicas e tratamento.** Rev Psiq Clín, 34: 176-83, 2007.

MENDES, C. T. et al. **Lithium reduces Gsk3b mRNA levels: implications for Alzheimer Disease.** European archives of psychiatry and clinical neuroscience, 259:16-22, 2009.

MERCK (2015). https://www.merck.com/licensing/partnership_success/Merck_Neuroscience.pdf. Acesso em agosto de 2015.

MICHAEL J. FOX FOUNDATION (MJFF). https://www.michaeljfox.org/understanding-parkinsons/living-with-pd/topic.php?medication. Acesso em outubro de 2015.

MIELKE, M. M.; PRASHANTHI, V.; ROCCA, W.A. **Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences.** Clinical epidemiology, 6: 37, 2014.

MILES, I. KEENAN, M, KAIVO-OJA, J. **Handbook of knowledge society foresight**. PREST e FRCC, 2003.

MILES, I. **The development of technology foresight: A review**.Technological Forecasting and Social Change, 77: 1448-1456, 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (2011), Secretaria de Atenção a Saúde, Departamento de Atenção Básica. Envelhecimento e saúde da pessoa idosa http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abcad19.pdf. Acesso em Junho de 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (2012). http://www.brasil.gov.br/saude/2012/04/pais-investe-em-prevencao-a-doencas-da-terceira-idade. Acesso em Julho de 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE http://www.brasil.gov.br/saude/2012/07/distribuicao-de-remedio-para-alzheimer-chega-a-26-milhoes-de-doses. Acesso em Abril de 2015.

MIRJANY, M.; HO, L.; PASINETTI, G. M. **Role of cyclooxygenase-2 in neuronal cell cycle activity and glutamate-mediated excitotoxicity.** Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 301: 494-500, 2002.

MOOSMANN, B.; BEHL, C. **Selenoprotein synthesis and side-effects of statins**. The Lancet, 363: 892-894, 2004.

MORGAN, D. et al. **Aβ peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease.** Nature, 408: 982-985, 2000.

MORRIS, M. C. et al. **Relation of the tocopherol forms to incident Alzheimer disease and to cognitive change.** The American journal of clinical nutrition, 81:508-514, 2005.

MORROW, B. A. et al. **Impact of methamphetamine on dopamine neurons in primates is dependent on age: implications for development of Parkinson's disease**. Neuroscience, 189: 277-285, 2011.

MULCHANDANI, H. **Using Stem Cell and Gene Therapy Technologies to Treat Parkinson's Disease**. Student Pulse, 2: 03, 2010.

MÜLLER, F. J. et al. **Gene therapy: can neural stem cells deliver?.** Nature Reviews Neuroscience, 7: 75-84, 2006.

NAGAHARA, A. H, et al. **Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent and primate models of Alzheimer's disease**. Nature medicine, 15:331-337,2009.

NATIONAL INSTITUTE ON AGING (2015). http://www.nia.nih.gov/. Acesso em Março de 2015.

NATIONAL SCIENCE FOUNDATION (NSF), **National Center for Science and Engineering Statistics. Science and engineering indicators, 2014.** http://www.nsf.gov/statistics/seind14/. Acesso em Fevereiro de 2015.

NOVARETTI, N. et al. **Lack of tolerance for the anti-dyskinetic effects of 7-nitroindazole, a neuronal nitric oxide synthase inhibitor, in rats**. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 43: 1047-1053, 2010.

NUNAN, J.; SMALL, D. H. **Regulation of APP cleavage by α-, β-and γ-secretases**. FEBS letters, 483: 6-10, 2000.

OLANOW, C. W. et al. **Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current controversies.** Movement Disorders, 19: 997-1005, 2004.

OLANOW, C. W.; SCHAPIRA, A.H.V. **Doença de Parkinson e Outros Distúrbios dos Movimentos.** Neurologia Clínica de Harrison, 3: 259, 2015.

ONO, K. et al. **Curcumin has potent anti-amyloidogenic effects for Alzheimer's β-amyloid fibrils in vitro.** Journal of neuroscience research, 75: 742-750, 2004.

ONO, K. et al**. β-Synuclein Assembly as a Therapeutic Target of Parkinson's Disease and Related Disorders**.Current pharmaceutical design, 14:3247-3266, 2008.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. UNITED NATIONS. **World Population Prospects: The 2010 Revision.** http://esa.un.org/unpd/wpp. Acesso em Novembro de 2014.

PADOVAN-NETO, F. E. et al. **Anti-dyskinetic effect of the neuronal nitric oxide synthase inhibitor is linked to decrease of FosB/DeltaFosB expression.** Neuroscience letters, 541: 126-131, 2013.

PADOVAN-NETO, F. E. et al. **Effects of prolonged neuronal nitric oxide synthase inhibition on the development and expression of l-DOPA-induced dyskinesia in 6-OHDA-lesioned rats**. Neuropharmacology, 89: 87-99, 2015.

PAGANINI-HILL, A., & HENDERSON, V.W. **Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's disease in women.** American journal of epidemiology, 140: 256-261, 1994.

PALACIOS, N. et al. **Caffeine and risk of Parkinson's disease in a large cohort of men and women.** Movement Disorders 27: 1276-1282, 2012.

PALMEIRA-FILHO et al. **O desafio do financiamento à inovação farmacêutica no Brasil: a experiência do BNDES Profarma.** Revista do BNDES 37: 60-90, 2012.

PAMPLONA, F. A. et al. **Anti-inflammatory lipoxin A4 is an endogenous allosteric enhancer of CB1 cannabinoid receptor.** Proceedings of the National Academy of Sciences, 109: 21134-21139, 2012.

PAMPLONA, F. A. et al. **Anti-inflammatory lipoxin A4 is an endogenous allosteric enhancer of CB1 cannabinoid receptor.** Proceedings of the National Academy of Sciences, 109: 21134-21139, 2012.

PAQUETTE, M. A. et al. **Anti-dyskinetic mechanisms of amantadine and dextromethorphan in the 6-OHDA rat model of Parkinson's disease: role of NMDA vs. 5-HT1A receptors**. European Journal of Neuroscience, 36:3224-3234, 2012.

PARLAK, H. et al. **The Effect of Docosahexaenoic acid (DHA) on nNOS Pathway in the Experimental Model of Parkinson's Disease.** Acta Physiologica, 215: 111, 2015.

PARKINSON'S DISEASE FOUNDATION. http://www.pdf.org/. Acesso em Fevereiro de 2015

PARKINSON'S INSTITUTE. www.thepi.org/. Acesso em Janeiro de 2015.

PASINETTI, G. M. **Cyclooxygenase and inflammation in Alzheimer's disease: experimental approaches and clinical interventions**. Journal of neuroscience research, 54: 1-6, 1998.

PASINETTI, G. M. **From epidemiology to therapeutic trials with anti-inflammatory drugs in Alzheimer's disease: the role of NSAIDs and cyclooxygenase in beta-amyloidosis and clinical dementia**. Journal of Alzheimer's disease: JAD, 4: 435-445, 2002.

PASINETTI, G. M. **Use of cDNA microarray in the search for molecular markers involved in the onset of Alzheimer's disease dementia**. Journal of neuroscience research. 65: 471-476, 2001.

PASINETTI, G. M.; EBERSTEIN, J. A. **Metabolic syndrome and the role of dietary lifestyles in Alzheimer's disease.** Journal of neurochemistry, 106: 1503-1514, 2008.

PAVITT, K..**The Social shaping of the national science base**. Research Policy, 27: 793–805, 1998.

PEREIRA, E.F.R. et al. **Unconventional ligands and modulators of nicotinic receptors.** Journal of neurobiology, 53: 479-500, 2002.

PERRY, T. A.; GREIG, N. H. **A new Alzheimer's disease interventive strategy: GLP-1.** Current drug targets, 5: 565-571, 2004.

PERRY, T.; GREIG, N. H. **Enhancing central nervous system endogenous GLP-1 receptor pathways for intervention in Alzheimer's disease.** Current Alzheimer Research, 2: 377-385, 2005.

PETZER, J. P. **Drug design in Parkinson's disease: from caffeine to promising leads.** The open access Institutional Repository of the North-West University, 2014. Disponível em: http://hdl.handle.net/10394/10899. Acesso em outubro de 2015.

PFARMA- PORTAL FARMACÊUTICO.
http://pfarma.com.br/noticia-setor-farmaceutico/mercado/1224-medicamento-pramipexol-contra-mal-de-parkinson-sera-fabricado-no-brasil.html. Acesso em Outubro de 2015.

PFIZER (2015).
http://www.pfizer.com/files/investors/financial_reports/annual_reports/2009/itl-alzheimers.html. Acesso em Setembro de 2015.

PhRMA. PHARMACEUTICAL RESEARCH MANUFACTURERS OF AMÉRICA (PhRMA), http://www.phrma-jp.org. 2005.Acesso em Agosto de 2015.

PhRMA. Adaptation based on Dimasi JA. **Cost of developing a new drug**. Tufts Center for the Study of Drug Development (CSDD). R&D Cost Study Briefing; Acesso em Novembro de 2014.

PICCINI, P. et al. **Dopamine release from nigral transplants visualized in vivo in a Parkinson's patient**. Nature neuroscience, 2: 1137-1140, 1999.

PILLAI, R. et al. **Selenium and selenoprotein function in brain disorders**. IUBMB life, 66: 229-239, 2014.

PINNEN, F. et al. **Synthesis and study of L-dopa-glutathione codrugs as new anti-Parkinson agents with free radical scavenging properties**. Journal of medicinal chemistry, 50: 2506-2515, 2007.

PODUSLO, J.F. et al. **β-sheet breaker peptide inhibitor of Alzheimer's amyloidogenesis with increased blood–brain barrier permeability and resistance to proteolytic degradation in plasma**. Journal of neurobiology, 39: 371-382, 1999.
Policy, 27: 793–805, 1998.

PRAST, H.; PHILIPPU, A. **Nitric oxide as modulator of neuronal function.** Progress in neurobiology, 64: 51-68, 2001.

PRINCE, M. et al. **The global prevalence of dementia: A systematic review and meta-analysis**. Alzheimers Dement, 9: 63-75, 2013.

QING, H. et al. **Valproic acid inhibits Aβ production, neuritic plaque formation, and behavioral deficits in Alzheimer's disease mouse models.** The Journal of experimental medicine, 205: 2781-2789, 2008.

QIU, C. et al. **Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention.** Dialogues in clinical neuroscience, 11: 111-128, 2009.

QUADROS, R. et al. **Technological Innovation in Brazilian Industry: an assessment based on the São Paulo Innovation Survey.** Technological Forecasting and Social Change, 67: 203-219, 2001.

QUEIROZ, S. R. R.; GONZÁLES, A. J. V. **Mudanças recentes na estrutura produtiva da indústria farmacêutica**. Radiografia da saúde. Campinas: Instituto de Economia/Universidade Estadual de Campinas (IE/Unicamp), 2001, 123-156.

Quik, M. & Kulak.M.J. **Nicotine and nicotinic receptors; relevance to Parkinson's disease.** Neurotoxicology 23, 581-594, 2002.

RAMIREZ-ALVARADO,M. et al.. **A systematic exploration of the influence of the protein stability on amyloid fibril formation in vitro**. Proc. Natl. Acad. Sci,97:8979-8984,2000.

RAN, C.et al. **Design, synthesis, and testing of difluoroboron-derivatized curcumins as near-infrared probes for in vivo detection of amyloid-β deposits**. Journal of the American Chemical Society, 131: 15257-15261, 2009.

RANG, H.P. et al. **Distúrbios neurodegenerativos**. Farmacologia. Elsevier Editora, 5.Ed: 567-571, 2004.

RASCOL, O. **Extended-release carbidopa-levodopa in Parkinson's disease**. The Lancet Neurology, 12: 325-326, 2013.

RAVINA, B.et al. **Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group.** Movement Disorders, 22: 1061-1068, 2007.

RAY, B. et al. **Neuroprotective and neurorescue effects of a novel polymeric nanoparticle formulation of curcumin (NanoCurc™) in the neuronal cell culture and animal model: implications for Alzheimer's disease**. Journal of Alzheimer's Disease, 23: 61, 2011.

RAYMOND, S. B. et al. **Ultrasound enhanced delivery of molecular imaging and therapeutic agents in Alzheimer's disease mouse models.** PloS one, 3: e2175, 2008.

READING, P. J.; LUCE, A. K.; MCKEITH, I. G. **Rivastigmine in the treatment of parkinsonian psychosis and cognitive impairment: preliminary findings from an open trial.** Movement disorders, 16: 1171-1174, 2001.

REHEN, S. **Blog Pode Ser Futuro da Publicação Científica**. 18 abr. 2007.

RINGMAN, J.M. et al. **Oral curcumin for Alzheimer's disease: tolerability and efficacy in a 24-week randomized, double blind, placebo-controlled study.** Alzheimer's research & therapy, 4: 43-43, 2012.

RINGMAN, J.M. et al. **Oral curcumin for Alzheimer's disease: tolerability and efficacy in a 24-week randomized, double blind, placebo-controlled study**. Alzheimer's research & therapy, 4: 43-43, 2012.

RITZ, B. et al. **L-type calcium channel blockers and Parkinson disease in Denmark**. Annals of neurology, 67: 600-606, 2010.

ROBINE, A. **Direitos de propriedade industrial e acesso a medicamentos para o tratamento da AIDS no Brasil.** Revista de Direito Sanitário, São Paulo,8: 74-129, 2008.

ROGERS, J.T. et al. **The alpha-synuclein 5′ untranslated region targeted translation blockers: anti-alpha synuclein efficacy of cardiac glycosides and Posiphen.** Journal of neural transmission, 118: 493-507, 2011.

ROGERS, J. T.; LAHIRI, D. K. **Metal and inflammatory targets for Alzheimer's disease.** Current drug targets, 5: 535-551, 2004.

ROMERO, A. et al. **Novel tacrine-related drugs as potential candidates for the treatment of Alzheimer's disease**. Bioorganic & medicinal chemistry letters, 23: 1916-1922, 2013.

ROSS, G. W. et al. **Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease.** Jama, 283: 2674-2679, 2000.

ROTTKAMP, C. A. et al. **Oxidative stress, antioxidants, and Alzheimer disease.** Alzheimer Disease & Associated Disorders, 14: S62-S66, 2000.

RUBINSZTEIN, D. C. et al. **Potential therapeutic applications of autophagy**. Nature reviews Drug discovery, 6: 304-312, 2007.

RUBINSZTEIN, D.C. **The roles of intracellular protein-degradation pathways in neurodegeneration**. Nature, 443: 780-786, 2006.

SAGI, S.A. et al. **The non-cyclooxygenase targets of non-steroidal anti-inflammatory drugs, lipoxygenases, peroxisome proliferator-activated receptor, inhibitor of κB kinase, and NFκB, do not reduce amyloid β42 production**. Journal of Biological Chemistry, 278: 31825-31830, 2003.

SALAMONE, J.D. **Facing dyskinesia in Parkinson's Disease: Nondopaminergic approaches**. Drugs of the Future, 35: 567-573, 2010.

SAMADI, H.; Sultzer, D. **Solanezumab for Alzheimer's disease.** Expert opinion on biological therapy, 11: 787-798, 2011.

SAMBAMURTI, K.; GREIG, N. H.; LAHIRI, D.K. **Advances in the cellular and molecular biology of the beta-amyloid protein in Alzheimer's disease**. Neuromolecular medicine, 1: 1-31, 2002.

SANO, M. et al. **A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease**. New England Journal of Medicine, 336: 1216-1222,1997.

SARKAR, S. et al. **Lithium induces autophagy by inhibiting inositol monophosphatase.** The Journal of cell biology, 170: 1101-1111, 2005.

SCHAPIRA, A. H.V. **Mitochondria in the aetiology and pathogenesis of Parkinson's disease.** The Lancet Neurology, 7: 97-109, 2008.

SCHAPIRA, A.H.V. **Neurobiology and treatment of Parkinson's disease**. Trends in pharmacological sciences, 30: 41-47, 2009.

SCHAPIRA, A.H.V. **The clinical relevance of levodopa toxicity in the treatment of Parkinson's disease**. Movement Disorders, 23: S515-S520, 2008.

SCHERZER, C.R. et al. **Gene expression changes presage neurodegeneration in a Drosophila model of Parkinson's disease.** Human molecular genetics, 12:. 2457-2466, 2003.

SCHÜLE, B. et al. **Can cellular models revolutionize drug discovery in Parkinson's disease?**. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease, 1792:1043-1051, 2009

SEIBYL, J. P. **Single-photon emission computed tomography and positron emission tomography evaluations of patients with central motor disorders.**Seminars in nuclear medicine, 38: 4, 2008.

SELKOE, D. J. **Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy**. Physiological reviews, 81: 741-766, 2001.

SENEK, M.; Dag, N. **Continuous drug delivery in Parkinson's disease**. CNS drugs, 28: 19-27, 2014.

SHANKAR, G. M. et al. **Natural oligomers of the Alzheimer amyloid-β protein induce reversible synapse loss by modulating an NMDA-type glutamate receptor-dependent signaling pathway.** The Journal of neuroscience, 27: 2866-2875, 2007.

SHANNON, K. M. et al. **Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease**. Neurology, 49: 724-728, 1997.

SHEPARDSON, N. E. et al. **Cholesterol level and statin use in Alzheimer disease: II. Review of human trials and recommendations**. Archives of neurology, 68: 1385-1392, 2011.

SIDEROWF, A. D. et al. **Cost-effectiveness analysis in Parkinson's disease: Determining the value of interventions.** Movement disorders, 15: 439-445, 2000.

SMALL, D. H. **Dysregulation of calcium homeostasis in Alzheimer's disease.** Neurochemical research, 34: 1824-1829, 2009.

SMALL, D. H.; SANMOK, S.; BORNSTEIN, J. C. **Alzheimer's disease and Aβ toxicity: from top to bottom**. Nature Reviews Neuroscience, 2: 595-598, 2001.

SMALL, D.; MICHAELSON, S.; SBERNA, G. **Non-classical actions of cholinesterases: role in cellular differentiation, tumorigenesis and Alzheimer's disease.** Neurochemistry international, 28: 453-483, 1996.

SMALL, D.H. et al. **The β-amyloid protein of Alzheimer's disease binds to membrane lipids but does not bind to the α7 nicotinic acetylcholine receptor.** Journal of neurochemistry, 101: 1527-1538, 2007.

SMALL, D.H. **Network dysfunction in Alzheimer's disease: does synaptic scaling drive disease progression?** Trends in molecular medicine, 14: 103-108, 2008.

SMITH, A. M. et al. **Valproic acid enhances microglial phagocytosis of amyloid-β 1–42**. Neuroscience, 169: 505-515, 2010.

SONG, W.; LAHIRI, D.K. **Melatonin alters the metabolism of the β-amyloid precursor protein in the neuroendocrine cell line PC12**. Journal of Molecular Neuroscience, 9: 75-92, 1997.

SOUZA, C. F.M. et al. **Parkinson's disease and the Process of Aging Motor: Literature Review.** Rev Neurocienc, 19: 718-23, 2011.

SPARKS, D. L. et al. **Statin therapy in Alzheimer's disease**. Acta Neurologica Scandinavica, 114: 78-86, 2006

SPITZ, J. & WICKHAM, M. **Pharmaceutical high profits: the value of R&D, or oligopolistic rents?.** American journal of economics and sociology, 71: 1-36, 2012.

SPUCH, C., SAIDA, O., & NAVARRO, C. **Advances in the treatment of neurodegenerative disorders employing nanoparticles**. Recent patents on drug delivery & formulation, 6: 2-18, 2012.

STACKMAN, R. W. et al. **Prevention of age-related spatial memory deficits in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease by chronic Ginkgo biloba treatment.** Experimental neurology, 184: 510-520, 2003.

STERLING, J. et al. **Novel dual inhibitors of AChE and MAO derived from hydroxy aminoindan and phenethylamine as potential treatment for Alzheimer's disease.** Journal of medicinal chemistry, 45: 5260-5279, 2002.

TAN, L.C.S. **Epidemiology of Parkinson's disease.** Neurology Asia, 18: 231-238, 2013.

TEAKTONG, T. et al. **Muscarinic M2 and M4 receptors in anterior cingulate cortex: relation to neuropsychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies**. Behavioural Brain Research, 161: 299-305, 2005.

THOMAS, B. & BEAL, M.F. **Parkinson's disease**. Hum Mol Genet,16: 183–194, 2007.

THOMAS, B. **Parkinson's disease: from molecular pathways in disease to therapeutic approaches**. Antioxidants & redox signaling 11: 2077-2082, 2009.

TOLEDO, E. M. & INESTROSA, N. C. **Activation of Wnt signaling by lithium and rosiglitazone reduced spatial memory impairment and neurodegeneration in brains of an APPswe/PSEN1ΔE9 mouse model of Alzheimer's disease.** Molecular psychiatry, 15: 272-285, 2010.

TOLOSA, E. et al. **Efficacy of levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa in patients with early Parkinson's disease experiencing mild wearing-off: a randomised, double-blind trial.** Journal of Neural Transmission, 121: 357-366, 2014.

TOSTA DA SILVA, E.D. et al. **Doença de Parkinson: recomendações.** 1. ed. - São Paulo: Omnifarma, 2010.

TOULOUSE, A. & SULLIVAN, A. M. **Progress in Parkinson's disease—where do we stand?** Progress in neurobiology, 85: 376-392, 2008.

TUNEU VALLS, L. et al. **Guía de seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes con Alzheimer**. http://www.ugr.es/cts131/esp/guias/Guia_Alzheimer.pdf Acesso em Fevereiro de 2015.

TUSZYNSKI, M. H. & BLESCH, A. **Nerve growth factor: from animal models of cholinergic neuronal degeneration to gene therapy in Alzheimer's disease.** Progress in Brain research, 146: 439-449, 2004.

TWEEDIE, D.; SAMBAMURTI, K.; GREIG, N. H. **TNF-α inhibition as a treatment strategy for neurodegenerative disorders: new drug candidates and targets**. Current Alzheimer Research, 4: 378-385, 2007.

UDE, C. et al. **Ginkgo biloba extracts: a review of the pharmacokinetics of the active ingredients.** Clinical pharmacokinetics, 52: 727-749, 2013.

UMIRA, S. A. **"Alzheimer" An Ambiguous Ailment; A Comprehensive Review.** Research & Reviews: A Journal of Pharmaceutical Science, 5: 8-16, 2015.

UNIVERSIDADE DA CALIFORNIA LOS ANGELES (UCLA). http://neurology.ucla.edu/research/programs/movement-disorders. Acesso em Abril de 2015.

UNIVERSIDADE DE YALE (2015). http://medicine.yale.edu/neurology/patients/movementdisorders. Acesso em Março de 2015.

VASSAR, R. et al. **The β-secretase enzyme BACE in health and Alzheimer's disease: regulation, cell biology, function, and therapeutic potential.** The Journal of Neuroscience, 29: 12787-12794, 2009.

VELLAS, B. et al. **Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial.** The Lancet Neurology, 11: 851-859, 2012.

VEST, R. S., & PIKE, C. J. **Gender, sex steroid hormones, and Alzheimer's disease.** Hormones and behavior, 63: 301-307, 2013.

VICKERS, J. C. **A Vaccine Against Alzheimer's Disease**. Drugs & aging, 19: 487-494, 2002.

VIEIRA, M.N.N et al. **Small molecule inhibitors of lysozyme amyloid aggregation**. Cell biochemistry and biophysics, 44: 549-553, 2006.

WAHNER, A.D. et al. **Inflammatory cytokine gene polymorphisms and increased risk of Parkinson disease**. Archives of neurology, 64: 836-840, 2007.

WALLACE, J. L. et al. **Gastric Tolerability and Prolonged Prostaglandin Inhibition in the Brain with a Nitric Oxide-Releasing Flurbiprofen Derivative, NCX-2216 [3-[4-(2-Fluoro-α-methyl-[1, 1′-biphenyl]-4-acetyloxy)-3-methoxyphenyl]-2-propenoic acid 4-nitrooxy butyl ester]**. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 309: 626-633, 2004.

WALSH, D.M. et al. **Naturally secreted oligomers of amyloid β protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo**. Nature, 416: 535-539, 2002.

WATKINS, P. B. et al. **Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease**. Jama, 271: 992-998, 1994.

WEBB, J. L. et al. **α-Synuclein is degraded by both autophagy and the proteasome**. Journal of Biological Chemistry, 278: 25009-25013, 2003.

WEINREB, O.; MANDEL, S.; AMIT, T.; YOUDIM, M. B.H. **Neurological mechanisms of green tea polyphenols in Alzheimer's and Parkinson's diseases.** The Journal of nutritional biochemistry,15: 506-516, 2004.

WERNIG, M. et al. **Neurons derived from reprogrammed fibroblasts functionally integrate into the fetal brain and improve symptoms of rats with Parkinson's disease**. Proceedings of the National Academy of Sciences, 105: 5856-5861, 2008.

WESNES, K.A. et al. **Benefits of rivastigmine on attention in dementia associated with Parkinson disease.** Neurology, 65:1654-1656, 2005.

WILKINSON, K. et al. **A high content drug screen identifies ursolic acid as an inhibitor of amyloid β protein interactions with its receptor CD36.** Journal of Biological Chemistry, 286: 34914-34922, 2011.

WILLIAMS, D. R. **Tauopathies: classification and clinical update on neurodegenerative diseases associated with microtubule-associated protein tau**. Internal medicine journal, 36: 652-660, 2006.

WIMO, A. & Prince, M. J. **World Alzheimer Report 2010: the global economic impact of dementia.** Alzheimer's Disease International, 1–56, 2010.

WINBLAD, B. et al. **Mild cognitive impairment–beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment.** Journal of internal medicine, 256: 240-246, 2004.

WINKLER, C. et al. **Short-term GDNF treatment provides long-term rescue of lesioned nigral dopaminergic neurons in a rat model of Parkinson's disease.** The Journal of neuroscience, 16: 7206-7215, 1996.

WINSLOW, A. R. et al. **α-Synuclein impairs macroautophagy: implications for Parkinson's disease.** The Journal of cell biology, 190: 1023-1037, 2010.

WINSLOW, A. R.; RUBINSZTEIN, D.C. **The Parkinson disease protein α-synuclein inhibits autophagy.** Autophagy, 7: 4, 2011.

WINTER, E. et al. **Electrochemical behavior of dopamine in the presence of citrate: Reaction mechanism.** Electrochimica acta, 51: 1282-1288, 2006.

WIPO - WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION. www.wipo.int/. Acesso em Fevereiro de 2015.

WIPPOLD, F. J. et al. **Neuropathology for the neuroradiologist: plaques and tangles**. American Journal of Neuroradiology, 29: 18-22, 2008.

WISNIEWSKI, T. & KONIETZKO, U. **Amyloid-β immunisation for Alzheimer's disease.** The Lancet Neurology, 7: 805-811, 2008.

WOLFE, M. S. et al. **Two transmembrane aspartates in presenilin-1 required for presenilin endoproteolysis and γ-secretase activity.** Nature, 398: 513-517, 1999.

WOLFE, M. S. **Therapeutic strategies for Alzheimer's disease.** Nature Reviews Drug Discovery, 1: 859-866, 2002.

WOLFE, M. S. **γ-Secretase inhibition and modulation for Alzheimer's disease.** Current Alzheimer research, 5: 158, 2008.

WOLFE, M. S. **γ-Secretase inhibitors and modulators for Alzheimer's disease.** Journal of neurochemistry, 120: 89-98, 2012.

WOLFE, M. S. **γ-Secretase inhibitors and modulators for Alzheimer's disease**. Journal of neurochemistry, 120: 89-98, 2012.

WOLFE, M.S. et al. **Peptidomimetic probes and molecular modeling suggest that Alzheimer's γ-secretase is an intramembrane-cleaving aspartyl protease.** Biochemistry**,** 38: 4720-4727, 1999.

WOLFE, M.S. **Secretase targets for Alzheimer's disease: identification and therapeutic potential**. Journal of medicinal chemistry, 44: 2039-2060, 2001.

WOLOZIN, B. et al. **Simvastatin is associated with a reduced incidence of dementia and Parkinson's disease**. BMC medicine, 5:20, 2007.

WRIGHT, J. J.; GOODNIGHT, P. D.; MCEVOY, M. D. **The utility of ketamine for the preoperative management of a patient with Parkinson's disease**. Anesthesia & Analgesia, 108: 980-982, 2009.

XIA, W. **Amyloid metabolism and secretases in Alzheimer's disease**. Current neurology and neuroscience reports, 1: 422-427, 2001.

YAGI, T. et al. **Modeling familial Alzheimer's disease with induced pluripotent stem cells**. Human molecular genetics, 20: 4530-4539, 2011.

YAHATA, N. et al. **Anti-Aβ drug screening platform using human iPS cell-derived neurons for the treatment of Alzheimer's disease**. PLoS One, 6: 25788, 2011.

YAMIN, G. et al. **Amyloid β-protein assembly as a therapeutic target of Alzheimer's disease.** Current pharmaceutical design, 14: 3231-3246, 2008.

YAN, R. & Vassar, R. **Targeting the β secretase BACE1 for Alzheimer's disease therapy.** The Lancet Neurology, 13: 319-329, 2014.

YANAGISAWA, D. et al. **In vivo detection of amyloid β deposition using 19 F magnetic resonance imaging with a 19 F-containing curcumin derivative in a mouse model of Alzheimer's disease.** Neuroscience, 184:120-127, 2011.

YOUDIM, M.B.H. et al. **Amyloid Processing and Signal Transduction Properties of Antiparkinson-Antialzheimer Neuroprotective Drugs Rasagiline and TV3326**. Annals of the New York Academy of Sciences, 993: 378-386, 2003.

YOUDIM, M.B.H. et al. **The Anti-Parkinson Drug Rasagiline and Its Cholinesterase Inhibitor Derivatives Exert Neuroprotection Unrelated to MAO Inhibition in Cell Culture and in Vivo**. Annals of the New York Academy of Sciences, 939: 450-458, 2001.

YOUDIM, M.B.H.; BAKHLE, Y. S. **Monoamine oxidase: isoforms and inhibitors in Parkinson's disease and depressive illness**. British journal of pharmacology, 147: S287-S296, 2006.

YOUDIM, M.B.H.; EDMONDSON, D.; TIPTON, K. F. **The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors.** Nature Reviews Neuroscience, 7: 295-309, 2006.

YOUDIM, M.B.H.; GROSS, A.; FINBERG, J.P.M. **Rasagiline [N-propargyl-1R (+)-aminoindan], a selective and potent inhibitor of mitochondrial monoamine oxidase B**. British journal of pharmacology, 132: 500-506, 2001.

YOUDIM, M.B.H.; WEINSTOCK, M. **Molecular Basis of Neuroprotective Activities of Rasagiline and the Anti-Alzheimer Drug TV3326 [lpar; N-Propargyl-(3R) Aminoindan-5-YL)-Ethyl Methyl Carbamate]**. Cellular and molecular neurobiology, 21: 555-573, 2001.

ZECCA, L. et al. **Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders**. Nature Reviews Neuroscience, 5: 863-873, 2004.

ZHANG, X. Z. et al. **Valproic acid as a promising agent to combat Alzheimer's disease.** Brain Research Bulletin, 81: 3-6, 2010.

ZHAO, W. et al. **Identification of antihypertensive drugs which inhibit amyloid-beta protein oligomerization.** Journal of Alzheimer's disease,1: 49-57, 2008.

ZHENG, H.; YOUDIM, M.B.H.; FRIDKIN, M. **Site-activated chelators targeting acetylcholinesterase and monoamine oxidase for Alzheimer's therapy**. ACS chemical biology, 5: 603-610, 2010.

ZHENG, H.; YOUDIM, M.B.H; FRIDKIN, M. **Selective acetylcholinesterase inhibitor activated by acetylcholinesterase releases an active chelator with neurorescuing and anti-amyloid activities. ACS chemical neuroscience**,1: 737-746, 2010.

ZHENG, H.; YOUDIM, M.B.H.; FRIDKIN, M. **Site-Activated Multifunctional Chelator with Acetylcholinesterase and Neuroprotective− Neurorestorative Moieties for Alzheimer's Therapy**. Journal of medicinal chemistry, 52: 4095-4098, 2009.

ZHOU, C.; HUANG, Y.; PRZEDBORSKI, S. **Oxidative stress in Parkinson's disease**. Annals of the New York Academy of Sciences, 1147: 93-104, 2008.

ZHOU, C. et al. **A human single-chain Fv intrabody blocks aberrant cellular effects of overexpressed α-synuclein.** Molecular Therapy,10:1023-1031, 2004.

ZIYATDINOVA, S. et al. **Reduction of epileptiform activity by valproic acid in a mouse model of Alzheimer's disease is not long-lasting after treatment discontinuation**. Epilepsy Research, 112: 43-55, 2015.

ZUARDI, A. W. **Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action.** Revista Brasileira de Psiquiatria**,** 30:271-280, 2008.