UNIVERSIDADE DE SOROCABA
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO E ASSUNTOS ESTUDANTIS
CURSO DE FARMÁCIA

Douglas Kaneko Silva de Oliveira
Karolina de Macedo Silva

UM CENÁRIO DO DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS PARA A DOENÇA DE ALZHEIMER

A DRUG DEVELOPMENT SCENARIO FOR ALZHEIMER'S DISEASE

Sorocaba/SP
2022

Douglas Kaneko Silva de Oliveira
Karolina de Macedo Silva

UM CENÁRIO DO DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS PARA A DOENÇA DE ALZHEIMER

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência parcial para obtenção do Diploma de Graduação em Farmácia, da Universidade de Sorocaba.

Orientadora: Profa. Dra. Valquíria Miwa Hanai Yoshida

Sorocaba/SP
2022

Douglas Kaneko Silva de Oliveira
Karolina de Macedo Silva

UM CENÁRIO DO DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS PARA A DOENÇA DE ALZHEIMER

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência parcial para obtenção do Diploma de Graduação em Farmácia, da Universidade de Sorocaba.

Aprovado em: 08/11/2022

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Dra. Valquíria Miwa Hanai Yoshida
Universidade de Sorocaba

Profa. Me. Magali Glauzer Silva
Universidade de Sorocaba

Profa. Dra. Marta Maria Duarte Carvalho Vila
Universidade de Sorocaba

Agradecemos em primeiro lugar a Deus e Nossa Senhora Aparecida, que em sua infinita bondade nos deu a oportunidade de cursar o Bacharel em Farmácia na Universidade de Sorocaba e nos deu muito mais do que apenas uma graduação, mas a realização de um sonho de ajudar pessoas que necessitam através da cura.
Agradecemos também aos nossos familiares, que sempre foram muito prestativos e nos ampararam em todas as necessidades e aflições. Também estiveram presentes em todas as alegrias e vitórias conquistadas.
Dedicamos este trabalho à todas as pessoas diagnosticadas com doença de Alzheimer e seus familiares.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos nossos professores, que gentilmente e com muito amor, compartilham de seu conhecimento e formam não só excelentes profissionais como também cidadãos de caráter e ética. Em especial, gostaríamos de agradecer a Profa. Dra. Valquíria Miwa Hanai Yoshida, que foi magnífica em nos orientar e não mediu esforços para sanar nossas dúvidas e nos direcionar frente aos desafios.

“Farmacêuticos, em todos os tempos e lugares, trazem mesmo lições de amor às pessoas. Aliás para o Farmacêutico, amar não é apenas o verbo transitivo direto que se aprende a conjugar, nas escolas.

Amar é ação, a ação de servir, a qualquer hora de qualquer dia e em qualquer lugar.

É cuidar, é promover a saúde, é salvar vidas!”

Carlos Drummond de Andrade
Poeta e Farmacêutico

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença cerebral degenerativa lentamente progressiva e fatal, cuja incidência é maior em idosos. Sua patogênese envolve múltiplos mecanismos, incluindo deposição extracelular de β-amilóide (Aβ), agregação de proteína Tau, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e diminuição dos níveis de acetilcolina. Essas são as principais causas de perda de autonomia, incapacidade, perda da função social e mortalidade ligada à demência, que está se tornando cada vez mais prevalente devido ao aumento da longevidade e ao envelhecimento da população global. Os tratamentos aprovados para DA até 2021 eram sintomáticos e não modificadores da doença. Em 7 de junho de 2021, o FDA aprovou o aducanumab, um anticorpo monoclonal humano anti-Aβ IgG1 seletivo para agregados Aβ, como o primeiro tratamento para comprometimento cognitivo leve ou estágio de demência leve da DA. A Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. (Biogen) apresentou à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 25 de fevereiro de 2021, o dossiê de registro do aducanumabe como terapia experimental para a doença de Alzheimer. No entanto, o aducanumab ainda não foi aprovado pela agência. Os medicamentos usados no tratamento da DA atualmente tratam apenas dos sintomas causados pela doença. Há necessidade de avanços no desenvolvimento de fármacos que possam efetivamente retardar e corrigir os danos causados pela fisiopatologia da DA. Este trabalho realizado entre 18 de agosto de 2022 e 27 de outubro de 2022 é uma revisão integrativa de natureza qualitativa, buscando produções científicas relacionadas ao tratamento da DA, medicamentos para o tratamento da DA e desenvolvimento de novos medicamentos. Ao final da revisão integrativa, foram reunidas seis moléculas: tacrina-indol, 1,2,3-triazol-dimetilaminoacriloil-cromenona, lutedina, resveratrol, 4-aquinolinas e pigmento PC, que estão em desenvolvimento e se enquadram nos critérios de elegibilidade desta revisão integrativa. Assim, este trabalho buscou contribuir com informações sobre a fronteira do conhecimento sobre o tratamento medicamentoso da DA e suas perspectivas.

Palavras-chave: desenvolvimento; doença de Alzheimer; novo fármaco; tratamento.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a slowly progressive and fatal degenerative brain disorder whose incidence is highest in the elderly. Its pathogenesis involves multiple mechanisms, including extracellular deposition of β-amyloid (Aβ), Tau protein aggregation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and decreased levels of acetylcholine. These are the leading causes of loss of autonomy, disability, loss of social function, and mortality linked to dementia, which is becoming increasingly prevalent due to increased longevity and global population aging. The approved treatments for AD until 2021 were symptomatic and not disease-modifying. On June 7, 2021, the FDA approved aducanumab, a human anti-Aβ IgG1 monoclonal antibody selective for Aβ aggregates, as the first treatment for mild cognitive impairment or mild dementia stage of AD. Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. (Biogen) submitted to the National Health Surveillance Agency (Anvisa) on February 25, 2021, the registration dossier regarding aducanumab as an investigational therapy for Alzheimer's disease. However, aducanumab has not yet been approved by the agency. The drugs used in treating AD currently only address the symptoms caused by the disease. There is a need for advances in developing drugs that can effectively delay and correct the damage caused by the pathophysiology of AD. This work is an integrative review of a qualitative nature, seeking scientific productions related to the treatment of AD, drugs for the treatment of AD, and the development of new drugs carried out between august 18, 2022, and October 27, 2022. At the end of the integrative review, six molecules were gathered: tacrine-indole, 1,2,3-triazole-dimethylaminoacryloyl-chromenone, lutein, resveratrol, 4-aquinolines and PC pigment, which are under development, and which fit the eligibility criteria of this integrative review. Thus, this work sought to contribute information on the frontier of knowledge about the drug treatment of AD and its perspectives.

Keywords: Alzheimer's disease; drug development; new drug; treatment.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma da seleção de artigos científicos para a revisão integrativa 19
Figura 2 - Painel descritivo da cascata amiloide da doença de Alzheimer com alvos terapêuticos, tratamentos medicamentosos e indicações segundo diagnóstico 22
Figura 3 - Painel descritivo da cascata amiloide da doença de Alzheimer com alvos terapêuticos, tratamentos medicamentosos atuais e alguns em desenvolvimento. 24
Figura 4. Etapas envolvidas no processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos 29

Tabela 1. Medicamentos disponíveis no SUS indicados no tratamento da doença de Alzheimer 12
Tabela 2. Nível de evidência científica 18
Tabela 3. Fases clínica de desenvolvimento de um novo medicamento 29

Quadro 1 - Lista dos artigos incluídos na pesquisa e substâncias candidatas a fármaco 20

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

SIGLA	Significado (digitar a SIGLA e pressionar a tecla TAB)
AChE	Acetilcolinesterase
Aβ	Beta amilóide
BHE	Barreira Hematoencefálica
BuChE	Butirilcolinesterase
DA	Doença de Alzheimer
MAO	Monoamina Oxidase
NT	Neurotransmissor

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 11
2 OBJETIVOS 15
3 MÉTODO 16
3.1 1ª Fase: elaboração da pergunta norteadora 16
3.2 2ª Fase: busca ou amostragem na literatura 16
3.3 3ª Fase: coleta de dados 17
3.4 4ª Fase: análise crítica dos estudos incluídos 17
3.5 5ª Fase: discussão dos resultados 18
3.6 6ª Fase: apresentação da revisão integrativa 18
4 RESULTADOS 19
4.1 1ª Fase: pergunta norteadora 19
4.2 2ª Fase: literatura amostrada 19
4.3 3ª Fase: coleta de dados 20
4.4 4ª Fase: análise crítica dos estudos incluídos 20
5 DISCUSSÃO 22
5.1 5ª Fase: discussão dos resultados 22
5.2 6ª Fase: apresentação da revisão integrativa 25
6 CONCLUSÃO 26
REFERÊNCIAS 27
ANEXO A – FASES DE DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTO 29
ANEXO B – FOLHA DE ROSTO DOS ARTIGOS INCLUÍDOS NA PESQUISA 30
APÊNDICE A – INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS 33
APÊNDICE B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DE ARTIGO À REVISTA BRASILEIRA DE PESQUISA EM SAÚDE 39
APÊNDICE C – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DE RESUMO AO 25º ENCONTRO DE PESQUISADORES DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA – EPIC 40

1 INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio cerebral degenerativo lentamente progressivo e fatal cuja incidência é maior em idosos. Os mecanismos patológicos envolvidos afetam primordialmente as partes do encéfalo relacionadas ao pensamento, memória e linguagem (CUMMINGS; MORSTORF; ZHONG, 2014; OBOUDIYAT et al., 2013). É a principal causa de perda da autonomia, incapacidade, perda da função social e mortalidade ligadas à demência, a qual vem se tornando cada vez mais prevalente como resultado do aumento da longevidade e do envelhecimento populacional global (FISH et al., 2019; LIVINGSTON et al., 2020).

O primeiro caso reportado na literatura sobre a referida patologia foi descrito pelo médico alemão Dr. Alois Alzheimer (ALZHEIMER, 1906 apud LANE; HARDY; SCHOTT, 2018; STELZMANN; NORMAN SCHNITZLEIN; REED MURTAGH, 1995). Neste, foram caracterizadas mudanças incomuns que envolviam grupos anormais e feixes emaranhados de fibras no tecido cerebral de um caso fatal da doença. Atualmente, sabe-se que tais aglomerados e feixes correspondem a placas de proteína amiloide e emaranhados neurofibrilares, os quais são considerados características principais da DA (FISH et al., 2019; KUMAR et al., 2018; LANE; HARDY; SCHOTT, 2018).

Ao longo das décadas, uma série de mudanças no cérebro de pacientes com DA foram detalhadas, sendo estas a perda de sinapses do hipocampo, alterações cerebrovasculares e níveis reduzidos de neurotransmissores no cérebro. Posteriormente, foi observado que a DA interrompe mecanismos normais envolvidos no pensamento e na memória como resultado do bloqueio da transmissão de mensagens complexas entre células cerebrais (FISH et al., 2019; QUERFURTH; LAFERLA, 2010).

Apesar dos grandes avanços no entendimento e detalhamento da DA, várias lacunas ainda persistem com relação à patogênese e conceitualização da doença, o que interfere diretamente na definição de sua origem exata (LANE; HARDY; SCHOTT, 2018).

A hipótese mais aceita pela comunidade científica é que a DA é um distúrbio multifatorial resultante da complexa interação de riscos genéticos e ambientais, o que leva à aceleração na taxa de envelhecimento (ARMSTRONG, 2013; FISH et al., 2019).

A Organização Mundial de Saúde (WHO, 2022) estima que a DA, forma mais comum de demência, afete 33–38,5 milhões de pessoas no mundo e há quase 6–7 milhões de novos casos a cada ano. Em 2019, a DA e outras formas de demência foram classificadas como a sétima principal causa de morte, sendo que as mulheres são desproporcionalmente afetadas.

Globalmente, 65% das mortes por DA e outras formas de demência são de mulheres (WHO, 2020). Ainda, a DA é uma das principais causas de incapacidade e dependência entre os idosos em todo o mundo (WHO, 2022).

No Brasil, em 2018, a taxa de incidência da demência variou de 13,8 a 34,2 pacientes acometidos a cada 1000 pessoas por ano. Deste montante, a incidência de DA varia de 7,7 novos casos por ano em São Paulo a 14,8 novos casos por ano no Rio Grande do Sul. O custo do diagnóstico de DA, no Brasil, é estimado em R$ 248,68 por paciente. Anualmente, dependendo do fármaco utilizado, o tratamento de um paciente com DA varia de R$ 154,70 a R$ 1003,45 (DA SILVA et al., 2019).

Tratamentos que alteram o curso da DA, ou seja, que levam à cura, ainda não estão disponíveis dada a necessidade de entendimento da patogenia da doença bem como detalhes moleculares que cingem os complexos mecanismos que levam ao quadro patológico característico (LANE; HARDY; SCHOTT, 2018).

As estratégias terapêuticas atuais (Tabela 1) visam minimizar os sintomas e distúrbios causados pela DA, bem como auxiliam na estabilização do comprometimento cognitivo, do comportamento e da realização das atividades da vida diária com efeitos colaterais mínimos. Dentre os medicamentos disponíveis, segundo o previsto no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da DA, são consideradas as abordagens medicamentosas envolvendo a donepezila, a galantamina, a rivastigmina e a memantina. (BRASIL, 2017, 2020)

Tabela 1. Medicamentos disponíveis no SUS indicados no tratamento da doença de Alzheimer

Medicamento	Forma farmacêutica	Concentração	Escala CDR*
Inibidores de acetilcolinesterase indicados no tratamento de distúrbios de memória e demência em pacientes com doença de Alzheimer			
Donepezila	Comprimido	5 mg e 10 mg	1 ou 2 (demência leve ou moderada)
Galantamina	Cápsula liberação controlada	8 mg, 16 mg e 24 mg	
Rivastigmina	Cápsula	1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg e 6 mg	
	Solução oral	2 mg mL^{-1}	
*Bloqueador dos receptores NMDA** no estado de repouso indicado no tratamento da doença de Alzheimer*			
Memantina	Comprimido revestido	10 mg e 20 mg	2 ou 3 (demência moderada ou grave)

Dado: **Clinical Dementia Rating* (CDR); ** Os receptores NMDA controlam a condutância de Na^+, K^+ e em especial do Ca^{2+} através da membrana neuronal

Fonte: Elaboração própria com base nas diretrizes do PCDT da doença de Alzheimer (BRASIL, 2017)

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) recomendou a inclusão no Sistema Único de Saúde (SUS) da memantina

combinada aos inibidores da acetilcolinesterase nos casos moderados e da memantina em monoterapia nos casos graves de DA, conforme PCDT (BRASIL, 2017).

O déficit colinérgico é característico da DA, sendo que o aumento da disponibilidade sináptica de acetilcolina, intermediado pela da inibição das suas principais enzimas catalíticas, apresenta efeito sintomático discreto sobre a cognição, algumas vezes beneficiando também certas alterações não-cognitivas da demência (BRASIL, 2017). Considerando os inibidores de colinesterases de segunda geração (donepezil, rivastigmina, galantamina), estes apresentam propriedades farmacológicas muito similares ao descrito no parágrafo anterior, com características farmacocinéticas e farmacodinâmicas que os diferenciam entre si.

A inibição das colinesterases ocorre numa taxa de 30 a 60 %, o que leva o aumento da disponibilidade sináptica de acetilcolina e mudança discreta no quadro do paciente[1]. Os efeitos colaterais apresentados pelos inibidores de colinesterases aqui referidos também são similares, geralmente com boa tolerabilidade (BRASIL, 2017).

Os efeitos colaterais mais significativos, os quais resultam da hiperativação colinérgica periférica, são: (i) gastrintestinais, como náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, dispepsia, dor abdominal e aumento da secreção ácida; (ii) cardiovasculares, como oscilação da pressão arterial, síncope, arritmia, bradicardia; e (iii) demais efeitos, como tonturas, cefaleia, agitação, insônia, câimbras, sudorese, aumento da secreção brônquica (BRASIL, 2017; LANE; HARDY; SCHOTT, 2018).

Outra via de tratamento da DA envolve a utilização da memantina, a qual apresenta efeitos significativos sobre a neurotransmissão glutamatérgica também alterada nos pacientes acometidos. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório cerebral, com atuação em regiões ligadas às funções cognitivas e de memória, i.e., córtex temporal e hipocampo. Este neurotransmissor também atua como uma excitotoxina, levando à morte neuronal quando liberado por períodos prolongados e em níveis elevados. As regiões corticais e subcorticais, as quais abrangem neurônios e receptores glutamatérgico sofrem alterações estruturais e funcionais na evolução da DA (LI et al., 1997; ROGAWSKI; WENK, 2006).

Os tratamentos aprovados para DA, até 2021, eram sintomáticos e não modificadores da doença. Em 7 de junho de 2021, o FDA dos EUA aprovou o aducanumab, um anticorpo monoclonal anti-Aβ IgG1 humano seletivo para agregados Aβ, como o primeiro tratamento modificador da doença para DA. Aducanumab é aprovado nos Estados Unidos para o tratamento de comprometimento cognitivo leve ou estágio de demência leve da DA. (TAMPI;

[1] Percentuais geralmente atingidos em doses terapêuticas usuais com eventual piora em níveis mais altos de inibição.

FORESTER; AGRONIN, 2021) Tampi, Forester e Agronin (2021), revisaram os dados do estudo do aducanumab no tratamento da DA e as controvérsias que sua aprovação gerou. A Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. (Biogen) submeteu à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), no dia 25 de fevereiro de 2021, o dossiê de registro referente ao aducanumabe como terapia investigacional para doença de Alzheimer. Porém, o Aducanumab ainda não foi aprovado pela agência.

Considerando que as opções de tratamento da DA vêm sofrendo um processo de expansão (ZISSIMOPOULOS et al., 2022), que envolve novas abordagens e novos potenciais fármacos, a elaboração de um painel descritivo poderia permitir, a curto prazo, elucidar as tendências atuais de desenvolvimento de novos fármacos e tratamento da DA, bem como, em longo prazo, poderia fornecer informações tanto à comunidade científica, quanto à equipe médica e pacientes, acerca potenciais custos e benefícios envolvidos em tratamentos, facilitando ações de tomada de decisão e escolha mais adequada de processos tratamento.

Além disso, tendo em vista essa expansão das opções de tratamento da DA, com o levantamento dos fármacos disponíveis e em desenvolvimento, o presente trabalho compilou informações sobre a perspectiva futura do tratamento de DA.

A presente investigação envolveu a execução de uma revisão integrativa da literatura de desenvolvimento de fármacos para o tratamento de DA a partir de bases de dados específicas. O método de revisão integrativa permitiu incluir estudos experimentais e não-experimentais, ou seja, combinar dados teóricos e práticos disponíveis na literatura para a compreensão completa do objeto de estudo (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010). Considerando a proposta do presente projeto em traçar o panorama e tendências de desenvolvimento de fármacos em DA, pautados na elaboração de painéis específicos para caracterizar o cenário de pesquisa da área, a metodologia integrativa permitiu, no limite dos parâmetros adotados, o detalhamento do estado da arte, perspectivas e tendências.

2 OBJETIVOS

Objetivo geral

O objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão integrativa relacionada ao tratamento medicamentoso e desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da doença de Alzheimer.

Objetivos específicos

Estudar e executar a revisão integrativa.

Elaborar o instrumento de coleta de dados.

3 MÉTODO

Este trabalho trata-se de uma revisão integrativa de caráter qualitativo, buscando produções científicas relacionadas à tratamento da doença de Alzheimer, medicamentos para tratamento da doença de Alzheimer, desenvolvimento de novos fármacos, sendo realizada entre os meses de 18/agosto/2022 e 27/outubro/2022.

A seguir, são apresentadas, de forma sucinta, as seis fases adotadas do processo de elaboração desta revisão integrativa com base nas informações obtidas na literatura (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010, p. 104–105).

3.1 1ª Fase: elaboração da pergunta norteadora

A definição da pergunta norteadora é a fase mais importante da revisão, pois determinou quais foram os estudos incluídos, os meios adotados para a identificação e os dados coletados de cada estudo selecionado. Deve ser elaborada de forma clara e específica, e relacionada a um raciocínio teórico, incluindo teorias e raciocínios já aprendidos pelo pesquisador (DICKSON, 1999; GALVÃO; SAWADA; TREVIZAN, 2004; SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010; STEVENS, 2001).

3.2 2ª Fase: busca ou amostragem na literatura

As buscas foram realizadas no período compreendido entre 25 de agosto de 2022 a 16 de setembro de 2022.

As palavras-chave para as buscas foram desenvolvimento AND doença de Alzheimer AND novo fármaco e *Development* AND *Alzheimer's disease* AND *new drug* (foi utilizada a combinação das palavras em inglês, além do operador booleano AND para associação entre os unitermos).

Com relação aos principais laboratórios inovadores, estes foram identificados com base no volume de vendas anual e/ou no investimento anual em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D). Outras estratégias de busca foram exploradas, incluindo patentes, registro de ensaios clínicos e busca em base de dados eletrônicas, como SciELO.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados entre o período de janeiro/2020 e setembro/2022; artigos na língua inglesa e portuguesa; artigos revisados por pares; e artigos disponíveis na íntegra de acesso gratuito. Os critérios de exclusão foram: artigos e documentos

antes do ano de janeiro/2020; artigos em outro idioma; artigos sobre a doença de Alzheimer com abordagem diferente de tratamento medicamentoso; artigos de revisão e artigos de acesso restrito.

O levantamento bibliográfico, seguirá o fluxograma da seleção de artigos científicos para a revisão integrativa, envolverá buscas em bases de dados de acervo científico e repositórios específicos da área: (i) ISI Web of Knowledge; (ii) PubMed, mantido pelo National Center for Biotechnology Information; e (iii) SciELO.

3.3 3ª Fase: coleta de dados

Os artigos selecionados foram lidos na íntegra. Para extrair os dados dos artigos selecionados, faz-se necessária a utilização de um instrumento previamente elaborado (ver APÊNDICE A) capaz de assegurar que a totalidade dos dados relevantes seja extraída, minimizar o risco de erros na transcrição, garantir precisão na checagem das informações e servir como registro.

Os dados devem incluir: parâmetros como *Impact Factor* (IF) e ano de publicação entre 2020 e 2022, fármaco, mecanismo de ação do fármaco, fármaco único ou em associação no medicamento, efeitos adversos entre outros dados.

Quanto aos fármacos em desenvolvimento foram coletados os dados: laboratório responsável/inovador, o mecanismo de ação e a etapa de desenvolvimento. Para classificar a fase clínica do desenvolvimento adotou-se a classificação mostrada no ANEXO A – Tabela 3.

3.4 4ª Fase: análise crítica dos estudos incluídos

Análoga à análise dos dados das pesquisas convencionais, esta fase demanda uma abordagem organizada para ponderar o rigor e as características de cada estudo. A experiência clínica do pesquisador contribui na apuração da validade dos métodos e dos resultados, além de auxiliar na determinação de sua utilidade na prática (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

A Prática Baseada em Evidências focaliza, em contrapartida, sistemas de classificação de evidências caracterizados de forma hierárquica, dependendo da abordagem metodológica adotada. Para auxiliar na escolha da melhor evidência possível, sugere-se uma hierarquia das evidências, segundo o delineamento da pesquisa, que é um dos itens a serem analisados nesta fase (KAMM, 1987).

No presente trabalho foi adotada a classificação mostrada na Tabela 2, proposta por Galvão (2006).

Tabela 2. Nível de evidência científica

NÍVEL	QUALIDADE DA EVIDÊNCIA
1	No nível 1, as evidências são provenientes de revisão sistemática ou metanálise de todos relevantes ensaios clínicos randomizados controlados ou oriundas de diretrizes clínicas baseadas em revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados controlados
2	Nível 2, evidências derivadas de pelo menos um ensaio clínico randomizado controlado bem delineado
3	Nível 3, evidências obtidas de ensaios clínicos bem delineados sem randomização
4	Nível 4, evidências provenientes de estudos de coorte e de caso-controle bem delineados
5	Nível 5, evidências originárias de revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos
6	Nível 6, evidências derivadas de um único estudo descritivo ou qualitativo
7	Nível 7, evidências oriundas de opinião de autoridades e/ou relatório de comitês de especialistas

Fonte: Galvão, C. M. Níveis de evidência. Acta Paulista de Enfermagem, v. 19, n. 2, p. 5, jun. 2006.

3.5 5ª Fase: discussão dos resultados

Nesta etapa, a partir da interpretação e síntese dos resultados, comparam-se os dados evidenciados na análise dos artigos ao referencial teórico. Além de identificar possíveis lacunas do conhecimento, é possível delimitar prioridades para estudos futuros. Contudo, para proteger a validade da revisão integrativa, o pesquisador deve salientar suas conclusões e inferências, bem como explicitar os vieses (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

3.6 6ª Fase: apresentação da revisão integrativa

Na apresentação da revisão pretende-se a redução, exposição e comparação, bem como na conclusão e verificação dos dados. A redução dos dados envolverá a determinação de um sistema de classificação geral para o gerenciamento da metodologia. Em princípio, os estudos devem ser divididos em subgrupos, de acordo com uma classificação estabelecida previamente, visando à facilitação da análise.

4 RESULTADOS

A execução da revisão integrativa atendeu as fases de 1 a 6, como descrito a seguir. Os resultados constam na 1ª até 4ª Fase.

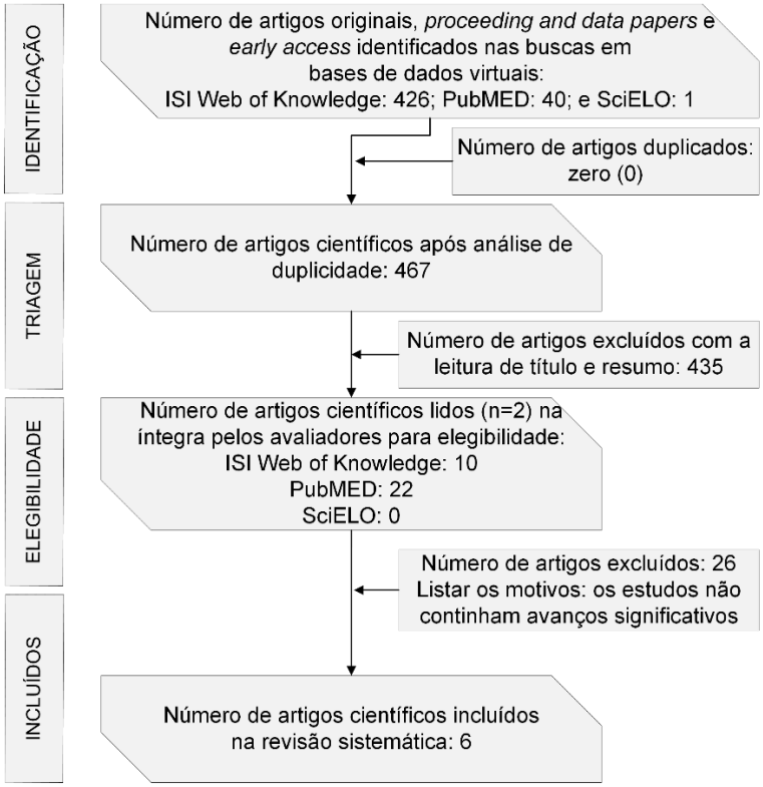
4.1 1ª Fase: pergunta norteadora

A pergunta norteadora desta revisão foi sobre quais fármacos, e respectivos mecanismos de ação, são utilizados atualmente e quais estão em desenvolvimento para o tratamento da Doença de Alzheimer.

4.2 2ª Fase: literatura amostrada

Na fase de identificação foram localizados 467 artigos científicos sem duplicações, assim todos passaram para a fase de triagem. Nesta última, o número de artigos excluídos após a leitura do título e do resumo foi de 435, sendo 32 artigos eleitos para a leitura na íntegra por pares, resultando em seis artigos incluídos nesta investigação. A síntese da seleção de artigos científicos para a revisão integrativa é exibida na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma da seleção de artigos científicos para a revisão integrativa



Fonte: Elaboração própria

4.3 3ª Fase: coleta de dados

Os dados foram coletados utilizando-se o instrumento desenvolvido por nossa equipe. O instrumento de coleta de dados para os seis artigos selecionados foi composto por cinco partes, nomeadamente, (a) identificação, (b) instituição sede do estudo, (c) tipo de publicação, (d) características metodológicas do estudo e (e) avaliação do rigor metodológico.

Todos os seis artigos tiveram como tipo de instituição a universidade. A característica metodológica de cinco artigos foi de abordagem quantitativa utilizando delineamento experimental com fármaco único e desenvolvimento em fase inicial. O rigor metodológico foi observado em todos os artigos.

4.4 4ª Fase: análise crítica dos estudos incluídos

Os 32 artigos elegidos foram lidos na integra pelos dois pesquisadores, que ao final incluíram seis artigos na pesquisa. A exclusão deu-se por não haver um status de avanço no estudo ou trabalhos inconclusivos (devido a necessidade de testes complementares ainda não realizados) ou artigos que tratavam da identificação de etapas pré-diagnóstico da DA (fase em que o paciente ainda não apresenta sintomatologia). O Quadro 1 contém a referência dos artigos selecionados e a substância candidata a fármaco.

Quadro 1 - Lista dos artigos incluídos na pesquisa e substâncias candidatas a fármaco

Substância candidata a fármaco	*Referência*
Pigmento ficobiliproteínas de cianobactérias (PC)	Castaneda, A. et al. Bridging cyanobacteria to neurodegenerative diseases: A new potential source of bioactive compounds against Alzheimer's disease. Marine Drugs, v. 19, n. 6, p. 343, 16 jun. 2021.
Híbrido de tacrina–indol	Hamulakova, S. et al. Design and synthesis of novel tacrine–indole hybrids as potential multitarget-directed ligands for the treatment of Alzheimer's disease. Future Medicinal Chemistry, v. 13, n. 9, p. 785–804, maio 2021
1,2,3-triazol-dimetilaminoacriloil-cromenona	Karimi Askarani, H. et al. Design and synthesis of multi-target directed 1,2,3-triazole-dimethylaminoacryloyl-chromenone derivatives with potential use in Alzheimer's disease. BMC chemistry, v. 14, n. 1, p. 64, dez. 2020.
Adamantanos à base de 4-aminoquinolina	Komatović, K. et al. 4-aminoquinoline-based adamantanes as potential anticholinesterase agents in symptomatic treatment of Alzheimer's disease. Pharmaceutics, v. 14, n. 6, p. 1305, 20 jun. 2022.
Lutedina	Ojo, O. A. et al. Deciphering the interactions of bioactive compounds in selected traditional medicinal plants against Alzheimer's diseases via pharmacophore modeling, auto-QSAR, and molecular docking approaches. Molecules, v. 26, n. 7, p. 1996, 1 abr. 2021.
Resveratrol	Wiciński, M. et al. Neuroprotective properties of resveratrol and its derivatives-influence on potential mechanisms leading to the development of Alzheimer's disease. International journal of molecular sciences, v. 21, n. 8, 15 abr. 2020.

Fonte: Elaboração própria

Wicinski et al. (2020) investigaram as propriedades multifuncionais do resveratrol, i.e., mecanismo de inibição da agregação de β-amiloide (Aβ), ação anti-inflamatória – que permite proteção contra disfunção endotelial cerebrovascular – e manutenção da barreira hematoencefálica (BHE). Porém, o resveratrol apresentou metabolização alta e disponibilidade baixa, características que ainda estão em estudo e podem ser administradas pela tecnologia farmacêutica.

O composto 1,2,3-triazol-dimetilaminoacrioil-cromenoma foi estudado por Karimi Askarani et al. (2020) e exibiu ação inibitória da enzima acetilcolinesterase (AChE), enzima butirilcolinesterase (BuChE) e agregação de Aβ. Semelhantemente, a molécula de luteína – um flavonoide capaz de inibição das enzimas AChE, BuChE e monoamina oxidase (MAO) – foi descrita como um fármaco promissor devido a seu triplo mecanismo de ação avaliado no estudo de Ojo et al. (2021).

Segundo Hamulakova et al. (2021), a molécula híbrida de tacrina-indol possui potente ação inibitória à mediação de agregação de Aβ, semelhante aos fármacos donepezil, rivastigmina e galantamina. Sendo a AChE a principal enzima na terapia atual. No entanto, os autores mencionam que dados recentes experimentais apontam para uma mudança de foco da AChE para a BuChE.

Castaneda et al. (CASTANEDA et al., 2021; CASTAÑEDA-OVANDO et al., 2009) publicaram uma revisão compilando trabalhos de investigação focados no potencial anti-DA das cianobactérias (pigmento ficobiliproteínas de cianobactérias (PC)), no que diz respeito à inibição da enzima β-secretase (BACE1) como enzima fundamental na geração de Aβ, a inibição da AChE leva ao aumento da disponibilidade do neurotransmissor acetilcolina na fenda sináptica e dos efeitos antioxidante e anti-inflamatório, como fenômenos associados aos mecanismos de neurodegeneração.

Komatović et al. (2022) caracterizou os adamantanos à base de 4-aminoquinolina como estruturas composição molecular de simples, capazes de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), com propriedade de inibição alta das colinesterases. Neste trabalho os autores identificaram a propriedade de proteção contra a hidrólise de acetilcolina, que ocasiona maior disponibilidade no neurotransmissor (NT) na fenda sináptica. Sendo assim, um bom candidato à novo fármaco para tratamento de DA.

5 DISCUSSÃO

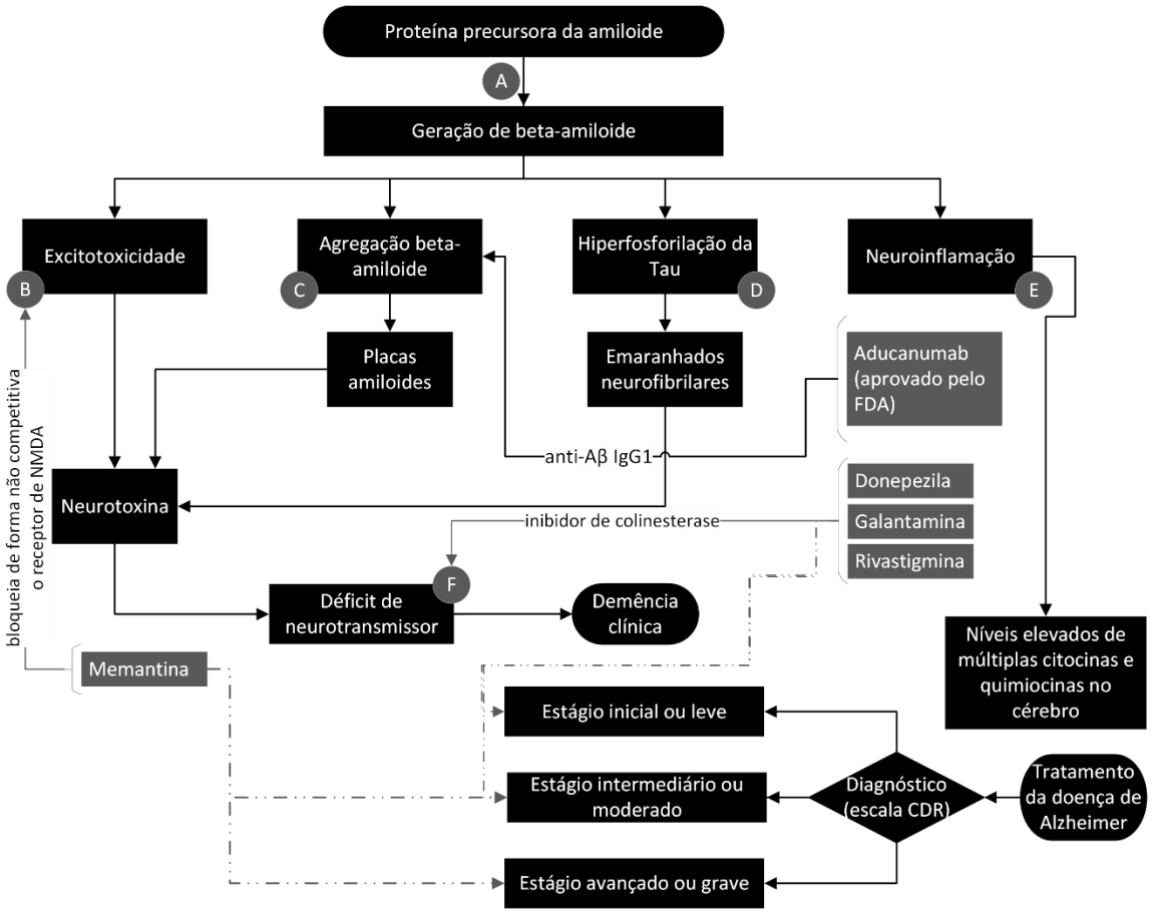
A discussão dos resultados e a apresentação da revisão integrativa constam na 5ª e 6ª Fases, respectivamente.

5.1 5ª Fase: discussão dos resultados

Ao considerarmos a hipótese da cascata amiloide da doença de Alzheimer[9], bem representada por Briggs, Kennelly e O'Neill (2016), os alvos terapêuticos déficit de neurotransmissor e excitotoxicidade são utilizados, respectivamente, pelo bloqueador não-competitivo do receptor de N-metil-D aspartato (NMDA) e pelo inibidor de colinesterase (AChE e/ou BuChE), como esquematizado nas Figuras 2 e 3.

Figura 2 - Painel descritivo da cascata amiloide da doença de Alzheimer com alvos terapêuticos, tratamentos medicamentosos e indicações segundo diagnóstico

Dados: A – inibidores da enzima secretase; B – moduladores do re



ceptor NMDA, por exemplo, memantina; C – imunoterapia, incluindo imunização e terapia anti-amiloide direta, incluindo anticorpos monoclonais; D – terapia anti-Tau; E – tratamentos anti-inflamatórios, incluindo AINEs; F – inibidores da colinesterase. Emaranhados neurofibrilares intracelulares (NFTs); proteína precursora de amiloide (APP); N-metil-D aspartato (NMDA); *Clinical Dementia Rating* (CDR). Fonte: Briggs, R.; Kennelly,

S. P.; O'Neill, D. Drug treatments in Alzheimer's disease. Clinical medicine (London, England), v. 16, n. 3, p. 247–253, jun. 2016, modificado.

Na Figura 2 é mostrado um painel descritivo onde são relacionados os alvos terapêuticos aos tratamentos medicamentosos e às indicações de tratamento segundo o diagnóstico baseado na escala CDR. Esta construção considerou a hipótese da cascata amiloide da doença de Alzheimer com base.

A memantina apresenta efeitos sobre a neurotransmissão glutamatérgica também alterada nos pacientes acometidos pela DA. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório cerebral, com atuação em regiões ligadas às funções cognitivas e de memória, i.e., córtex temporal e hipocampo. Este neurotransmissor também atua como uma excitotoxina, levando à morte neuronal quando liberado por períodos prolongados e em níveis elevados. As regiões corticais e subcorticais, as quais abrangem neurônios e receptores glutamatérgico sofrem alterações estruturais e funcionais na evolução da DA (LI et al., 1997; ROGAWSKI; WENK, 2006).

Os inibidores de colinesterases de segunda geração, nomeadamente donepezil, rivastigmin e galantamina induzem o aumento da disponibilidade de acetilcolina (ACh) (LANE; HARDY; SCHOTT, 2018). O déficit colinérgico é característico da DA, sendo que o aumento da disponibilidade sináptica de ACh, intermediado pela da inibição das suas principais enzimas catalíticas, apresenta efeito sintomático discreto sobre a cognição, algumas vezes beneficiando também certas alterações não-cognitivas da demência. Estes inibidores de colinesterases apresentam propriedades farmacológicas muito similares, com características farmacocinéticas e farmacodinâmicas que os diferenciam entre si. (BRASIL, 2017; LANE; HARDY; SCHOTT, 2018)

A inibição das colinesterases ocorre numa taxa de 30 a 60%, o que leva o aumento da disponibilidade sináptica de acetilcolina e mudança discreta no quadro do paciente. Os efeitos colaterais apresentados pelos inibidores de colinesterases referidos também são similares, geralmente com boa tolerabilidade (BRASIL, 2017).

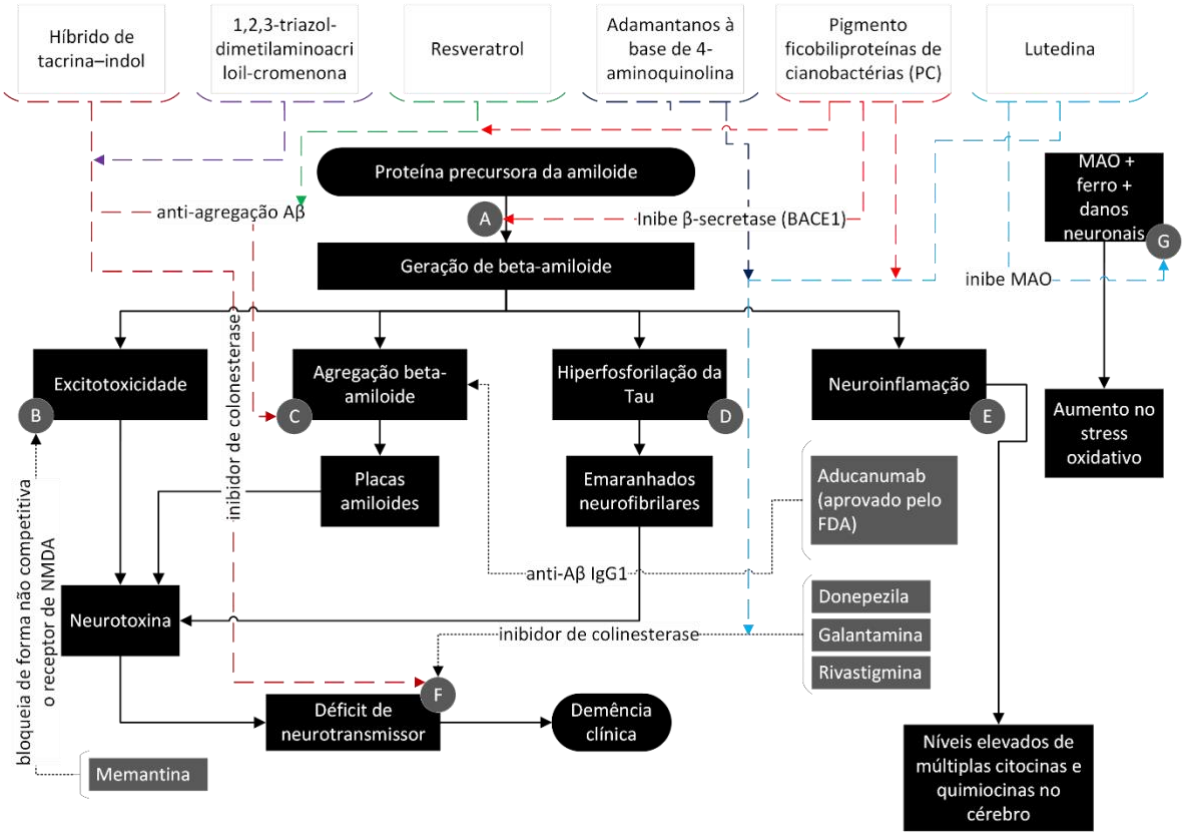
De forma semelhante à Figura 2, na Figura 3 é mostrado um painel descritivo onde são relacionados os alvos terapêuticos, agora, aos tratamentos medicamentosos atuais e alguns fármacos em desenvolvimento.

Na hipótese da cascata amiloide da doença de Alzheimer (HARDY; SELKOE, 2002), se uma substância inibe a formação de Aβ (tal como, híbrido de tacrina–indol, 1,2,3-triazol-dimetilaminoacriloil-cromenona, resveratrol e pigmento ficobiliproteínas de cianobactérias (PC)), ela evitaria a formação de placas amiloides e, consequentemente, teriam ação

neuroprotetora, mesmo quando não descrito na literatura. Assim como, se os inibidores da AChE minimizam a hidrólise da ACh na fenda sináptica, o tempo de ação da ACh aumentaria.

Os inibidores de proteases, tal como inibidores β-secretase (BACE1) – exemplificado pelo pigmento PC dos estudos compilados por Castaneda et al. (2021) – bloqueiam a ação de enzimas envolvidas na clivagem da proteína precursora de amiloide (APP), reduzindo a formação do β-amiloide e, consequentemente, os eventos subsequentes da cascata amiloide (SIEMERS et al., 2005).

Figura 3 - Painel descritivo da cascata amiloide da doença de Alzheimer com alvos terapêuticos, tratamentos medicamentosos atuais e alguns em desenvolvimento.



Dados: A – inibidores da enzima secretase; B – moduladores do receptor NMDA, por exemplo, memantina; C – imunoterapia, incluindo imunização e terapia anti-amiloide direta, incluindo anticorpos monoclonais; D – terapia anti-Tau; E – tratamentos anti-inflamatórios, incluindo AINEs; F – inibidores da colinesterase; G – inibidores da MAO; emaranhados neurofibrilares intracelulares (NFTs); proteína precursora de amiloide (APP); N-metil-D aspartato (NMDA); monoamina oxidase (MAO). Fonte: Briggs, R.; Kennelly, S. P.; O'Neill, D. Drug treatments in Alzheimer's disease. Clinical medicine (London, England), v. 16, n. 3, p. 247–253, jun. 2016, modificado.

Além da ação inibidora de colinesterases discutida anteriormente, o possível mecanismo de ação da Lutedina, como inibidor da MAO, pode permitir o aumento da concentração de neurotransmissores na fenda sináptica, o que leva a um aumento da serotonina e noradrenalina, desencadeando um efeito semelhante aos antidepressivos tricíclicos (WELLS et al., 2014).

A inibição da MAO é desejável devido à atividade aumentada da MAO com o aumento da idade e nos indivíduos com DA. Com o avanço da idade, aumentam as concentrações de ferro e de MAO no cérebro, propiciando a reação de Fenton e a formação do radical hidroxilo. Este último, por sua vez, elimina os antioxidantes celulares e reage, inconvenientemente, com lipídios, proteínas e DNA (MANDEL et al., 2005).

5.2 6ª Fase: apresentação da revisão integrativa

As Figuras 2 e 3 exibem os painéis descritivos elaborados com base na cascata amiloide da DA e subsidiam a apresentação da revisão integrativa. Nestes painéis fez-se a relação entre alvos terapêuticos, indicações de tratamento segundo diagnóstico e tratamentos medicamentosos atuais e alguns em desenvolvimento.

Os medicamentos atuais tratam os sintomas da patologia e os potenciais futuros tratamentos são baseados na modificação das vias dos mecanismos propostos para explicar a patologia subjacente da DA (BRIGGS; KENNELLY; O'NEILL, 2016), mecanismos estes que integram hipóteses etiológicas da DA, a exemplo da hipótese da cascata amiloide, (Figuras 2 e 3).

Considerando que as opções de tratamento da DA vêm sofrendo um processo de expansão (ZISSIMOPOULOS et al., 2022) que envolvem abordagens e potenciais fármacos novos, a elaboração de painéis descritivos permite reconhecer as tendências no desenvolvimento de novos fármacos e tratamento da DA, e fornece informações sintetizadas ao entendimento acerca das alternativas medicamentosas atuais e em desenvolvimento e potenciais alvos terapêuticos para novos fármacos.

6 CONCLUSÃO

O presente trabalho compilou informações sobre o panorama atual e a perspectiva futura do tratamento de DA, por meio de uma revisão integrativa da literatura, destacando as diferenças em relação aos tratamentos atuais em termos de mecanismos de ação dos fármacos, traçando um cenário apoiado na cascata amiloide da DA das tendências em pesquisa e desenvolvimento, no limite dos parâmetros adotados. Concluiu-se que os esforços para desenvolver fármacos que modulam a progressão da DA devem impactar positivamente a terapia medicamentosa num futuro próximo. No entanto, aqueles utilizados até o momento prevalecem os mesmos alvos terapêuticos. Uma contribuição secundária desta investigação foi a validação do processo de elaboração de revisão integrativa publicada por Souza, Silva e Carvalho (2010), sistematizando as informações sobre os fármacos em desenvolvimento e seus mecanismos de ação. Posto que, este modelo de investigação pode ser replicado num período retrospectivo mais extenso para aumentar o panorama sobre o tratamento medicamentoso da DA.

REFERÊNCIAS

ALZHEIMER, A. Über einen eigenartigen schweren Er Krankungsprozeb der Hirnrinde. **Neurologisches Centralblatt**, v. 23, p. 1129–1136, 1906.

ARMSTRONG, R. A. What causes Alzheimer's disease? **Folia Neuropathologica**, v. 51, n. 3, p. 169–188, 2013.

BRASIL. **Portaria Conjunta Nº 13, de 28 de novembro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer**. **D.O.U. Nº 235, Edição: 235, Seção: 1**, 2017.

BRASIL. **Alzheimer: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção**. Disponível em: <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/alzheimer>. Acesso em: 26 maio. 2020.

BRIGGS, R.; KENNELLY, S. P.; O'NEILL, D. Drug treatments in Alzheimer's disease. **Clinical medicine (London, England)**, v. 16, n. 3, p. 247–253, jun. 2016.

CASTANEDA, A. et al. Bridging cyanobacteria to neurodegenerative diseases: A new potential source of bioactive compounds against Alzheimer's disease. **Marine Drugs**, v. 19, n. 6, p. 343, 16 jun. 2021.

CASTAÑEDA-OVANDO, A. et al. Chemical studies of anthocyanins: A review. **Food Chemistry**, v. 113, n. 4, p. 859–871, 2009.

CUMMINGS, J. L.; MORSTORF, T.; ZHONG, K. Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 6, n. 4, p. 37, 2014.

DA SILVA, L. R. et al. Cost-effectiveness analysis of the treatment of mild and moderate Alzheimer's disease in Brazil. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 41, n. 3, p. 218–224, maio 2019.

DICKSON, R. Systematic reviews. Em: HAMER, S.; COLLINSON, G. (Eds.). **Achieving evidence-based practice: a handbook for practitioners**. 1. ed. London: Baillière Tindall, 1999. p. 41–60.

FISH, P. V. et al. New approaches for the treatment of Alzheimer's disease. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 29, n. 2, p. 125–133, jan. 2019.

GALVÃO, C. M. Níveis de evidência. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 19, n. 2, p. 5–5, jun. 2006.

GALVÃO, C. M.; SAWADA, N. O.; TREVIZAN, M. A. Revisão sistemática: recurso que proporciona a incorporação das evidências na prática da enfermagem. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 12, n. 3, p. 549–556, jun. 2004.

GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estudos Avançados**, v. 24, n. 70, p. 81–98, 2010.

HAMULAKOVA, S. et al. Design and synthesis of novel tacrine–indole hybrids as potential multitarget-directed ligands for the treatment of Alzheimer's disease. **Future Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 9, p. 785–804, maio 2021.

HARDY, J.; SELKOE, D. J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: Progress and problems on the road to therapeutics. **Science**, v. 297, n. 5580, p. 353–356, 19 jul. 2002.

KAMM, J. B. **An integrative approach to managing innovation**. 1. ed. Massachusetts: Lexington Books, 1987. v. 1

KARIMI ASKARANI, H. et al. Design and synthesis of multi-target directed 1,2,3-triazole-dimethylaminoacryloyl-chromenone derivatives with potential use in Alzheimer's disease. **BMC chemistry**, v. 14, n. 1, p. 64, dez. 2020.

KOMATOVIĆ, K. et al. 4-Aminoquinoline-Based Adamantanes as Potential Anticholinesterase Agents in Symptomatic Treatment of Alzheimer's Disease. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 6, p. 1305, 20 jun. 2022.
KUMAR, K. et al. Recent advances in the neurobiology and neuropharmacology of Alzheimer's disease. **Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie**, v. 98, p. 297–307, fev. 2018.
LANE, C. A.; HARDY, J.; SCHOTT, J. M. Alzheimer's disease. **European Journal of Neurology**, v. 25, n. 1, p. 59–70, jan. 2018.
LI, J. et al. Alzheimer presenilins in the nuclear membrane, interphase kinetochores, and centrosomes suggest a role in chromosome segregation. **Cell**, v. 90, n. 5, p. 917–27, 5 set. 1997.
LIVINGSTON, G. et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. **The Lancet**, v. 396, n. 10248, p. 413–446, ago. 2020.
MANDEL, S. et al. Mechanism of neuroprotective action of the anti-Parkinson drug rasagiline and its derivatives. **Brain Research Reviews**, v. 48, n. 2, p. 379–387, abr. 2005.
OBOUDIYAT, C. et al. Alzheimer's Disease. **Seminars in Neurology**, v. 33, n. 04, p. 313–329, 14 nov. 2013.
OJO, O. A. et al. Deciphering the Interactions of Bioactive Compounds in Selected Traditional Medicinal Plants against Alzheimer's Diseases via Pharmacophore Modeling, Auto-QSAR, and Molecular Docking Approaches. **Molecules**, v. 26, n. 7, p. 1996, 1 abr. 2021.
QUERFURTH, H. W.; LAFERLA, F. M. Alzheimer's Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 4, p. 329–344, 28 jan. 2010.
ROGAWSKI, M. A.; WENK, G. L. The Neuropharmacological Basis for the Use of Memantine in the Treatment of Alzheimer's Disease. **CNS Drug Reviews**, v. 9, n. 3, p. 275–308, 7 jun. 2006.
SIEMERS, E. et al. Safety, tolerability, and changes in amyloid β concentrations after administration of a γ-secretase inhibitor in volunteers. **Clinical Neuropharmacology**, v. 28, n. 3, p. 126–132, maio 2005.
SOUZA, M. T. DE; SILVA, M. D. DA; CARVALHO, R. DE. Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein (São Paulo)**, v. 8, n. 1, p. 102–106, mar. 2010.
STELZMANN, R. A.; NORMAN SCHNITZLEIN, H.; REED MURTAGH, F. An english translation of alzheimer's 1907 paper, "über eine eigenartige erkankung der hirnrinde". **Clinical Anatomy**, v. 8, n. 6, p. 429–431, 1995.
STEVENS, K. R. Systematic reviews: the heart of evidence-based practice. **AACN clinical issues**, v. 12, n. 4, p. 529–538, nov. 2001.
TAMPI, R. R.; FORESTER, B. P.; AGRONIN, M. Aducanumab: evidence from clinical trial data and controversies. **Drugs in Context**, v. 10, p. 1–9, 4 out. 2021.
WELLS, B. G. et al. **Pharmacotherapy Handbook**. 9. ed. Kindle Edition: McGraw Hill, 2014. v. 1
WHO. **The top 10 causes of death**. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Acesso em: 3 out. 2022.
WHO. **Dementia**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>. Acesso em: 3 out. 2022.
WICIŃSKI, M. et al. Neuroprotective Properties of Resveratrol and Its Derivatives-Influence on Potential Mechanisms Leading to the Development of Alzheimer's Disease. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 8, 15 abr. 2020.
ZISSIMOPOULOS, J. et al. Knowledge and Attitudes Concerning Aducanumab Among Older Americans After FDA Approval for Treatment of Alzheimer Disease. **JAMA Network Open**, v. 5, n. 2, p. e2148355, 14 fev. 2022.

ANEXO A – FASES DE DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTO

Figura 4. Etapas envolvidas no processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos

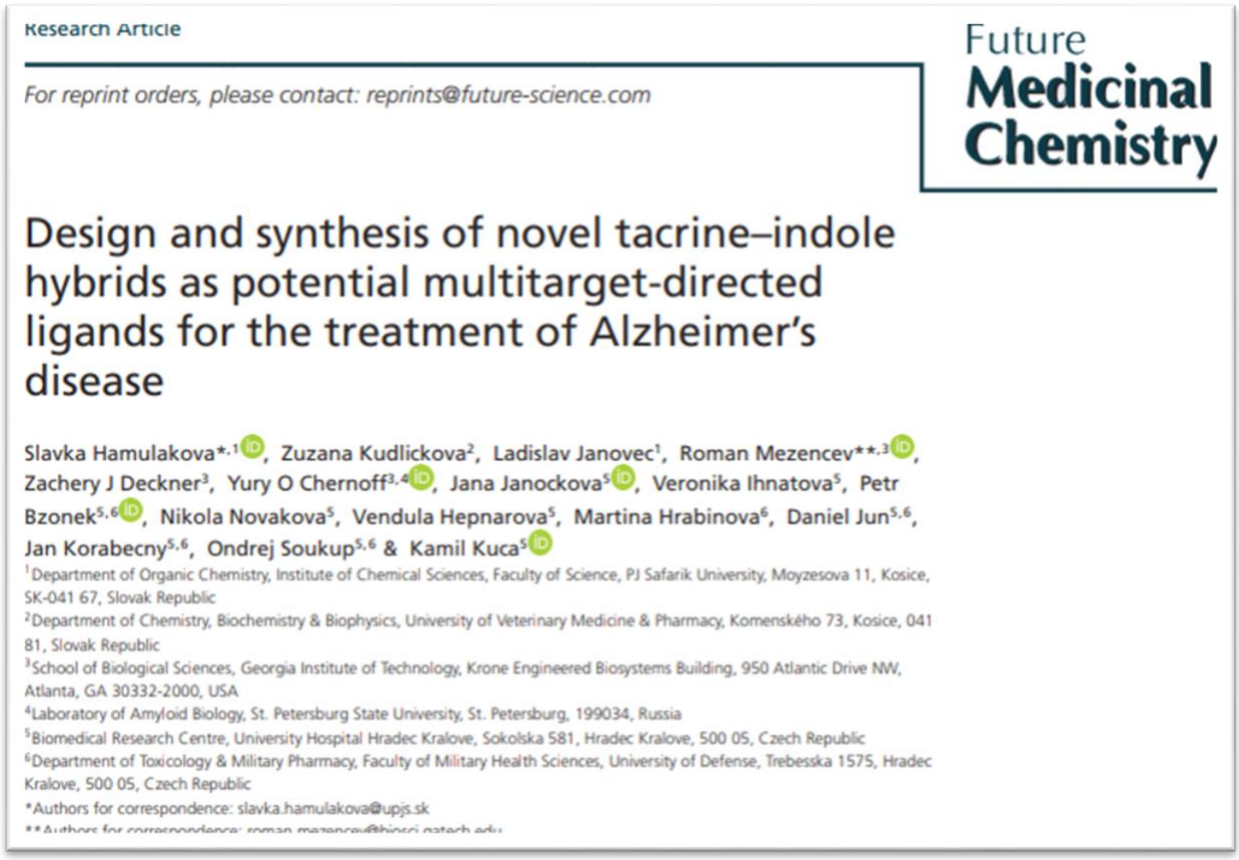
Fonte: Guido, R. V. C.; Andricopulo, A. D.; Oliva, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. Estudos Avançados, v. 24, n. 70, p. 81–98, 2010. p. 82.

Tabela 3. Fases clínica de desenvolvimento de um novo medicamento

Fase	Número de participantes de pesquisa	Tempo de duração	Objetivos
I	Pequenos grupos de participantes de pesquisa (20-100)	Vários meses	Segurança, avaliação preliminar.
II	Número limitado de participantes de pesquisa	Vários meses até 2 anos	Eficácia, definição da dose eficaz. Em paralelo, a segurança.
III	Grandes e variados grupos de participantes de pesquisa	1 a 4 anos	Segurança, eficácia comparativa, risco/benefício. Aumenta-se o número de pacientes. Tem a intenção de registrar o novo medicamento.
IV	Milhares de participantes de pesquisa	Vários anos	Farmacovigilância. Promover experiência com o produto, avaliar novas indicações para os mesmos.

Fonte: https://www.inca.gov.br/pesquisa/ensaios-clinicos/fases-desenvolvimento-um-novo-medicamento

ANEXO B – FOLHA DE ROSTO DOS ARTIGOS INCLUÍDOS NA PESQUISA



Research Article

For reprint orders, please contact: reprints@future-science.com

Future Medicinal Chemistry

Design and synthesis of novel tacrine–indole hybrids as potential multitarget-directed ligands for the treatment of Alzheimer's disease

Slavka Hamulakova*,[1], Zuzana Kudlickova[2], Ladislav Janovec[1], Roman Mezencev**,[3], Zachery J Deckner[3], Yury O Chernoff[3,4], Jana Janockova[5], Veronika Ihnatova[5], Petr Bzonek[5,6], Nikola Novakova[5], Vendula Hepnarova[5], Martina Hrabinova[6], Daniel Jun[5,6], Jan Korabecny[5,6], Ondrej Soukup[5,6] & Kamil Kuca[5]

[1]Department of Organic Chemistry, Institute of Chemical Sciences, Faculty of Science, PJ Safarik University, Moyzesova 11, Kosice, SK-041 67, Slovak Republic

[2]Department of Chemistry, Biochemistry & Biophysics, University of Veterinary Medicine & Pharmacy, Komenského 73, Kosice, 041 81, Slovak Republic

[3]School of Biological Sciences, Georgia Institute of Technology, Krone Engineered Biosystems Building, 950 Atlantic Drive NW, Atlanta, GA 30332-2000, USA

[4]Laboratory of Amyloid Biology, St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034, Russia

[5]Biomedical Research Centre, University Hospital Hradec Kralove, Sokolska 581, Hradec Kralove, 500 05, Czech Republic

[6]Department of Toxicology & Military Pharmacy, Faculty of Military Health Sciences, University of Defense, Trebesska 1575, Hradec Kralove, 500 05, Czech Republic

*Authors for correspondence: slavka.hamulakova@upjs.sk

(HAMULAKOVA et al., 2021)

https://doi.org/10.1186/s13065-020-00715-0

BMC Chemistry

RESEARCH ARTICLE Open Access

Design and synthesis of multi-target directed 1,2,3-triazole-dimethylaminoacrylo yl-chromenone derivatives with potential use in Alzheimer's disease

Hajar Karimi Askarani[1], Aida Iraji[2], Arezoo Rastegari[3], Syed Nasir Abbas Bukhari[4], Omidreza Firuzi[2], Tahmineh Akbarzadeh[1,3] and Mina Saeedi[3,5*]

(KARIMI ASKARANI et al., 2020)

International Journal of *Molecular Sciences*

MDPI

Communication

Neuroprotective Properties of Resveratrol and Its Derivatives—Influence on Potential Mechanisms Leading to the Development of Alzheimer's Disease

Michał Wiciński, Anna Domanowska, Eryk Wódkiewicz and Bartosz Malinowski *

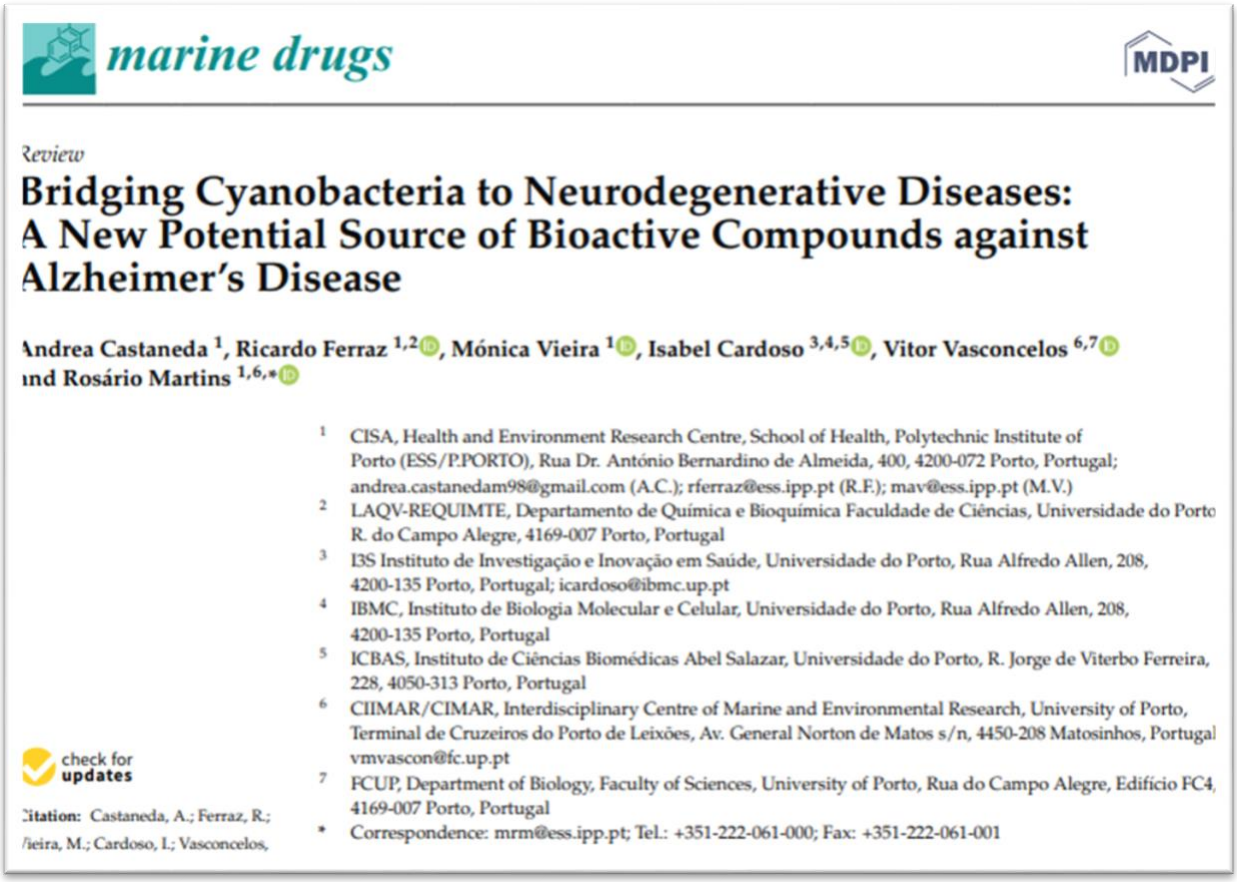
Department of Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Medicine, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University, M. Curie 9, 85-090 Bydgoszcz, Poland; wicinski4@wp.pl (M.W.); a.domanowska@o2.pl (A.D.); eryk.wodkiewicz09@gmail.com (E.W.)

* Correspondence: bartosz.malin@gmail.com

Received: 9 March 2020; Accepted: 11 April 2020; Published: 15 April 2020

check for updates

(WICIŃSKI et al., 2020)



marine drugs

MDPI

Review

Bridging Cyanobacteria to Neurodegenerative Diseases: A New Potential Source of Bioactive Compounds against Alzheimer's Disease

Andrea Castaneda [1], Ricardo Ferraz [1,2], Mónica Vieira [1], Isabel Cardoso [3,4,5], Vitor Vasconcelos [6,7] and Rosário Martins [1,6,*]

1 CISA, Health and Environment Research Centre, School of Health, Polytechnic Institute of Porto (ESS/P.PORTO), Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 400, 4200-072 Porto, Portugal; andrea.castanedam98@gmail.com (A.C.); rferraz@ess.ipp.pt (R.F.); mav@ess.ipp.pt (M.V.)

2 LAQV-REQUIMTE, Departamento de Química e Bioquímica Faculdade de Ciências, Universidade do Porto R. do Campo Alegre, 4169-007 Porto, Portugal

3 I3S Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, Rua Alfredo Allen, 208, 4200-135 Porto, Portugal; icardoso@ibmc.up.pt

4 IBMC, Instituto de Biologia Molecular e Celular, Universidade do Porto, Rua Alfredo Allen, 208, 4200-135 Porto, Portugal

5 ICBAS, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, R. Jorge de Viterbo Ferreira, 228, 4050-313 Porto, Portugal

6 CIIMAR/CIMAR, Interdisciplinary Centre of Marine and Environmental Research, University of Porto, Terminal de Cruzeiros do Porto de Leixões, Av. General Norton de Matos s/n, 4450-208 Matosinhos, Portugal vmvascon@fc.up.pt

7 FCUP, Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Porto, Rua do Campo Alegre, Edifício FC4, 4169-007 Porto, Portugal

* Correspondence: mrm@ess.ipp.pt; Tel.: +351-222-061-000; Fax: +351-222-061-001

check for updates

Citation: Castaneda, A.; Ferraz, R.; Vieira, M.; Cardoso, I.; Vasconcelos,

(CASTANEDA et al., 2021)

pharmaceutics

MDPI

Article

4-Aminoquinoline-Based Adamantanes as Potential Anticholinesterase Agents in Symptomatic Treatment of Alzheimer's Disease

Katarina Komatović [1], Ana Matošević [2], Nataša Terzić-Jovanović [3], Suzana Žunec [2], Sandra Šegan [3], Mario Zlatović [1], Nikola Maraković [2], Anita Bosak [2,*] and Dejan M. Opsenica [3,4,*]

[1] Faculty of Chemistry, University of Belgrade, Studentski trg 16, 11000 Belgrade, Serbia; katarinabogojevic@chem.bg.ac.rs (K.K.); mario@chem.bg.ac.rs (M.Z.)
[2] Institute for Medical Research and Occupational Health, Ksaverska cesta 2, HR-10 000 Zagreb, Croatia; amatosevic@imi.hr (A.M.); suzana@imi.hr (S.Ž.); nmarakovic@imi.hr (N.M.)
[3] Institute of Chemistry, Technology and Metallurgy, National Institute of the Republic of Serbia, University of Belgrade, Njegoševa 12, 11000 Belgrade, Serbia; nterzic@chem.bg.ac.rs (N.T.-J.); sgaica@chem.bg.ac.rs (S.Š.)
[4] Centre of Excellence in Environmental Chemistry and Engineering, ICTM, 11000 Belgrade, Serbia
* Correspondence: abosak@imi.hr (A.B.); dopsen@chem.bg.ac.rs (D.M.O.)

(KOMATOVIĆ et al., 2022)

molecules

MDPI

Article

Deciphering the Interactions of Bioactive Compounds in Selected Traditional Medicinal Plants against Alzheimer's Diseases via Pharmacophore Modeling, Auto-QSAR, and Molecular Docking Approaches

Oluwafemi Adeleke Ojo [1,*], Adebola Busola Ojo [2], Charles Okolie [3], Mary-Ann Chinyere Nwakama [1], Matthew Iyobhebhe [1], Ikponmwosa Owen Evbuomwan [3], Charles Obiora Nwonuma [1], Rotdelmwa Filibus Maimako [1], Abayomi Emmanuel Adegboyega [4], Odunayo Anthonia Taiwo [5], Khalaf F. Alsharif [6] and Gaber El-Saber Batiha [7]

[1] Medicinal Biochemistry and Biochemical Toxicology Group, Department of Biochemistry, Landmark University, Omu-Aran PMB 1001, Nigeria; adamaryann62@gmail.com (M.-A.C.N.); iyobhebhematthew@gmail.com (M.I.); nwonuma.charles@lmu.edu.ng (C.O.N.); maimako.rotdelmwa@lmu.edu.ng (R.F.M.)
[2] Department of Biochemistry, Faculty of Sciences, Ekiti State University, Ado-Ekiti PMB 5363, Nigeria; adebolaojo04@gmail.com
[3] Department of Microbiology, Landmark University, Omu-Aran PMB 1001, Nigeria; charles.okolie@lmu.edu.ng (C.O.); evbuomwan.ikponmwosa@lmu.edu.ng (I.O.E.)
[4] Department of Biochemistry, Faculty of Basic Medical Science, University of Jos, Jos PMB 2084, Nigeria; abayomiadegboyega5@gmail.com
[5] Department of Biochemistry, Chrisland University, Abeokuta PMB 2131, Nigeria; odunayotaiwo25@gmail.com
[6] Department of Clinical Laboratory Sciences, College of Applied Medical Sciences, Taif University, P.O. Box 11099, Taif 21944, Saudi Arabia; alsharif@tu.edu.sa
[7] Department of Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Veterinary Medicine, Damanhour University, Damanhour, AlBeheira 22511, Egypt; gaberbatiha@gmail.com
* Correspondence: ojo.adeleke@lmu.edu.ng; Tel.: +234-703-782-4647

check for updates

Citation: Ojo, .A.; Ojo, A.B.; Okolie, C.; Nwakama, M.-A.C.; Iyobhebhe, M.; Evbuomwan, I.O.; Nwonuma, C.O.; Maimako, R.F.; Adegboyega, A.E.; Taiwo, O.A.; et al. Deciphering the Interactions of Bioactive Compounds in Selected Traditional Medicinal Plants against Alzheimer's Diseases via Pharmacophore Modeling, Auto-QSAR, and Molecular Docking

(OJO et al., 2021)

APÊNDICE A – INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS

A. Identificação	
Título do artigo	Design and synthesis of novel tacrine–indole hybrids as potential multitarget-directed ligands for the treatment of Alzheimer's disease
Referência e fator de impacto do periódico	HAMULAKOVA, S. et al. Future Medicinal Chemistry, v. 13, n. 9, p. 785–804, maio 2021. FI = 4,767
Referência	HAMULAKOVA, S. et al. Design and synthesis of novel tacrine–indole hybrids as potential multitarget-directed ligands for the treatment of Alzheimer's disease. **Future Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 9, p. 785–804, maio 2021.
País	República Eslovaca, EUA, Rússia e República Checa
Idioma	Inglês
Ano de publicação	2021
B. Instituição sede do estudo	
(x) Universidade	
( ) Centro de pesquisa	
( ) Instituição única	
(x) Pesquisa multicêntrica	
( ) Outra instituição/indústria	
( ) Não identifica o local	
C. Tipo de publicação	
Publicação de farmácia	Future Medicinal Chemistry
Publicação de tecnologia	
Publicação de outra área da saúde. Qual?	
D. Características metodológicas do estudo	
1. Tipo de publicação	Pesquisa: (x) Abordagem quantitativa (x) Delineamento experimental ( ) Delineamento quase-experimental ( ) Delineamento não-experimental ( ) Abordagem qualitativa
2. Objetivo ou questão de investigação	Síntese e avaliação biológica de heterodímeros de tacrina-indol.
3. Insumo farmacêutico ativo	(x) IFA único ( ) Em associação
4. Mecanismo de ação	Heterodímeros de tacrina-indol foram projetados para inibir colinesterases e formação de β-amilóide, e para atravessar a barreira hematoencefálica. Os novos inibidores da acetilcolinesterase mais potentes foram os compostos 3c e 4d (IC50 = 25 e 39 nM, respectivamente). O composto 3c apresentou seletividade consideravelmente mais alta para acetilcolinesterase em relação à butirilcolinesterase de plasma humano em comparação com o composto 4d (índice de seletividade: IC50 [butirilcolinesterase]/IC50 [acetilcolinesterase] = 3 e 0,6, respectivamente). Além disso, o composto 3c inibiu a nucleação amiloide dependente de β-amilóide no ensaio de nucleação de prion à base de levedura e não apresentou interações desestabilizadoras de dsDNA com DNA. Os compostos 3c e 4d apresentaram alta probabilidade de cruzar a barreira hematoencefálica. Os resultados suportam o potencial de 3c para o desenvolvimento futuro como um agente terapêutico de dupla ação na prevenção e/ou tratamento da doença de Alzheimer.
5. Fase de desenvolvimento (consultar Figura 4 e Tabela 3)	(x) Fase pré-clínica de desenvolvimento ( ) Fase clínica de desenvolvimento: ( ) Fase I ( ) Fase II ( ) Fase III ( ) Fase IV

6. Efeitos adversos	Não foi estudado
7. Análise	7.1 Tratamento estatístico 7.2 Nível de significância
8. Implicações	8.1 As conclusões são justificadas com base nos resultados? 8.2 Quais são as recomendações dos autores?
9. Nível de evidência	6
E. Avaliação do rigor metodológico	
Clareza na identificação da trajetória metodológica no texto (método empregado e resultados)	Sim
Identificação de limitações ou vieses	Sim

A. Identificação	
Título do artigo	Design and synthesis of multi-target directed 1,2,3-triazole-dimethylaminoacryloyl-chromenone derivatives with potential use in Alzheimer's disease
Referência (fator de impacto do periódico)	ASKARANI, Hajar Karimi et al. BMC Chemistry. p. 1-13. 27 out. 2020. FI = 3,92
Referência	ASKARANI, Hajar Karimi et al. Design and synthesis of multi-target directed 1,2,3-triazole-dimethylaminoacrylo yl-chromenone derivatives with potential use in Alzheimer's disease. Bmc Chemistry. Tehran, Iran, p. 1-13. 27 out. 2020.
País	Arabia Saudita e Irã
Idioma	Inglês
Ano de publicação	2020
B. Instituição sede do estudo	
(x) Universidade	
( ) Centro de pesquisa	
( ) Instituição única	
( ) Pesquisa multicêntrica	
( ) Outra instituição/indústria	
( ) Não identifica o local	
C. Tipo de publicação	
Publicação de farmácia	BMC Chemestry
Publicação de tecnologia	
Publicação de outra área da saúde. Qual?	
D. Características metodológicas do estudo	
1. Tipo de publicação	Pesquisa: (x) Abordagem quantitativa (x) Delineamento experimental ( ) Delineamento quase-experimental ( ) Delineamento não-experimental ( ) Abordagem qualitativa
2. Objetivo ou questão de investigação	
3. Insumo farmacêutico ativo	(x) IFA único ( ) Em associação
4. Mecanismo de ação	
5. Fase de desenvolvimento (consultar Figura 4 e Tabela 3)	(x) Fase pré-clínica de desenvolvimento ( ) Fase clínica de desenvolvimento: ( ) Fase I ( ) Fase II ( ) Fase III ( ) Fase IV

6. Efeitos adversos	Não foi estudado
7. Análise	7.1 Tratamento estatístico 7.2 Nível de significância
8. Implicações	8.1 As conclusões são justificadas com base nos resultados? 8.2 Quais são as recomendações dos autores?
9. Nível de evidência	
E. Avaliação do rigor metodológico	
Clareza na identificação da trajetória metodológica no texto (método empregado e resultados)	Sim
Identificação de limitações ou vieses	

A. Identificação	
Título do artigo	Deciphering the Interactions of Bioactive Compounds in Selected Traditional Medicinal Plants against Alzheimer's Diseases via Pharmacophore Modeling, Auto-QSAR, and Molecular Docking Approaches
Referencia e fator de impacto do periódico	OJO, Oluwafemi Adeleke et al. Molecules. Omu-Aran Pmb 1001, Nigeria, p. 01-25. 01 abr. 2021. FI = 4,14
Referência	OJO, Oluwafemi Adeleke et al. Deciphering the Interactions of Bioactive Compounds in Selected Traditional Medicinal Plants against Alzheimer's Diseases via Pharmacophore Modeling, Auto-QSAR, and Molecular Docking Approaches. Molecules. Omu-Aran Pmb 1001, Nigeria, p. 01-25. 01 abr. 2021.
País	Arabia Saudita, Edito e Nigeria
Idioma	Inglês
Ano de publicação	2021
B. Instituição sede do estudo	
(x) Universidade	
( ) Centro de pesquisa	
( ) Instituição única	
( ) Pesquisa multicêntrica	
( ) Outra instituição/indústria	
( ) Não identifica o local	
C. Tipo de publicação	
Publicação de farmácia	Molecules - MDPI
Publicação de tecnologia	
Publicação de outra área da saúde. Qual?	
D. Características metodológicas do estudo	
1. Tipo de publicação	Pesquisa: (x) Abordagem quantitativa (x) Delineamento experimental ( ) Delineamento quase-experimental ( ) Delineamento não-experimental ( ) Abordagem qualitativa
2. Objetivo ou questão de investigação	
3. Insumo farmacêutico ativo	(x) IFA único ( ) Em associação
4. Mecanismo de ação	
5. Fase de desenvolvimento (consultar Figura 4 e Tabela 3)	(x) Fase pré-clínica de desenvolvimento ( ) Fase clínica de desenvolvimento: ( ) Fase I ( ) Fase II ( ) Fase III ( ) Fase IV
6. Efeitos adversos	Não foi estudado

7. Análise	7.1 Tratamento estatístico 7.2 Nível de significância
8. Implicações	8.1 As conclusões são justificadas com base nos resultados? 8.2 Quais são as recomendações dos autores?
9. Nível de evidência	
E. Avaliação do rigor metodológico	
Clareza na identificação da trajetória metodológica no texto (método empregado e resultados)	Sim
Identificação de limitações ou vieses	

A. Identificação	
Título do artigo	Neuroprotective Properties of Resveratrol and Its Derivatives—Influence on Potential Mechanisms Leading to the Development of Alzheimer's Disease
Referência e fator de impacto do periódico	WICINSKI, Michał et al. Int. J. Molecular Sciences. Bydgoszcz, Poland, p. 01-17. 15 abr. 2020. FI = 5,92
Referência	WICINSKI, Michał et al. Neuroprotective Properties of Resveratrol and Its Derivatives—Influence on Potential Mechanisms Leading to the Development of Alzheimer's Disease. Int. J. Molecular Sciences. Bydgoszcz, Poland, p. 01-17. 15 abr. 2020.
País	Polonia
Idioma	Inglês
Ano de publicação	2020
B. Instituição sede do estudo	
(x) Universidade	
( ) Centro de pesquisa	
( ) Instituição única	
( ) Pesquisa multicêntrica	
( ) Outra instituição/indústria	
( ) Não identifica o local	
C. Tipo de publicação	
Publicação de farmácia	International Journal of Molecular Sciences
Publicação de tecnologia	
Publicação de outra área da saúde. Qual?	
D. Características metodológicas do estudo	
1. Tipo de publicação	Pesquisa: (x) Abordagem quantitativa (x) Delineamento experimental ( ) Delineamento quase-experimental ( ) Delineamento não-experimental ( ) Abordagem qualitativa
2. Objetivo ou questão de investigação	
3. Insumo farmacêutico ativo	(x) IFA único ( ) Em associação
4. Mecanismo de ação	
5. Fase de desenvolvimento (consultar Figura 4 e Tabela 3)	(x) Fase pré-clínica de desenvolvimento ( ) Fase clínica de desenvolvimento: ( ) Fase I ( ) Fase II ( ) Fase III ( ) Fase IV
6. Efeitos adversos	Não foi estudado
7. Análise	7.1 Tratamento estatístico 7.2 Nível de significância
8. Implicações	8.1 As conclusões são justificadas com base nos resultados?

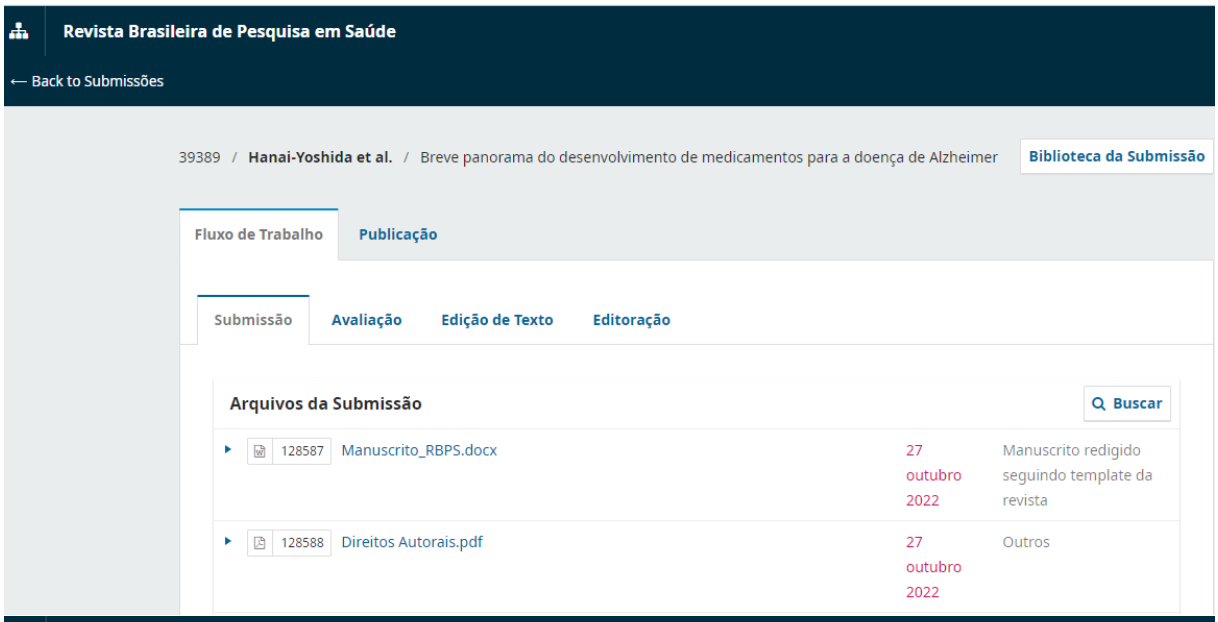
	8.2 Quais são as recomendações dos autores?
9. Nível de evidência	
E. Avaliação do rigor metodológico	
Clareza na identificação da trajetória metodológica no texto (método empregado e resultados)	Sim
Identificação de limitações ou vieses	

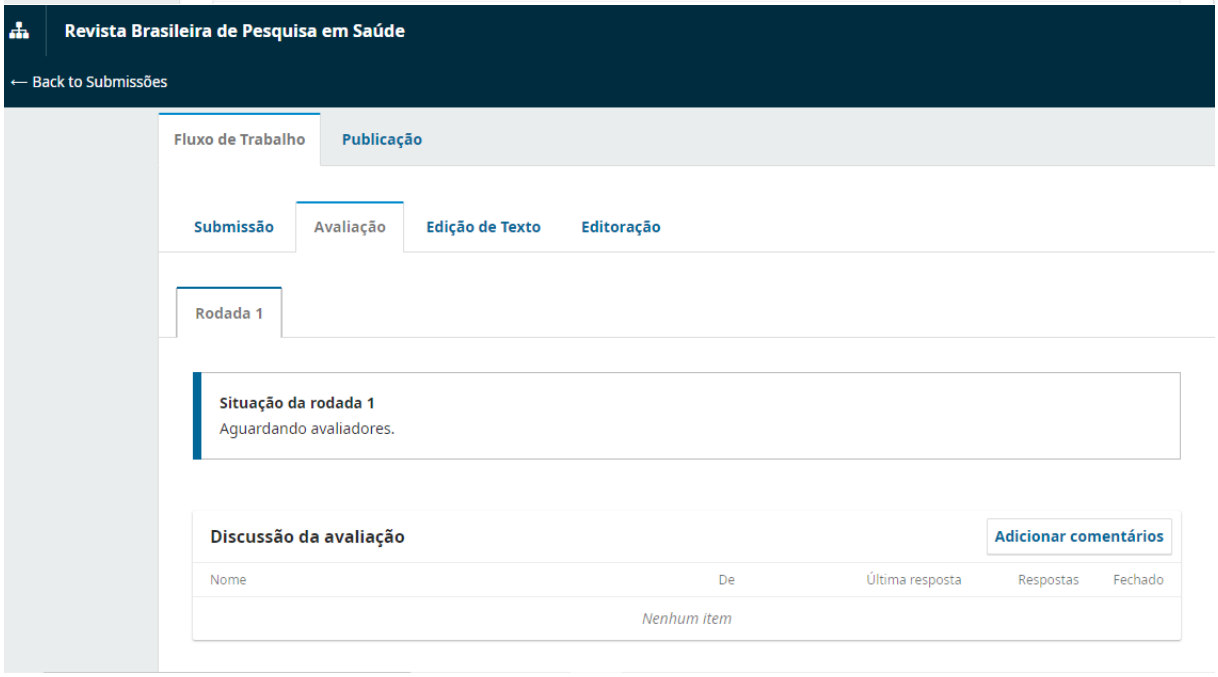
A. Identificação	
Título do artigo	4-Aminoquinoline-Based Adamantanes as Potential Anticholinesterase Agents in Symptomatic Treatment of Alzheimer's Disease
Referências e fator de impacto do periódico	KOMATOVIC, Katarina et al. Pharmaceutics. Studentski Trg 16, 11000 Belgrade, Serbia, p. 01-19. 20 jun. 2022. FI = 6,29
Referências	KOMATOVIC, Katarina et al. 4-Aminoquinoline-Based Adamantanes as Potential Anticholinesterase Agents in Symptomatic Treatment of Alzheimer's Disease. Pharmaceutics. Studentski Trg 16, 11000 Belgrade, Serbia, p. 01-19. 20 jun. 2022.
País	Croácia e Sérvia
Idioma	Inglês
Ano de publicação	2022
B. Instituição sede do estudo	
(x) Universidade	
( ) Centro de pesquisa	
( ) Instituição única	
( ) Pesquisa multicêntrica	
( ) Outra instituição/indústria	
( ) Não identifica o local	
C. Tipo de publicação	
Publicação de farmácia	Pharmaceutics - MDPI
Publicação de tecnologia	
Publicação de outra área da saúde. Qual?	
D. Características metodológicas do estudo	
1. Tipo de publicação	Pesquisa: (x) Abordagem quantitativa (x) Delineamento experimental ( ) Delineamento quase-experimental ( ) Delineamento não-experimental ( ) Abordagem qualitativa
2. Objetivo ou questão de investigação	
3. Insumo farmacêutico ativo	(x) IFA único ( ) Em associação
4. Mecanismo de ação	
5. Fase de desenvolvimento (consultar Figura 4 e Tabela 3)	(x) Fase pré-clínica de desenvolvimento ( ) Fase clínica de desenvolvimento: ( ) Fase I ( ) Fase II ( ) Fase III ( ) Fase IV
6. Efeitos adversos	Não foi estudado
7. Análise	7.1 Tratamento estatístico 7.2 Nível de significância
8. Implicações	8.1 As conclusões são justificadas com base nos resultados? 8.2 Quais são as recomendações dos autores?
9. Nível de evidência	
E. Avaliação do rigor metodológico	

Clareza na identificação da trajetória metodológica no texto (método empregado e resultados)	Sim
Identificação de limitações ou vieses	

A. Identificação	
Título do artigo	Bridging Cyanobacteria to Neurodegenerative Diseases: A New Potential Source of Bioactive Compounds against Alzheimer's Diseas
Referência e fator de impacto do periódico	CASTANEDA, Andrea et al. Marine Drugs. Porto, Portugal, p. 01-21. 16 jun. 2021. FI = 6,08
Referência	CASTANEDA, Andrea et al. Bridging Cyanobacteria to Neurodegenerative Diseases: A New Potential Source of Bioactive Compounds against Alzheimer's Disease. Marine Drugs. Porto, Portugal, p. 01-21. 16 jun. 2021.
País	Portugal
Idioma	Inglês
Ano de publicação	2021
B. Instituição sede do estudo	
(x) Universidade	
( ) Centro de pesquisa	
( ) Instituição única	
( ) Pesquisa multicêntrica	
( ) Outra instituição/indústria	
( ) Não identifica o local	
C. Tipo de publicação	
Publicação de farmácia	Marine Drugs - MDPI
Publicação de tecnologia	
Publicação de outra área da saúde. Qual?	
D. Características metodológicas do estudo	
1. Tipo de publicação	Pesquisa: Artigo de revisão ( ) Abordagem quantitativa ( ) Delineamento experimental ( ) Delineamento quase-experimental ( ) Delineamento não-experimental ( ) Abordagem qualitativa
2. Objetivo ou questão de investigação	
3. Insumo farmacêutico ativo	(x) IFA único ( ) Em associação
4. Mecanismo de ação	
5. Fase de desenvolvimento (consultar Figura 4 e Tabela 3)	( ) Fase pré-clínica de desenvolvimento ( ) Fase clínica de desenvolvimento: ( ) Fase I ( ) Fase II ( ) Fase III ( ) Fase IV
6. Efeitos adversos	Não foram estudados
7. Análise	7.1 Tratamento estatístico 7.2 Nível de significância
8. Implicações	8.1 As conclusões são justificadas com base nos resultados? 8.2 Quais são as recomendações dos autores?
9. Nível de evidência	
E. Avaliação do rigor metodológico	
Clareza na identificação da trajetória metodológica no texto (método empregado e resultados)	Sim
Identificação de limitações ou vieses	

APÊNDICE B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DE ARTIGO À REVISTA BRASILEIRA DE PESQUISA EM SAÚDE





APÊNDICE C – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DE RESUMO AO 25º ENCONTRO DE PESQUISADORES DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA – EPIC

UNISO
Universidade de Sorocaba

COMPROVANTE DE SUBMISSÃO

O trabalho científico abaixo foi submetido com **SUCESSO** ao evento 25° Encontro de Pesquisadores e de Iniciação Científica - EPIC:

- **Título:** Um cenário do desenvolvimento de medicamentos para a doença de Alzheimer
- **Data de Submissão:** 07/11/2022
- **Modalidade:** Resumo
- **Área Temática:** Ciências da Saúde
- **Autores:** Douglas Kaneko Silva de Oliveira,Karolina de Macedo Silva,Valquíria Miwa Hanai-Yoshida

Cordialmente,
Comissão Científica
Profa. Dra. Angela Faustino Jozala

ic@uniso.br