UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CENTRO-OESTE, UNICENTRO - PR
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PROPRIEDADE INTELECTUAL E TRANSFERÊNCIA DE TECNOLOGIA PARA A INOVAÇÃO - PROFNIT
LARISSA NAIANA RAUBER

RELATÓRIO TÉCNICO: PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA RELACIONADA À DIETOTERAPIA NA DOENÇA DE ALZHEIMER.

GUARAPUAVA-PR
2022

LARISSA NAIANA RAUBER

RELATÓRIO TÉCNICO: PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA RELACIONADA À DIETOTERAPIA NA DOENÇA DE ALZHEIMER.

Relatório Técnico apresentado à Universidade Estadual do Centro-Oeste, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para a Inovação - PROFNIT, área de concentração em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia, para a obtenção do título de Mestre.

Prof(a). Dra. Juliana Sartori Bonini

Orientadora

GUARAPUAVA-PR

2022

LARISSA NAIANA RAUBER

RELATÓRIO TÉCNICO: PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA RELACIONADA À DIETOTERAPIA NA DOENÇA DE ALZHEIMER

Relatório Técnico apresentada à Universidade Estadual do Centro-Oeste, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para a Inovação - PROFNIT, área de concentração em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia, para a obtenção do título de Mestre.

Aprovada em de de

Prof(a). Dr(a). Angelica Rocha de Freitas Melhem

Prof(a). Dr. Daniel de Paula

Prof(a). Dra. Juliana Sartori Bonini
Orientador(a)

GUARAPUAVA-PR
2022

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS..... v
LISTA DE TABELAS E QUADROS..... vi
LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS..... vii
RESUMO.....viii
ABSTRACT.....ix
1. **INTRODUÇÃO**..... 10
2. **OBJETIVOS**..... 11
3. **REVISÃO DE LITERATURA**..... 12
3.1 Doença de Alzheimer.....12
3.2 Nutrição e Alzheimer 14
3.3 Prospecção Tecnológica.....16
3.4 Associação de Estudos, Pesquisas e Auxílio às Pessoas de Alzheimer.....18
4. **METODOLOGIA**.....20
5. **RESULTADOS E DISCUSSÃO**.....22
5.1 Prospecção tecnológica.....22
5.2 Análise documental de patentes.....31
5.3 Análise documental de patentes protegidas em Brasil.....37
6. **CONCLUSÃO**.....39
7. **REFERÊNCIAS**.....40
APÊNDICE 1. Artigo científico submetido.....46
ANEXO 1. Comprovante de submissão de artigo científico.....60

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Logomarca AEPAPA.....16
Figura 2 - Instalações de AEPAPA. 16
Figura 3 – Instalações de fisioterapia de AEPAPA..... 17
Figura 4 - Famílias de patentes por ano publicação. 20
Figura 5 – Documentos por ano de publicação.. 21
Figura 6 – Estado legal de famílias de patentes.. 22
Figura 7 - Famílias de patentes por país de publicação..... 23
Figura 8 - Documentos por país ou território. 23
Figura 9 - Principais instituições e/ou empresas produtoras de tecnologias.. 24
Figura 10 - Documentos por afiliação.. 25
Figura 11 - Domínio Tecnológico... 26
Figura 12 - Subclasses da Classificação Internacional de Patentes..... 27
Figura 13 - Documentos por sub área... 29
Figura 14 - Fluxograma do processo de seleção das patentes.. 30

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1. Fatores de risco modificáveis da doença de Alzheimer 12

Quadro 1. Termos de pesquisa 20

Tabela 2. Principais códigos CIP e suas respectivas descrições 28

Quadro 2. Possíveis produtos para uso em AEPAPA 32

Quadro 3. Patentes com proteção em Brasil 36

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

AD	Doença de Alzheimer
AEPAPA	Associação de Estudos, Pesquisas e Auxílio às Pessoas de Alzheimer
CIP	Classificação Internacional de Patentes
DASH	Abordagens dietéticas para parar a hipertensão
EAPO	*Eurasian Patent Organization*
EPO	*European Patent Office*
INSERM	*Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale*
INPI	Instituto Nacional de Propriedade Intelectual
IPC	*International Patent Classification*
MIND	Intervenção DASH Mediterrânica para Atraso Neurodegenerativo
OAPI	*Organisation Africaine de la Propriété Intellectuelle*
TDAH	Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade
WIPO	*World Intellectual Property Organization*

RESUMO

RAUBER, Larissa Naiana. **Relatório técnico: prospecção tecnológica relacionada à dietoterapia na doença de Alzheimer.** 2022. Dissertação (Mestrado em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para a Inovação - PROFNIT) – Universidade Estadual do Centro Oeste, UNICENTRO. Guarapuava -PR. 2022.

Estima-se que há aproximadamente 50 milhões de casos de demência em todo o mundo, sendo a doença de Alzheimer (DA) a principal causa e que o número de casos triplicará até 2050. A pesquisa e inovação científica veem produzindo tecnologias de prevenção, controle e tratamento da doença de Alzheimer visto que a cura ainda não está disponível. Nisto, vários nutrientes, isolados ou não, em forma suplementos dietéticos, estão sendo estudados em todo mundo e demonstram potencial para melhorar a função cognitiva na DA. O seguinte trabalho tem o objetivo de realizar uma prospecção tecnológica da dietoterapia empregada na doença de Alzheimer com a finalidade de identificar possíveis produtos para utilização em Associação de Estudos, Pesquisas e Auxílio às Pessoas de Alzheimer (AEPAPA). Na primeira etapa do estudo, realizou-se o levantamento do estado da arte de trabalhos e patentes dos últimos 10 anos com os termos: “alzheimer”, “diet” e “nutrit”. Para o levantamento de publicações científicas foi utilizada a base *Scopus* e para o levantamento patentário foi utilizado o sistema *Orbit Intelligence.* A segunda etapa do trabalho consistiu em uma análise documental de patentes com estratégia de busca para os últimos cinco anos. A pesquisa na base de dados *Orbit* por meio das palavras-chave resultou em 94 resultados para famílias e da pesquisa na base *Scopus* resultou em 2.277 artigos científicos. Observou-se maior publicação de artigos científicos comparado ao depósito de patentes ao longo dos anos e predominância de publicações e invenções dos Estados Unidos da América e China. Realizando uma análise documental das 68 patentes depositadas, 19,1% das composições continham ácido docosahexaenóico (DHA), 13,2% continham ácido eicosapentaenoico (EPA), zinco e/ou vitamina C. O presente relatório técnico será disponibilizado à AEPAPA a fim de auxiliar novos estudos e apoiar a implantação de novas técnicas de acompanhamento aos pacientes acometidos com a doença no instituto.

Palavras-Chave: Patentes; Suplementos Nutricionais; Suplementação Dietética.

ABSTRACT

RAUBER, Larissa Naiana. **Relatório técnico: prospecção tecnológica relacionada à dietoterapia na doença de Alzheimer.** 2020. Dissertação (Mestrado em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para a Inovação - PROFNIT) – Universidade Estadual do Centro Oeste, UNICENTRO. Guarapuava -PR. 2020.

It is estimated that there are approximately 50 million cases of dementia worldwide, with Alzheimer's disease (AD) being the main cause and that the number of cases will triple by 2050. Research and scientific innovation have been producing technologies for the prevention, control and treatment of Alzheimer's disease. Alzheimer's as a cure is not yet available. In this regard, several nutrients, isolated or not, in the form of dietary supplements, are being studied worldwide and demonstrate potential to improve cognitive function in AD. The following work aims to carry out a technological prospection of diet therapy used in Alzheimer's disease in order to identify possible products for use in the Association for Studies, Research and Assistance to People with Alzheimer's (AEPAPA). In the first stage of the study, a survey of the state of the art of works and patents of the last 10 years was carried out with the terms: “alzheimer”, “diet” and “nutrit”. For the survey of scientific publications, the Scopus database was used and for the patent survey, the Orbit Intelligence system was used. The second stage of the work consisted of a documentary analysis of patents with a search strategy for the last five years. The search in the Orbit database using keywords resulted in 94 results for families and the search in the Scopus database resulted in 2,277 scientific articles. There was a greater publication of scientific articles compared to the filing of patents over the years and a predominance of publications and inventions from the United States of America and China. Performing a documentary analysis of the 68 filed patents, 19.1% of the compositions contained docosahexaenoic acid (DHA), 13.2% contained eicosapentaenoic acid (EPA), zinc and/or vitamin C. This technical report will be made available to the AEPAPA for to help new studies and support the implementation of new monitoring techniques for patients affected by the disease at the institute.

Key Words: Dietary Supplements; Food Supplements; Patent.

1. INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é um transtorno neurodegenerativo que se manifesta como um declínio progressivo das funções cognitivas. Estima-se que há aproximadamente 50 milhões de casos de demência em todo o mundo, sendo a DA a principal causa. Ainda, prevê-se que o número de casos desta doença triplicará até 2050 com o envelhecimento crescente da população o que caracteriza um importante agravo de saúde pública mundial (BOLÓS; PEREA; AVILA, 2017; ADELINA, 2019).

A pesquisa e inovação científica veem produzindo tecnologias de prevenção, controle e tratamento da doença de Alzheimer visto que a cura ainda não está disponível. Evidências suficientemente fortes evidenciam que uma dieta saudável está associada a um risco reduzido de declínio cognitivo, sendo assim a nutrição um fator de risco potencialmente modificável na Doença de Alzheimer. Além disso, a dietoterapia é essencial para a manutenção e recuperação do estado nutricional do paciente e controle da progressão da doença (ADELINA, 2019).

Vários nutrientes, isolados ou não, em forma suplementos dietéticos, vêm sendo estudados em todo mundo e demonstram potencial para melhorar a função cognitiva na DA, principalmente em seus estágios iniciais. Assim, a ciência estimula a criação do conhecimento e o processo de inovação na buscando terapias alternativas na DA (MOREIRA; JANSEN; SILVA, 2020)

A inovação científica e tecnológica pode gerar mudanças significativas nas relações e nos processos de trabalho. Avanços científicos recentes e avanços tecnológicos melhoraram a compreensão de patogênese da doença, mudaram a maneira de diagnosticar, prevenir e tratar a doença, evidenciando cuidados de saúde mais precisos. Nisto, o estudo de prospecção tecnológica auxilia no mapeamento destes desenvolvimentos científicos e tecnológicos, além de fornecer embasamento para formulação de estratégias de prevenção e tratamento. (RAMOS et al., 2018; GUIMARÃES et al., 2019; SEYHAN; CARINI, 2019).

2. OBJETIVOS

Objetivo geral:

Realizar uma prospecção tecnológica da dietoterapia empregada na doença de Alzheimer com a finalidade de identificar possíveis produtos para utilização em Associação de Estudos, Pesquisas e Auxílio às Pessoas de Alzheimer (AEPAPA).

Objetivos específicos:

1. Elaborar relatório técnico conclusivo a partir dos resultados da prospecção tecnológica a pedido da Associação de Estudos, Pesquisas e Auxílio às Pessoas de Alzheimer (AEPAPA).
2. Organizar uma análise documental de patentes a cerca de dietas e suplementos nutricionais empregados na doença de Alzheimer.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa caracterizada pela formação de placas amilóides-β, agregados e proteína tau hiperfosforilada, microglia activada e perda neuronal (BOLÓS; PEREA; AVILA, 2017). A neuroinflamação no cérebro é considerada uma das principais causas de sintomas cognitivos na DA, refletindo um ciclo vicioso de ativação microglial, com liberação de fatores pró-inflamatórios (CALSOLARO; EDISON, 2016).

A DA constitui a causa mais comum de demência em idosos, representando 50 a 75% dos casos. A prevalência e a incidência de demência aumentam exponencialmente a partir dos 65 anos de idade e assim, à medida que a expectativa de vida aumenta, o número de casos de demência tende a crescer (QUERFURTH; LAFERLA, 2010; FERRI et al., 2014; GARRE-OLMO, 2018).

Com base em dados do World Alzheimer Report, estima-se que em 2019 houve aproximadamente 50 milhões de casos de demência em todo o mundo, com um custo anual de US$1 trilhão. Além disso, o número projetado de casos de demência no mundo até 2050 é de 152 milhões (ADELINA, 2019). Uma revisão sistemática encontrou taxas de demência na população brasileira variando de 5,1% a 17,5%, sendo a DA a causa mais frequente (BOFF; SEKYIA; BOTTINO, 2015).

Atualmente, sabe-se que a DA possui etiologia multifatorial sendo causada por interações genéticas e fatores ambientais. O fator de risco mais forte encontrado para DA é a idade avançada, porém outros fatores se apresentam como potenciais de risco para a doença como distúrbios cardiovasculares e metabólicos, consumo excessivo de álcool, padrão alimentar não saudável, excesso de peso, baixa atividade física e cognitiva, depressão, tabagismo e estresse (BARNARD et al., 2014; XU et al., 2015; MOSCONI et al., 2018; CARUSO et al., 2019; REHM, 2019; GAN; ZHANG; LEE, 2020).

Tabela 1. Fatores de risco modificáveis da doença de Alzheimer.

Fatores de risco modificáveis identificados pela Comissão Lancet
Nível de educação mais baixo
Hipertensão
Obesidade
Perda de audição
Fumar
Depressão
Inatividade física
Isolamento social
Diabetes
Consumo excessivo de álcool
Lesão Cerebral Traumática
Poluição do ar

Fonte: Adaptado de World Alzheimer Report 2021.

A doença de Alzheimer é caracterizada por um declínio progressivo das funções cognitivas, como a memória, a compreensão, a linguagem, a capacidade de aprendizagem, marcada ainda por alteração de personalidade e comportamento. O diagnóstico de DA é feito por meio de critérios clínicos padronizados, utilizando-se de uma anamnese completa com informante apropriado, exame físico e avaliação cognitiva do paciente. No progresso de investigação diagnóstica, utiliza-se comumente para rastreio cognitivo o Mini-Exame do Estado Mental. Este teste é constituído de questões avaliativas para orientação temporal e espacial, memória de curto prazo, cálculo, praxia e habilidade de linguagem (NITRINI et al., 2011; BRASIL, 2017). No Brasil, estima-se que esse diagnóstico não acorra em 77% da população idosa ou que o diagnóstico aconteça apenas nos estágios avançados da doença (FERRI et al., 2019).

Por ser uma doença progressiva, o estágio da doença pode ser classificado por meio da escala CDR, que compreende questões sobre memória, orientação, julgamento e solução de problemas, assuntos relacionados à comunidade, lar, hobbies e cuidados pessoais, classificando o paciente em: saudável (CDR 0), demência questionável (CDR 0,5) , demência leve (CDR 1), demência moderada (CDR 2) ou demência grave (CDR 3) (MORRIS, 1993).

O tratamento da DA deve ser multiprofissional, contemplando os diversos sintomas da doença e suas particularidades de condutas. O tratamento que altera o curso da patologia ou

que permite a cura ainda não está disponível. Assim, o objetivo do tratamento medicamentoso é propiciar a estabilização dos sinais com um mínimo de efeitos adversos (LANE; HARDY; SCHOTT, 2018). Os inibidores da acetilcolinesterase (AChEIs) (donepezil, galantamina e rivastigmina) são a base do tratamento sintomático, aumentando a disponibilidade de acetilcolina e inibindo sua quebra na sinapse (BIRKS, 2006). As abordagens não farmacológicas são recomendadas para a agitação na demência e incluem treinamento em habilidades de comunicação, musicoterapia e o cuidado centrado na pessoa, com evidências de benefício (LIVINGSTON et al., 2014).

Diante do agravo da doença, muitos idosos tornam-se frágeis com comprometimento progressivo das atividades de vida diária. A fragilidade em idosos é considerada uma condição clínica multidimensional, decorrente da vulnerabilidade aos estressores biopsicossociais e por déficits em múltiplos sistemas orgânicos, que resultam em declínio funcional e diminuição da autonomia (DE MORAES et al., 2016). Nesse contexto de fragilidade na DA, os pacientes se tornam dependentes, necessitando de quantidades crescentes de cuidados.

3.2 Nutrição e Alzheimer

Evidências crescentes incluem a nutrição como um fator de risco potencialmente modificável na Doença de Alzheimer. A alimentação adequada e a prevenção e o tratamento da obesidade vêm sendo considerados como uma abordagem eficaz e segura para prevenir a DA (ALFORD et al., 2018; KIVIMÄKI et al., 2018).

Em particular, dietas ricas em gorduras saturadas, gorduras trans e álcool e deficientes em antioxidantes e vitaminas parecem estar associadas com o aumento do risco de DA. Enquanto dietas ricas em gorduras poli-insaturadas, monoinsaturadas e antioxidantes como vitamina C, vitamina E, fenóis complexos, carotenóides e flavonóides, e altos níveis de vitamina B12 e folato, apresentam um efeito protetor contra o declínio cognitivo (REYNOLDS, 2006; RAMESH et al., 2010; SONG et al., 2016; ANTAL; PÉTER; EGGERSDORFER, 2017; ROMÁN et al., 2019; SHISHTAR et al., 2020).

A dieta parece modular a inflamação e o estresse oxidativo no cérebro, exibindo funções protetoras neuronais que apresentam um potencial efeito na cognição (FERNÁNDEZ-SANZ; RUIZ-GABARRE; GARCÍA-ESCUDERO, 2019). Além disso, o cuidado dietético pode ser fator de proteção na DA, pois auxilia no controle do peso e reduz o risco cardiovascular, o que também influencia no aparecimento do declínio cognitivo (BERENDSEN et al., 2017; CHERBUIN; WALSH, 2019).

Diferentes tipos de dieta também vêm sendo estudadas na DA. A dieta mediterrânea é empregada na prevenção de doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral, declínio cognitivo associado à idade e na prevenção de anormalidades progressivas no biomarcador de DA. Esta dieta é caracterizada pela inclusão de grãos integrais, frutas e vegetais, peixe, nozes e azeite de oliva, pouca carne vermelha e baixa ingesta de ultraprocessados (DAVIS et al., 2015). Mosconi e colaboradores (2018) indicaram que a adesão a uma dieta mediterrânea por pessoas saudáveis de meia idade foi associada positivamente à espessura cortical baseada na ressonância magnética. Estima-se que uma maior adesão a dieta mediterrânea forneça de 1,5 a 3,5 anos de proteção contra a DA (BERTI et al., 2018; ROMÁN et al., 2019).

Outro tipo de intervenção dietética que parece promover proteção ao declínio cognitivo é a dieta MIND (Intervenção DASH Mediterrânica para Atraso Neurodegenerativo). Esta tem como base alimentos de origem vegetal e ingestão limitada de alimentos de origem animal e alto teor de gordura saturada, além de especificar o consumo semanal frequente de vegetais de folhas verdes e outros tipos de legumes. A dieta MIND apresenta uma combinação da dieta mediterrânea e da dieta DASH (Abordagens dietéticas para parar a hipertensão), e é baseada em componentes dietéticos que se mostram neuroprotetores (MORRIS et al., 2016; OMAR, 2019).

A dieta saudável além de possuir papel na prevenção da DA, também mostra função em diferentes níveis do atraso cognitivo com prevenção e alívio dos sintomas decorrentes da demência (FERNÁNDEZ-SANZ; RUIZ-GABARRE; GARCÍA-ESCUDERO, 2019).

Na progressão da DA, cuidados especiais com a alimentação devem ser considerados devido às diversas complicações que a doença causa. À medida que a demência progride, observa-se comprometimento significativo dos indicadores nutricionais, com perda ponderal significativa (IVANSKI et al., 2018; SANTOS; FONSECA; BERNARDI, 2018). Estudos mostram que declínio cognitivo e funcional é mais rápido em indivíduos com demência associada à desnutrição, assim como a mortalidade (BADOSA et al., 2017). Sanders et al (2018) encontraram probabilidade de demência grave quatro vezes maior em indivíduos desnutridos comparado a bem nutridos, além de três vezes maior probabilidade de morte.

Outras condições clínicas são identificadas na progressão da DA que favorecem as complicações nutricionais, como agnosia visual e tátil, afasia e disfagia (SEÇIL; ARICI; İNCESU, 2016; HAZIF-THOMAS; THOMAS, 2017; LENOIR; SIÉROFF, 2019). Além disso, o consumo alimentar entre pacientes com DA sofre importante comprometimento, com diminuição no consumo de macronutrientes e micronutrientes e redução no consumo de proteínas de acordo com o avanço demencial (HILGEMBERG et al., 2018). O Relatório

Mundial de Alzheimer de 2021 evidenciou que o risco de desnutrição e as consequentes deficiências vitamínicas estão fortemente correlacionados com o declínio cognitivo (GAUTHIER, et al. 2021). O tratamento dietoterápico, assim, se faz de extrema importância para a prevenção da desnutrição e adaptação da dieta de acordo com a progressão da doença.

3.3 Prospecção Tecnológica

A inovação científica e tecnológica gera mudanças significativas nas relações econômicas e sociais, impactando a qualidade de vida das populações. No campo da saúde, os avanços científicos recentes e avanços tecnológicos melhoraram a compreensão de patogêneses de doenças, modificaram a maneira de diagnosticar, prevenir e tratar patologias, evidenciando cuidados de saúde mais precisos (GUIMARÃES et al., 2019; SEYHAN; CARINI, 2019).

Nisto, a inovação e a promoção da inovação são fundamentais para o desenvolvimento de novas tecnologias e produtos para a saúde, toando com melhora da estrutura do setor saúde e desenvolvimento dos países. Simultaneamente às criações científicas e tecnológicas, têm-se a proteção das criações intelectuais, destacando-se o direito autoral de artigos científicos e o depósito de patentes que protege a criação de produtos e processos (OLIVEIRA; SANTOS, 2017).

Segundo o Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI) (2021), patente:

> é um título de propriedade temporário, oficial, concedido pelo Estado, por força de lei, ao seu titular ou seus sucessores (pessoa física ou pessoa jurídica), que passam a possuir os direitos exclusivos sobre o bem, seja de um produto, de um processo de fabricação ou aperfeiçoamento de produtos e processos já existentes, objetos de sua patente. Terceiros podem explorar a patente somente com permissão do titular (mediante uma licença).

A lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996, que regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial, delimita condição de patenteável a invenção que atenda aos requisitos de novidade, atividade inventiva e aplicação industrial. As patentes, assim, são criações tecnológicas consideradas meios de informação, pesquisa e desenvolvimento, bem como

instrumentos de trocas dos resultados desse processo (MACEDO; BARBOSA, 2000).

O mapeamento de documentos científicos e tecnológicos, artigos científicos e patentes, caracteriza-se como um modo de prospecção tecnológica (BRASIL, 1996).

A prospecção tecnológica fornece embasamento para formulação de estratégias de inovação, por meio da visualização de tendências de mercado e identificação das oportunidades e necessidades mais relevantes para a pesquisa e desenvolvimento (PARANHOS; RIBEIRO, 2018). Além disso, a prospecção tecnológica tem a influência de avaliar a existência de lacunas ou saturação em relação a produtos disponíveis no mercado (SILVA et al., 2014).

A pesquisa e inovação científica vêm produzindo tecnologias de prevenção, controle e tratamento da Doença de Alzheimer, visto que a cura ainda não está disponível, onde as intervenções nutricionais se destacam. O estudo de prospecção tecnológica destas auxilia no mapeamento e análise do desenvolvimento dos estudos na área, além de fornecer embasamento para formulação de estratégias de prevenção e tratamento (PARANHOS; RIBEIRO, 2018).

Existem diversas ferramentas disponíveis que realizam análises a partir da extração de informações em base em dados de patentes ou artigos científicos.

A análise bibliométrica possibilita examinar o número de artigos publicados sobre determinado tema em determinado período. Essa técnica objetiva identificar o perfil de uma determinada tecnologia emergente e apontar tendências em publicações (RIBEIRO, 2018).

Os dados extraídos das bases de dados de patentes, ou de outras bases, também busca aportar tendências mundiais, por meio de tratamento. Para isto, podem-se utilizar ferramentas gratuitas e ferramentas pagas, ou ferramentas comerciais (RIBEIRO, 2019).

A Orbit é um exemplo de ferramenta de base de dados paga, produzida pela Questel Orbit desde a década de 1970. Oferece publicações de quase uma centena de países e autoridades de patentes com dados sobre depositantes, inventores, descrição, imagens e citações. Além disso, apresenta diversas funções, como busca, visualização, seleção, análise, exportação, monitoramento e compartilhamento. Por meio da pesquisa básica e pesquisa avançada o sistema permite utilizar ferramentas de análise estatísticas (MOURA et al, 2019; ORBIT INTELLIGENCE, 2021).

A análise patentária é uma técnica que fornece informações sobre tendências tecnológicas, sendo possível identificar os inventores, os titulares, os tipos de tecnologias, os países provedores de tecnologias, auxiliando a entender a dinâmica mundial da invenção (RIBEIRO, 2018).

3.4 Associação de Estudos, Pesquisas e Auxílio às Pessoas de Alzheimer (AEPAPA)

A AEPAPA é uma Associação sem fins lucrativos, de caráter beneficente e de Assistência Social, localizado no município de Guarapuava- PR. A associação acompanha atualmente, julho de 2022, 56 idosos e conta com equipe multiprofissional incluindo um profissional fisioterapeuta, um assistente social, uma psicóloga e uma advogada.

Dentre os objetivos da Associação está a prestação de apoio, orientação e informação aos familiares e à pessoa com doença de Alzheimer, além de acompanhamento continuado e permanente na área Social e da Saúde.

No mês de junho de 2022, a equipe técnica realizou o total de 72 atendimentos em formato de visita domiciliar, orientação de equipe multiprofissional e entrega de benefícios eventuais.

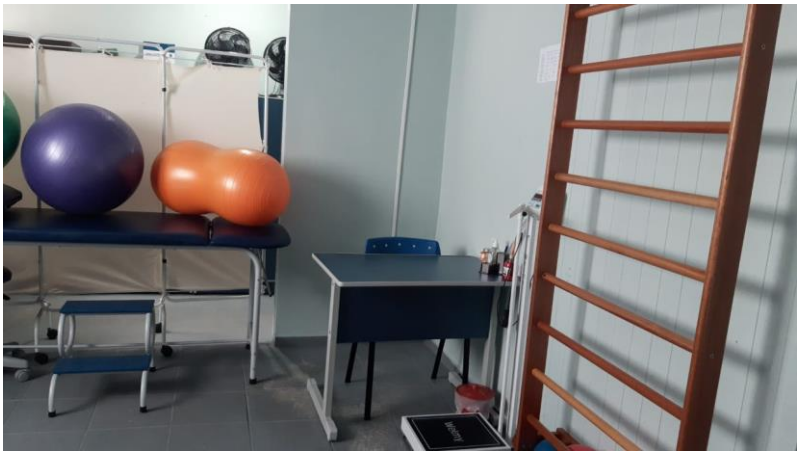
Figura 1. Logomarca AEPAPA.

Fonte: AEPAPA, 2022

Figura 2. Instalações de AEPAPA.

Fonte: Próprios autores.

Figura 3. Instalações de fisioterapia de AEPAPA.



Fonte: Próprios autores.

4. METODOLOGIA

Este trabalho se dividiu em duas etapas:

Na primeira etapa do estudo, tratou-se de uma pesquisa documental exploratória de abordagem quantitativa, realizada por meio de uma prospecção tecnológica. Realizou-se o levantamento do estado da arte de trabalhos e patentes dos últimos 10 anos.

Para o levantamento de publicações científicas foi utilizada a base *Scopus* e para o levantamento patentário foi utilizado o sistema *Questel Orbit Intelligence* que inclui plataformas European Patent Office (EPO), World Intellectual Property Organization (WIPO), Organisation Africaine de la Propriété Intellectuelle (OAPI), Eurasian Patent Organization (EAPO), entre outras.

Orbit Intelligence é uma plataforma líder mundial de inteligência empresarial de propriedade intelectual dedicado à investigação e análise de patentes, contando com mais de 100.000 utilizadores, dispondo de auxílio para transformação de dados em percepções estratégicas (ORBIT INTELLIGENCE, 2021). Já a plataorma *Scopus* é o maior banco de dados de resumos e citações da literatura, com revisão por pares, incluindo revistas científicas, livros, processos de congressos e publicações de todo o mundo nas áreas de ciência, tecnologia, medicina, ciências sociais, artes e humanidades. A *Scopus* compreende ainda ferramentas inteligentes para monitorar, analisar e visualizar pesquisas (ELSEVIER, 2021).

Os termos escolhidos para realizar as buscas foram: “Alzheimer”, “diet” e “nutrit” com período de busca os últimos 10 anos. Foram utilizados termos em inglês, sendo considerados válidos os documentos que apresentassem esses termos no título e/ou no resumo.

Para melhor seleção de patentes relacionadas aos termos da pesquisa, usaram-se os códigos da Classificação Internacional de Patentes (CIP) - International Patent Classification (IPC) - na busca de pesquisa da plataforma *Orbit*. Os códigos elegidos foram A61K que se relaciona a “preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas” e A23L que significa “alimentos, produtos alimentícios ou bebidas não alcoólicas”.

A Classificação Internacional de Patentes (CIP) é adotada por mais de 100 países e prevê um sistema hierárquico de símbolos para a classificação de Patentes de Invenção e de Modelo de Utilidade de acordo com as diferentes áreas tecnológicas às quais pertence. Por meio desta, as patentes são classificadas de acordo com a aplicação, divididas em oito seções,

21 subseções, 120 classes, 628 subclasses e 69.000 grupos (SERAFINI et al., 2012; IPC, 2017). A seção “A”, escolhida para afunilar a presente pesquisa, se caracteriza pelo conhecimento tecnológico na área “Necessidades humanas”.

Ainda utilizou-se, para ambas pesquisas, *Orbit* e *Scopus*, operadores booleanos e caractere de truncamento. O operador booleano *OR* foi utilizado para delimitar o uso dos termos “diet” OU “nutrit”. O operador booleano AND foi utilizado para que os resultados da pesquisa contemplassem o termo “Alzheimer” junto do termo “diet” ou “nutrit”.

O uso do caractere de truncamento “+” na estratégia de busca possibilitou a pesquisa de termos derivados das palavras “Alzheimer” e “nutrit”, como “nutrition”, “nutritional” e “nutritive”. Os operadores de truncamento recuperam variações de singular e plural ou diferenças na grafia e terminações das palavras.

Quadro 1. Termos de pesquisa

Orbit	***Scopus***
(((ALZHEIMER+ AND (DIET OR NUTRIT+))))/TI/AB AND (A23L OR A61K)/IPC AND APD >= 2012	(TITLE-ABS-KEY (alzheimer+) AND TITLE-ABS-KEY (diet) OR TITLE-ABS-KEY (nutrit+)) AND PUBYEAR > 2011 AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar"))

Fonte: autor.

A segunda etapa do trabalho consistiu em uma análise documental de patentes para identificação de possíveis produtos a serem utilizados pela AEPAPA. Limitou-se aqui a estratégia de busca para os últimos cinco anos, com o termo: ((ALZHEIMER+ AND (DIET OR NUTRIT+)))/TI/AB AND (A23L OR A61K)/IPC AND PD >= 2017.

Os documentos foram tabulados e organizados em *Microsoft Excel*, com remoção das duplicidades e remoção de documentos que não se enquadravam no objetivo da pesquisa.

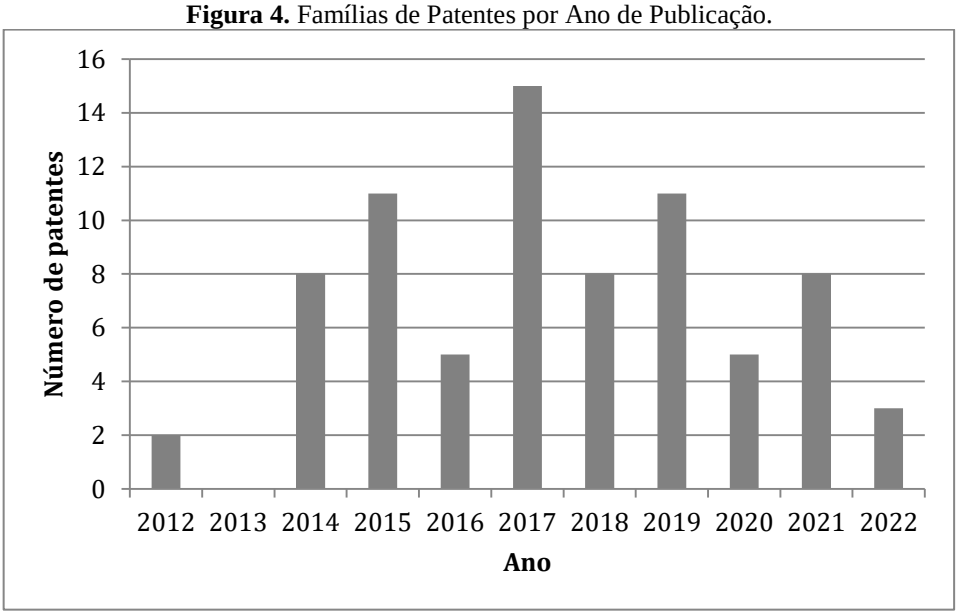
5. Resultados e Discussão

5.1 Prospecção tecnológica

A pesquisa na base de dados *Questel Orbit* por meio das palavras-chave resultou em 94 resultados para famílias de patentes entre os anos de 2012 e 2022. A pesquisa na base *Scopus*, com os mesmos termos avaliados no *Orbit*, resultou em 2.277 artigos científicos, publicados desde o ano de 2012. Foram selecionados somente documentos tipo artigo.

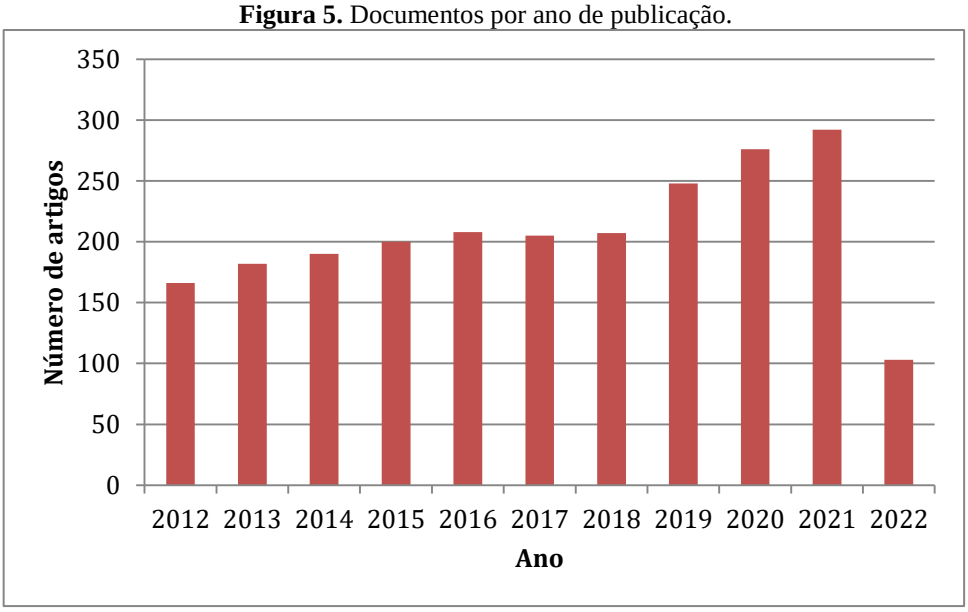
A figura 4 ilustra a evolução das aplicações publicadas ao longo do tempo, indicando a dinâmica da inventividade de compostos nutricionais para a doença de Alzheimer. Entre o período temporal estudado verifica-se a constante publicação de famílias de patentes, tendo seu pico nos anos de 2017 (n=15) e 2015 e 2019 (n=11), o que mostra o interesse contínuo dos atores pelo campo.

Figura 4. Famílias de Patentes por Ano de Publicação.



Fonte: Próprios autores, dados gerados pelo Orbit-Questel, 2022.

Figura 5. Documentos por ano de publicação.



Fonte: Dados gerados pelo Scopus, 2022.

A figura 5 ilustra a evolução da publicação de artigos científicos ao longo do tempo. Nota-se crescimento no número de publicações desde o ano 2012, sendo o ápice o ano de 2021, com 292 artigos abordando dietoterapia na doença de Alzheimer.

Comparando o crescimento da produção científica com o número de famílias de patentes depositados por ano, percebe-se a ampla disparidade nos resultados, o que denota que o depósito de tecnologias de patentes na área de dietoterapia empregada na DA ainda está aquém das pesquisas científicas.

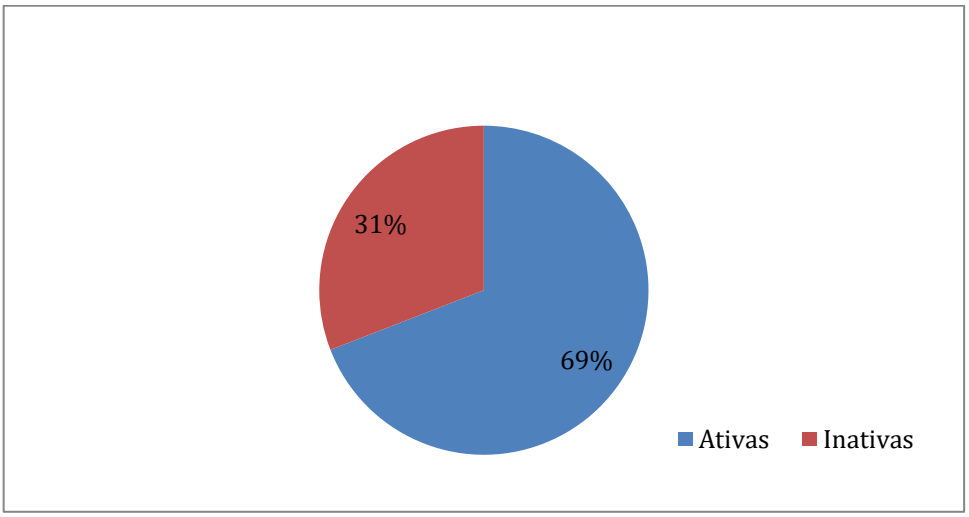
O crescimento no número de publicações de estudos relacionados ao uso suplementos na DA mostra que a ciência vem buscando novas estratégias terapêuticas para a doença, pois ainda não há opções de terapia que interrompam a progressão da doença. Além disso, a DA está intimamente associada ao envelhecimento, o que caracteriza como um dos maiores desafios atuais de saúde publica devido aumento significativo do número de diagnósticos e assim aumento desde número (WORLD ALZHEIMER REPORT, 2019).

Estudos mostram que vários nutrientes, isolados ou não, apresentam potencial de prevenir a doença ou ainda para melhorar a função cognitiva na DA, principalmente em seus estágios iniciais, o que repercute na produção de estudos científicos além de abrir o mercado para a inovação e o depósito de patentes (CANHADA et al. 2018; ROMÁN et al., 2019; SHISHTAR et al., 2020; MOREIRA; JANSEN; SILVA, 2020).

Analisando-se a distribuição das 94 patentes por estado legal, 69% das patentes estão ativas e 31% famílias de patentes mortas ou inativas, devido decurso do tempo (Figura 6), o

que indica tendência de um setor jovem e atrativo. O estado legal indica a maturidade do setor, associado da idade da carteira.

Figura 6. Estado legal de famílias de patentes.



Fonte: Próprios autores, dados gerados pelo Orbit-Questel, 2022.

A figura 7 ilustra a quantidade de documentos publicados dos 10 países mais expressivos em nível mundial, evidenciando a hegemonia da China com 61 patentes e EUA com 38. O Brasil apresenta 15 famílias de patentes, ocupando a décima posição, considerando também as publicações de Organização Mundial da Propriedade Intelectual (OMPI/WIPO) e Organização Europeia de Patentes (OPE/EPO).

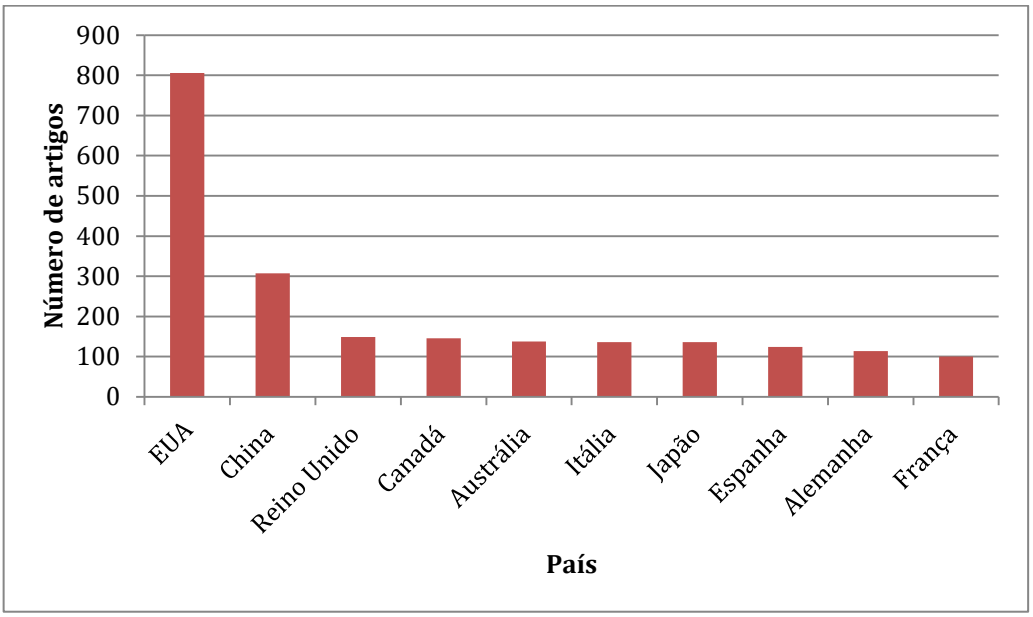
No panorama brasileiro, a maioria dos pesquisadores se encontra em universidades e, como consequência disso e da baixa parceria da academia e de empresas, uma grande lacuna ocorre entre o avanço científico e a incorporação da inovação tecnológica local (MATOS et al, 2019.

Figura 7. Famílias de patentes por país de publicação.

Fonte: Dados gerados pelo Orbit-Questel, 2022.

Em relação prospecção da produção de conhecimento científico, observa-se na figura 8, os dez principais países produtores de documentos sobre o tema. Assim como na produção tecnológica, destaca-se o Estados Unidos da América com 37,4% dos artigos publicados e China com 14,2% das publicações. O Brasil encontra-se na 15ª posição com 47 documentos publicados.

Figura 8. Documentos por país ou território

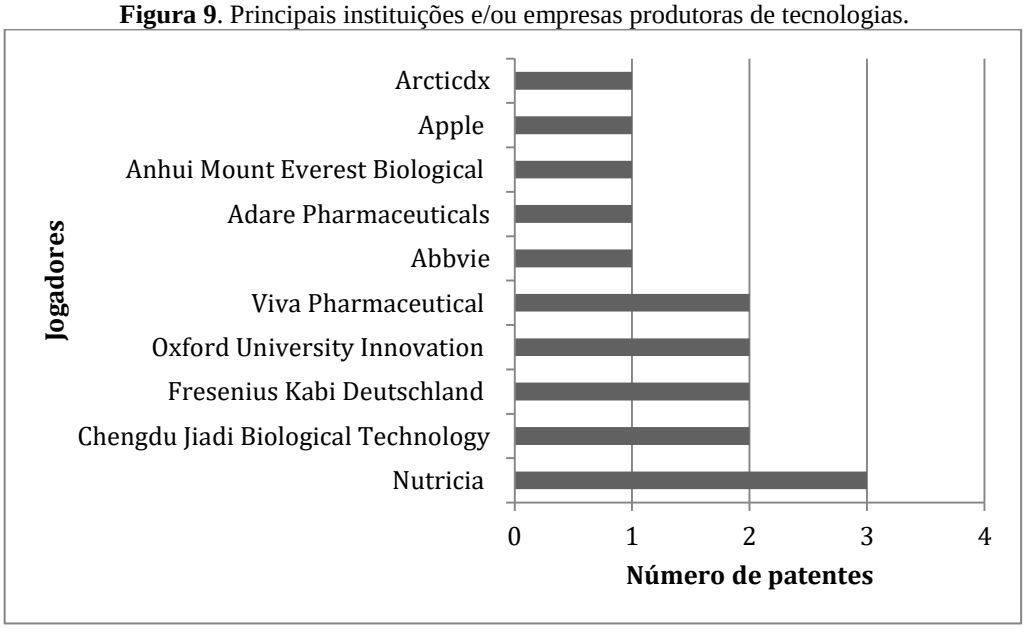


Fonte: Dados gerados pelo Scopus, 2022.

A figura 9 representa os 10 requerentes que possuem o maior número de patentes em

seus portfólios na área analisada.

Figura 9. Principais instituições e/ou empresas produtoras de tecnologias.



Fonte: Próprios autores, dados gerados pelo Orbit-Questel, 2022.

Como principal produtora de produtos para a DA no mercado despontam a Nutricia, uma marca da Danone especializada em alimentos terapêuticos e fórmulas infantis. A Danone foi fundada em 1919, em Barcelona (Espanha), pelo imigrante grego Isaac Carass por meio de produção de iogurtes. Danone Nutricia possui um portfólio com mais de 220 marcas, e está presente em mais de 120 países em todo o mundo, incluindo o Brasil (NUTRICIA, 2022).

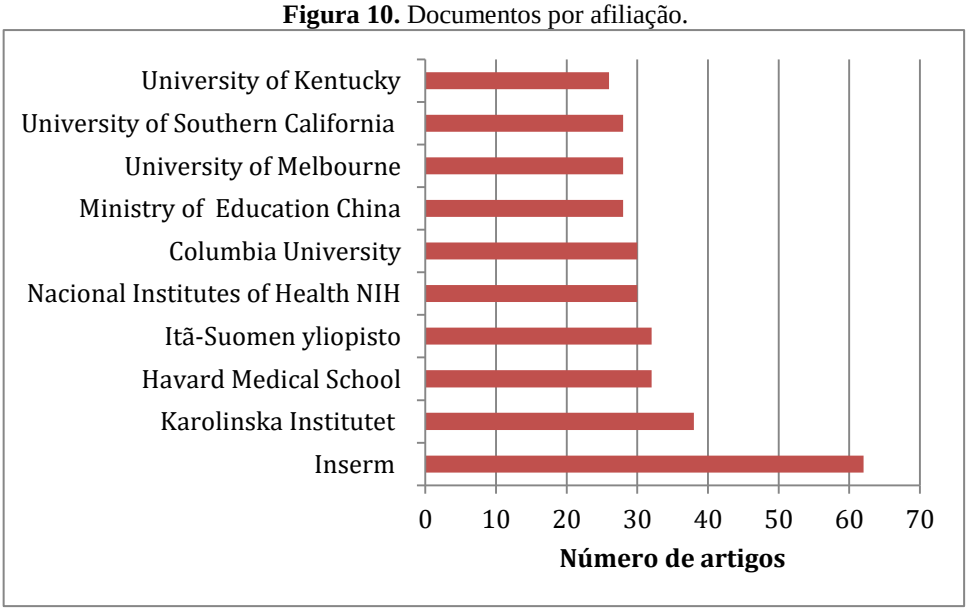
A empresa Fresenius Kabi Deutschland aparece em seguida, junto de outras instituições. A Fresenius Kabi é uma empresa de assistência médica global especializada em medicamentos para infusão, transfusão e nutrição clínica, com nutrientão enteral e parenteral. A sede do grupo Fresenius Kabi localiza-se em Bad Homburg, Alemanha, porém comppreende sedes em diersos países, como no Brasil há 40 anos. Em 2020, as vendas da Fresenius Kabi totalizaram aproximadamente 7 bilhões de euros (FRESENIUS, 2022).

Quanto à afiliação da produção científica (figura 10), destaca-se o Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale — INSERM, com 62 produções científicas, que é um estabelecimento público científico e tecnológico francês, dedicado à pesquisa biológica, médica e de saúde pública. Em seguida, encontra-se no ranking, a Karolinska Institutet, Universidade estatal pública da Suécia considerada centro único de pesquisa médica, com 38 artigos publicados (INSERM, 2021).

Destacam-se aqui a importante presença das universidades entre o ranking dos 10 maiores produtores de artigos científicos acerca da dieta na doença de Alzheimer. A parceria

entre universidades e instituições de pesquisa e o setor industrial possui importante impacto no conhecimento científico, tecnológico e na inovação, independente do setor tecnológico.

Figura 10. Documentos por afiliação.

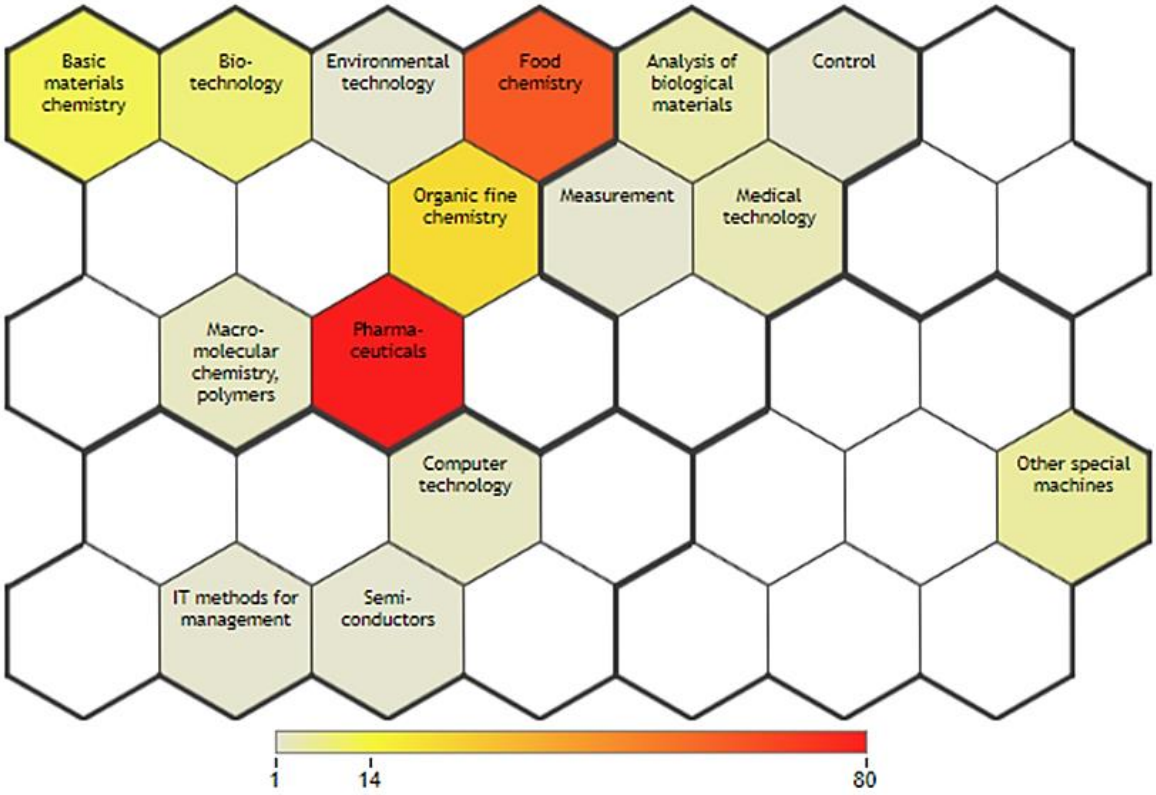


Fonte: Dados gerados pelo Scopus, 2022.

A figura 11 mostra os principais campos de aplicação relacionados ao conteúdo das patentes. Esta visualização baseia-se nos códigos da Classificação Internacional de Patentes (CIP) contidos num conjunto de patentes em análise, pelo que as patentes podem aparecer em várias categorias diferentes. Destacam-se aqui os campos da “Farmacêutica” e “Química Alimentar”. Estes campos se sobressaem sobre outros domínios, devido a especificidade do portfólio de patentes o que torna distinto o domínio da área de dieta/suplementos.

O deposito de patentes na indústria farmacêutica é instrumento de garantia do uso exclusivo da tecnologia desenvolvida e garantia de retorno financeiro para os investidores, além de assegura a continuidade dos estudos científicos no setor (ALMEIDA; SANTOS; BRANDÃO, 2015).

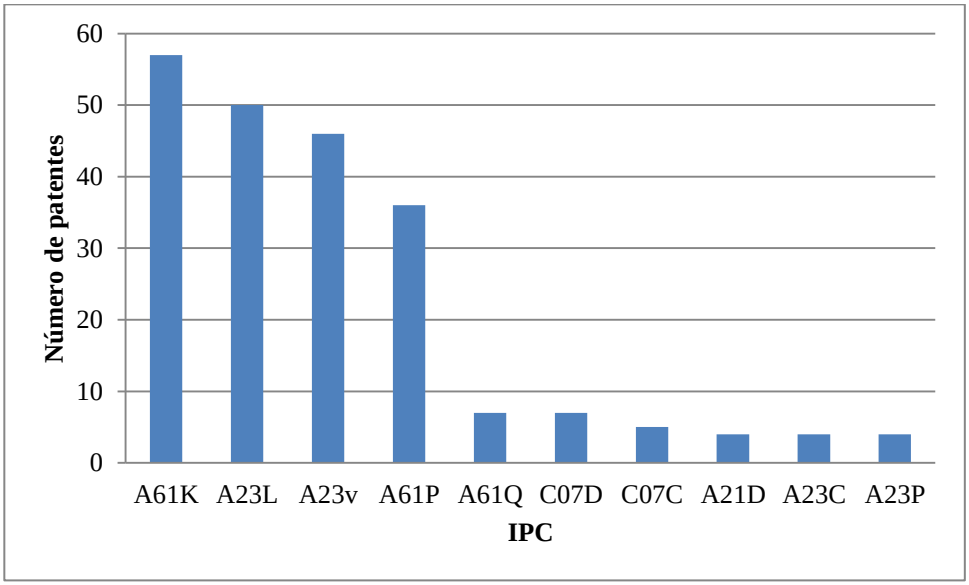
Figura 11. Domínio Tecnológico.



Fonte: Dados gerados pelo Orbit-Questel, 2022.

Ao fazer a análise das subclasses da Classificação Internacional de Patentes (figura 12), nota-se que a maioria das invenções patenteadas foi classificada como A61K e A23L, pois as mesmas foram usadas no termo de busca para delimitação da pesquisa. Porém como se pode utilizar mais de uma classificação ao depósito de patentes, outras classes e subclasses apareceram. A tabela 2 apresenta a descrição das dez principais classes e subclasses das famílias de patentes encontradas.

Figura 12. Subclasses da Classificação Internacional de Patentes.



Fonte: Próprios autores, dados gerados pelo Orbit-Questel, 2022.

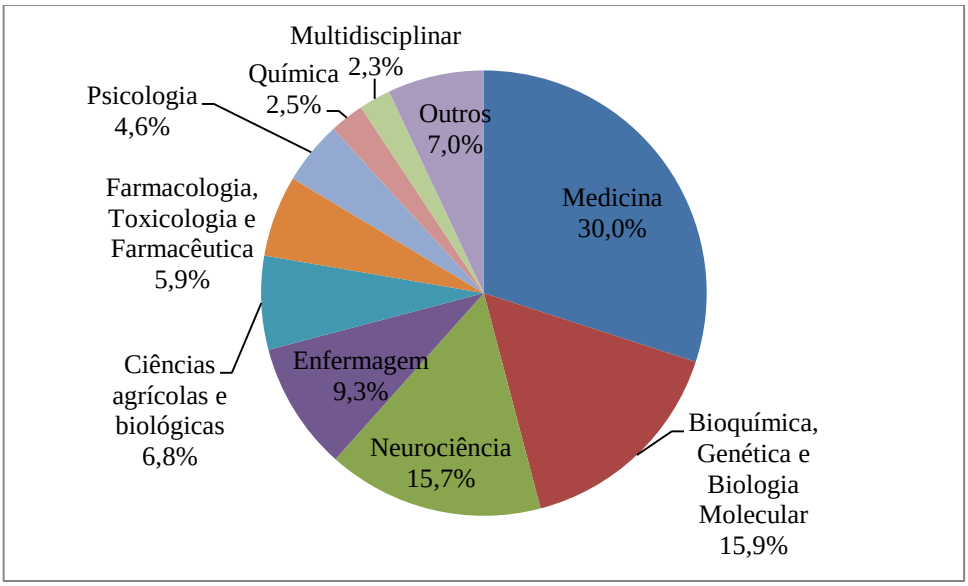
Tabela 2. Principais códigos CIP e suas respectivas descrições.

Código	Descrição
A61K	Preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas.
A23L	Alimentos, produtos alimentícios ou bebidas não alcoólicas.
A61P	Atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais.
A61Q	Uso específico de cosméticos ou preparações similares para higiene pessoal.
C07D	Compostos heterocíclicos.
C07C	Compostos acíclicos ou carbocíclicos.
A21D	Tratamento, p. ex. conservação, de farinhas ou massas, p. ex. pela adição de materiais; cozimento; produtos de panificação; conservação dos mesmos.
A23C	Produtos de laticínio, p. ex. leite, manteiga, queijo; substitutos do leite ou do queijo; produção dos mesmos.
A23P	Modelagem ou processamento de produtos alimentícios, não totalmente abrangidos por uma outra subclasse isolada.

Fonte: autor.

Ao realizar a análise dos documentos científicos por sub área, vê-se predominância da área da “Medicina”(n=1614), “Bioquímica, Genética e Biologia Molecular” (n=854) e “Neurociência” (n=842), como observado na figura 13.

Figura 13. Documentos por sub área.

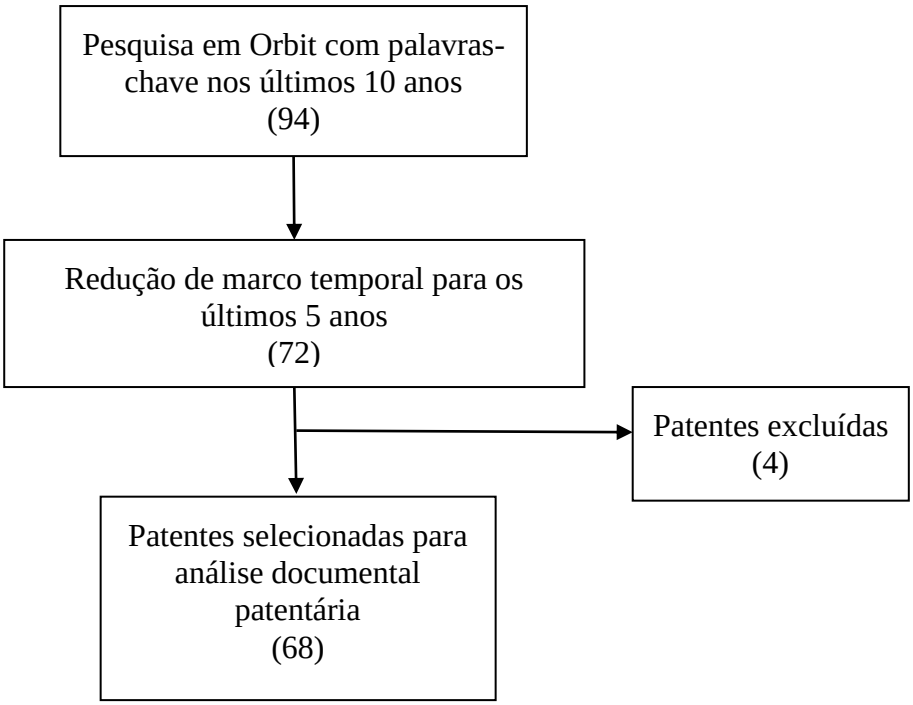


Fonte: Dados gerados pelo Scopus, 2022.

5.2 Análise documental de patentes

A segunda etapa do trabalho consistiu em uma análise documental de patentes com a mesma estratégia de busca da prospecção, porém com limitação para os últimos cinco anos. A figura 14 indica as etapas de seleção das patentes. Com a redução de marco temporal, encontrou-se 72 documentos de patentes, sendo destas quatro excluídas por não terem relação com o tema pesquisado.

Figura 14 - Fluxograma do processo de seleção das patentes.



Fonte: autor.

Realizando uma análise das 68 patentes depositadas, percebeu-se que alguns componentes se assemelhavam entre as composições nutricionais descritas e protegidas. Destas 19,1% (n=13) continham ácido docosahexaenóico (DHA) em sua composição, 13,2% (n=9) continham ácido eicosapentaenoico (EPA), zinco e/ou vitamina C. Ainda, 8,8% (n=6) das patentes continham na composição nutricional fosfotidilserina, 3,4% (n=5) vitamina B12, 5,9% (n=4) curcumina e 4,4% (n=3) possuíam nicotinamida na composição.

Nota-se importante presença de ácidos graxos poli-insaturados, DHA e EPA nos compostos nutricionais patenteados. A suplementação de ácidos graxos ômega-3 parecem ter efeitos positivos no aparecimento da doença e na DA leve com baixo comprometimento da

função cerebral (CANHADA et al. 2018). Tanto o DHA como EPA aparecem como eficazes em retardar a taxa de declínio cognitivo o que pode ser atribuído às suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antiapoptóticas e neurotróficas (AJITH, 2018).

O mineral zinco encontrado em 13,2% das composições nutricionais encontra-se associado a DA. Uma meta-análise indicou que o zinco sérico aparece comumente deficiente em pacientes com DA em comparação com indivíduos saudáveis (VENTRIGLIA et al., 2015).

Outro micronutriente visto é a vitamina C - ácido ascórbico – que possui papel neuroprotetor devido capacidade antioxidante, além de suprimir genes pró-inflamatórios, reduzindo a neuroinflamação e suprimindo o peptídeo beta-amiloide (MONACELLI et al., 2017).

Já a vitamina B12 (cobalamina), encontrada em cinco documentos de patentes relacionadas à dieta voltada a DA, encontra-se associada com níveis plasmáticos elevados de homocisteína, um fator de risco da doença de Alzheimer. Essa correlação, porém foi melhor estabelecida quando analisadas junto dos níveis séricos de folato (vitamina B9), uma vez que ambas vitaminas são importantes para a conversão da homocisteína à metionina (MIELECH et al., 2020).

A administração de curcumina, também encontrada em composições patenteadas, em modelos experimentais pareceu ser uma abordagem promissora na DA, sendo que pesquisa com animais mostrou resultados positivos na potencialização da cognição (COSTA et al., 2019; VOULGAROPOULOU, et al. 2019).

Em relação à suplementação de fosfotidilserina, fosfolipídio encontrado na membrana neuronal, estudos ainda são escassos. Porém, pesquisa concluiu que suplementação despontou efeito positivo nas atividades de vida diária, estado emocional e estado geral autorreferido entre pacientes com doença de Alzheimer, após suplementação com 300 de mg fosfotidilserina + 240 mg ácido fosfatídico /dia durante dois meses, controlado por placebo (MORÉ et al., 2014).

Na seleção de possíveis produtos para uso em AEPAPA, buscou-se selecionar documentos de patentes onde os produtos não tivessem proteção no Brasil, que pudessem ser administrados via oral, sendo ainda excluídas dietas que possuíam alimentos não regionais (quadro 2).

Quadro 2. Possíveis produtos para uso em AEPAPA.

Nome de documento de patente	Número de publicação	País de proteção	Detalhamento/Composição
Composição nutricional para melhorar a doença de Alzheimer	CN-1678860	China	Óleo de peixe, 5 a 20 partes; farinha de linhaça, 10 a 50 partes; açafrão em pó, 1 a 5 partes; triglicerídeos de cadeia média, 5 a 50 partes; vitamina E, 0,05 parte.
Nutrição total antioxidante em pó para terapia adjuvante da doença de Alzheimer	CN-0159858	China	Pó de proteína composta; leite de coco em pó; pó de fibra de aveia; pó de trigo sarraceno tartárico; pó de mamão; pó de semente de chia; pó de microcápsula de óleo de malania oleifera; pó cru de morinda citrifolia; pó de microcápsula de óleo de linhaça; fosfolipídio; pó de microcápsula de haematococcus pluvialis astaxantina; óleo de algas DHA; L-carnitina; pó de Hericium erinaceus enriquecido com selênio; flavona de folha de bambu; puerarina; taurina; vitamina A, D3, E, B1, B2, B6, B12, C, ácido nicotínico, ácido fólico, ácido pantotênico, hidrofosfato de cálcio, lactato ferroso, lactato de zinco, sulfato de magnésio, citrato de sódio, cloreto de potássio e acessulfame de potássio.
Doença de Alzheimer melhorando a composição nutricional e sua aplicação	CN-0528596	China	20-30 partes de farinha de natto rica em selênio; 15-20 partes de curcuma longa microcapsulada; 5-10 partes de fosfatidilserina; 1-5 partes de ácido docosahexaenóico em pó; 2-10 partes de ácido araquidônico pó; 10-15 partes de pó de linhaça; 4-10 partes de oligofrutose, 10-25 partes de isomaltooligossacarídeo;

			e 15-30 partes de dextrina resistente.
Composição nutricional para prevenir e aliviar a doença de Alzheimer e método de preparação e aplicação da composição	CN-0181508	China	0-150 partes de óleo de sacha inchi; 30-80 partes de fosfatidilserina; e 4-20 partes de polifenol de chá.
Composição compreendendo ácidos graxos poliinsaturados, proteínas e manganês e/ou molibdênio para melhorar a composição da membrana	US-13933172	EUA Canadá China Alemanha EP Espanha França Itália Suíça Grã Britânia Áustria Rússia Índia, Nova Zelândia	1000-2000 mg DHA + DPA + EPA; 30- 280 mg cisteína ou taurina; 100-1000 mg fosfolipídios; 0.5-3 mg de vitamina B6 50-500 ug de ácido fólico; 1-30 ug de vitamina B12; 0.07-2 mg manganês; e 0.07-2 mg de molibdeno.
Composição farmacêutica para tratamento da doença de Alzheimer, bem como método de preparação e aplicação da mesma	CN-0782853	China	20-60 partes de maltodextrina; 3-12 partes de xanthoceras sorbifolia bunge; 3-12 partes de xilitol; 3-12 partes de pó de mudas de cevada; 5-15 partes de dextrina resistente; 10- 30 partes de leite em pó desnatado; 1-4 partes de frutas e vegetais em pó; 1-4 partes de inulina; e 1-4 partes de probióticos.
Composição para melhorar a memória e as condições de saúde do cérebro de pacientes com doença de Alzheimer	CN-0850448	China	Pó composto de óleo de alga DHA; glutamina; asparagina; lecitina de soja; taurina; panaxósido; extrato de folha de gingko; pó composto de graxa de araquidonato; polifenol de chá; gengibre cru; levedura enriquecida com selênio;

			e amido.
Fórmula de cuidados de saúde de frutas naturais nutritivas e método de fabricação	CN-0167483	China	45% de jujuba vermelha; 11% de passas; 9% de wolfberry; 9% de ginkgo biloba; 13% de fatia de maca; e 13% de fatia XX.
Composição para prevenção e/ou tratamento da doença de Alzheimer e método de preparação e aplicação da mesma	CN-1652643	China	0-50 partes de probióticos; 36-41,5 partes de prebióticos; 5-10 partes de açafrão; 5-10 partes de L-carnitina; 10-20 partes de óleo de linhaça; 1-5 partes de ascorbato de sódio; e 0,05-0,06 parte de vitamina.
Super alimento perfeito para humanos	GR20160100 036	Grécia	Spirulina 0,4 gr a 5 gr por dia; Óleo de peixe 0,5 gr até 3 gr por dia, derivado de salmão, ou sardinha ou cavala ou camarão pequeno ou outros peixes gordos; Vitamina C em sua forma mais natural de 500 mg a 1500 mg em comprimido efervescente ou mastigável.
Terapia de combinação compreendendo um ácido graxo ômega-3, uma espécie de folato e uma espécie de vitamina B12	US20210196 663	EUA	Um ácido graxo ômega-3 ou um derivado do mesmo; Folato; e vitamina B12.
Composição do produto de manutenção da saúde aplicável a mulheres adultas, idosos e pessoas sub-saudáveis	JP6873517	Japão	1 mg-300 mg de nicotinamida; 5 mg-500 mg de extrato de algas Haematococcus; e 0,2 mg-100 mg de ceramida.
Glicerofosfolipídios para a melhora das funções cognitivas	EP2307058	Canadá Hong Kong Israel Índia Japão Coreia do Sul EUA	Ácido linoleico conjugado com fosfatidilserina; DHA conjugado com fosfatidilserina; e ácido eicosapentaenóico (EPA) conjugado com fosfatidilserina.

*Estados Unidos da América
Fonte: Próprios autores, dados gerados pelo Orbit-Questel, 2022.

Percebe-se em quadro 2, que a maior parte dos documentos de patentes se trata de fórmulas nutricionais para suplementação. Somente o documento “Super alimento perfeito para humanos” descreve opção de consumo de óleo de peixe por meio de salmão, sardinha ou outros peixes gordos. Porém, como no Brasil o consumo destes peixes é baixo, por pouca disponibilidade e custo elevado, pode-se optar pela suplementação de EPA e DHA.

O Relatório Mundial de Alzheimer de 2021 indicou o uso de Suplementos Nutricionais Orais em idosos com desnutrição ou com risco de desnutrição, objetivando suprir as necessidades nutricionais. Estes suplementos são líquidos de sabores variados prontos para o consumo e assim são considerados de melhor aceitabilidade entre acometidos com patologias e podem ser facilmente incorporados na rotina alimentar. O uso de suplementos orais se apresenta associado ao aumento peso, além de incorporarem vitaminas e ômega-3 na composição o que repercute em outros processos metabólicos relevantes da doença de Alzheimer (GAUTHIER, et al. 2021).

5.2.1 Análise documental de patentes protegidas em Brasil

O quadro 3 apresenta as invenções protegidas no Brasil de acordo com pesquisa realizada.

Quadro 3. Patentes com proteção em Brasil.

Nome	Resumo
Melhorando a memória em sujeitos com mini-exame do estado mental de 24-26	A invenção refere-se assim à utilização de uma composição compreendendo: (a) uridina ou fosfato de uridina; e (b) ácido docosahexaenóico e/ou ácido eicosapentaenóico, para melhorar a memória e/ou o tratamento ou prevenção de função de memória prejudicada, em um sujeito com um miniexame do estado mental de 24-26, em que a referida composição é administrada entericamente ao tema. No teste MMSE, qualquer pontuação de 27 ou superior (de 30) é efetivamente normal. Nos pacientes com demência, 20-26 indica demência leve, 10-19 demência moderada e abaixo de 10 demência grave. Era a crença dos presentes inventores que dentro do grupo de 20-26, o comprometimento da memória no subgrupo de 24-26 pode até ser reversível, pois as vias patológicas apenas começaram a se desenvolver. Neste grupo de sujeitos, as vias patológicas apenas começaram a se desenvolver. Os estudos clínicos mostram excelentes resultados para este subgrupo.
Combinação de nutrientes para suplementação na doença de Alzheimer	A presente patente de invenção pertence ao campo dos suplementos alimentares, e mais precisamente concebe um suplemento que se propõe a complementar o tratamento da doença de Alzheimer, com objetivo de proporcionar qualidade de vida aos pacientes, retardar o comprometimento da capacidade cognitiva e proporcionar maior manutenção do tempo de vida social; a solução é completamente inovadora, pois atua na saúde e nutrição cerebral por meio de ingredientes e seus quatro principais mecanismos, que são: 1) formação de corpos cetônicos, 2) saúde da membrana neuronal, 3) ação anti-inflamatória e 4) ação antioxidante. Estes quatro mecanismos estão relacionados com a fisiopatologia da doença.
Composições de magnésio e seus usos	Composição contendo magnésio e seu uso, composição de alimento, e método para determinar uma quantidade eficaz de magnésio para produzir um efeito fisiológico. A presente invenção refere-se a uma composição para administração a um indivíduo, tal como administração oral a um indivíduo, por exemplo está sendo fornecida. Uma composição de contraíon de magnésio aqui descrita pode ser útil para uma série de aplicações aqui fornecidas, tais como manter, intensificar e/ou melhorar a saúde, nutrição e/ou outra condição de um indivíduo, e/ou função de cognição,

	aprendizado e/ou memória. Uma composição de contra-íon de magnésio aqui fornecida pode ser útil para administração a um indivíduo que apresenta deficiência de magnésio, enfraquecimento cognitivo brando, mal de Alzheimer, distúrbio de hiperatividade com déficit de atenção, mal de Parkinson, diabetes, enxaqueca, distúrbio de ansiedade, distúrbio de humor e/ou hipertensão. Um kit, método e outra tecnologia associada também são fornecidos.

Fonte: Próprios autores, dados gerados pelo Orbit-Questel, 2022.

A patente "Melhorando a memória em sujeitos com mini-exame do estado mental de 24-26" pertence a empresa Nutrucia (Danone) e tem proteção no Brasil até 2028. O suplemento oral dietético com composição patenteada é o Souvenaid (Fortasyn Connect). Este inclui uma combinação de EPA, DHA, fosfolipídios, monofosfato de uridina, colina, selênio e vitaminas B6 , B12, B9, C e E, e mostraram bons resultados no desempenho cognitivo dos pacientes, porém ainda divergentes em pacientes com doença moderada a grave (SOININEN et al., 2017; BURCKHARDT, 2020; MOREIRA; JANSEN; SILVA, 2020).

A patente "Combinação de nutrientes para suplementação na doença de Alzheimer" foi depositada em 2020 e possuiu proteção garantida pela Prodiet Medical Nutrition. Essa composição nutricional foi idealizada pela Prodiet em parceria com pesquisadores da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Resultados de estudo com esta fórmula sugerem que a mesma pode constituir uma estratégia preventiva próspera para reduzir a inflamação cerebral e atenuar o comprometimento da memória na DA (SIQUEIRA et al., 2021). A Prodiet Medical Nutrition possuiu 15 anos de história e integra projetos fomentados à inovação, com desenvolvimento e comercialização de fórmulas (PRODIET, 2022).

O documento de patente denominado **"**Composições de magnésio e seus usos" possui proteção garantida no Brasil até 2028 pela empresa Neurocentria**.** Esta é uma empresa farmacêutica dedicada a descobrir e desenvolver novos tratamentos para distúrbios neurodegenerativos e neuropsiquiátricos, incluindo TDAH, depressão e doença de Alzheimer (NEUROCENTRIA, 2022).

6. Conclusões

O presente estudo se trata de um relatório técnico a partir dos resultados da prospecção tecnológica a ser entregue para a Associação de Estudos, Pesquisas e Auxílio às Pessoas de Alzheimer (AEPAPA). A elaboração deste relatório técnico conclusivo acerca da produção tecnológica e produção científica da dietoterapia empregada na doença de Alzheimer mostra o panorama dos suplementos disponíveis e assim pode auxiliar novos estudos na AEPAPA e apoiar a implantação de novas técnicas de acompanhamento aos pacientes acometidos com a doença na associação.

Encontrou-se, por meio de análise documental de patentes, uma diversidade de fórmulas nutricionais que podem ser utilizadas por meio de manejo de suplementação, ou ainda intervenções nutricionais baseadas em fontes dos componentes mais encontrados em análise, como DHA, EPA e micronutrientes. Conclui-se que a abordagem nutricional tem papel essencial na prevenção da DA e que a suplementação se faz importante na progressão da doença, porém mais estudos são necessários para esclarecer dosagem e tempo de cada suplementação isolada.

Como limitação do presente relatório, têm-se os 18 meses de sigilo após solicitação de patentabilidade que pode ter inferido no resultado das buscas.

Espera-se ainda, a partir dos resultados encontrados, maior incentivo nacional à pesquisa e à inovação, visto que o Brasil ocupa posições baixas em produção científica e tecnológica em relação à dietoterapia na DA. A incorporação da inovação tecnológica de suplementos nutricionais pode acarretar perspectiva clínica positiva para acometidos com DA e pode fazer parte de um quadro estratégico para reduzir a carga de demência mundial.

Referências

ADELINA, C. The costs of dementia: advocacy, media and stigma. **Alzheimer's Disease International: World Alzheimer Report 2019**, p. 100–101, 2019.

AEPAPA. Disponível em: <https://www.aepapa.org.br/>. Acesso em: 20 jun.2022.

AJITH, T. A. A Recent Update on the Effects of Omega-3 Fatty Acids in Alzheimer's Disease. **Current clinical pharmacology**, v.13, n.4, p:252–260, 2018. https://doi.org/10.2174/1574884713666180807145648

ALFORD, S. et al. Obesity as a risk factor for Alzheimer's disease: weighing the evidence. **Obesity Reviews**, v. 19, n. 2, p. 269–280, 2018.

ALI, E. E. et al. Design Considerations in the Development of App-Based Oral Anticancer Medication Management Systems: a Qualitative Evaluation of Pharmacists' and Patients' Perspectives. **Journal of Medical Systems**, v. 43, n. 3, 2019.

ALMEIDA, G. O.; SANTOS, R. E. A.; BRANDÃO, B O. Uso da biotecnologia aliado a indústria farmacêutica: prospecção tecnológica. **Caderno de Prospecção**, Salvador, v. 8, n. 4, p. 731-737, out./dez. 2015.

ANTAL, M.; PÉTER, S.; EGGERSDORFER M. Alzheimer's Disease: An Epidemiologic Disaster From Nutritional Perspective. **Journal of Nutritional Health & Food Science**, v. 5, n. 1, p. 1–14, 2017.

BADOSA, E. L. et al. Cribado de la desnutrición hospitalaria en la admisión: La desnutrición aumenta la mortalidad y la duración de la estancia hospitalaria. **Nutricion Hospitalaria**, v. 34, n. 4, p. 907–913, 2017.

BARNARD, N. D. et al. Dietary and lifestyle guidelines for the prevention of Alzheimer's disease. **Neurobiology of Aging**, v. 35, n. SUPPL.2, p. S74–S78, 2014.

BERENDSEN, A. A. M. et al. The Dietary Approaches to Stop Hypertension Diet, Cognitive Function, and Cognitive Decline in American Older Women. **Journal of the American Medical Directors Association**, 2017.

BERTI, V. et al. Mediterranean diet and 3-year Alzheimer brain biomarker changes in middle-aged adults. **Neurology**, v. 90, n. 20, p. E1789–E1798, 2018.

BOFF, M. S.; SEKYIA, F. S.; BOTTINO C. M. C. Prevalence of dementia among brazilian population: systematic review. **Revista de Medicina**, v. 94, n. 3, p. 154–161, 2015.

BOLÓS, M.; PEREA, J. R.; AVILA, J. Alzheimer's disease as an inflammatory disease.

Biomolecular Concepts, v. 8, n. 1, p. 37–43, 2017.

BRASIL. Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996**.** Disponível em <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm>. Acesso em 03 out. 21.

BURCKHARDT, M. et al. Souvenaid for Alzheimer's disease. The Cochrane database of systematic reviews, v. 12, n. 12, 2020.

CALSOLARO, V.; EDISON, P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. **Alzheimer's and Dementia**, v. 12, n. 6, p. 719–732, 2016.

CANHADA S. et al. Omega-3 fatty acids' supplementation in Alzheimer's disease: A systematic review. **Nutritional neuroscience**, v. 21, n. 8, p: 529-538, 2018.

CARUSO, A. et al. Risk factors for Alzheimer's disease: Focus on stress. **Frontiers in Pharmacology**, v. 10, n. SEP, p. 1–8, 2019.

CHERBUIN, N.; WALSH, E. I. Sugar in mind: Untangling a sweet and sour relationship beyond type 2 diabetes. **Frontiers in Neuroendocrinology**, 2019.

COSTA, I. M. et al. Supplementation with Curcuma longa Reverses Neurotoxic and Behavioral Damage in Models of Alzheimer's Disease: A Systematic Review. **Current neuropharmacology**, v. 17, n. 5, p: 406–421, 2019.

DAVIS, C. et al. Definition of the mediterranean diet: A literature review. **Nutrients**, v. 7, n. 11, p. 9139–9153, 2015.

DE MORAES, E. N. et al. Clinical-Functional Vulnerability Index-20 (IVCF-20): Rapid recognition of frail older adults. **Revista de Saude Publica**, v. 50, p. 1–10, 2016.

ELSEVIER. Disponível em <https://www.elsevier.com/pt-br/solutions/scopus>. Acesso em: 02 out. 2021.

FERNÁNDEZ-SANZ, P.; RUIZ-GABARRE, D.; GARCÍA-ESCUDERO, V. Modulating Effect of Diet on Alzheimer's Disease. **Diseases**, v. 7, n. 1, p. 12, 2019.

FERRI, C. et al. Dementia and Risk Reduction An Analysis of protective and modifiable factors. **World Alzheimer Report, 2014.**

FERRI, C. et al. Estigma no Brasil: A narrativa de uma pessoa com início de demência. In: Alzheimer's Disease International. **World Report, 2019.**

FRESENIUS. Fresenius-kabi. 2022. Disponível em: <fresenius-kabi.com/br/a-empresa/quem-somos>. Acesso em: 23, jun.2022.

GAN, C. L.; ZHANG, T.; LEE, T. H. The genetics of Alzheimer's disease in the Chinese

population. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 7, 2020.

GARRE-OLMO, J. Epidemiologia demencias. **Rev neurol**, v. 66, n. 11, p. 377–386, 2018.

GAUTHIER, S. et al. **World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia.** London, England: Alzheimer's Disease International. 2021.

GUIMARÃES, R. et al. Policy for science, technology and innovation in health. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 24, n. 3, p. 881–886, 2019.

HILGEMBERG, G. R. et al. Adequacy of food consumption in elderly Alzheimer's disease in a community of southern Brazil: A cross-sectional study [version 1; peer review: 2 not approved]. **F1000Research**, v. 7, n. May, 2018.

INPI. Manual Básico para Proteção por Patentes de Invenções, Modelos de Utilidade e Certificados de Adição. 2021. Disponíel em: < https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/guia-basico/ManualdePatentes20210706.pdf>. Acesso em: 09 jun. 2022.

INSERM. Disponível em <https://www.inserm.fr/nous-connaitre/inserm-en-coup-oeil/>. Acesso em 03 out. 21.

IPC – International Patent Classification. [2017]. Disponível em: <http://www.wipo.int/classifications/ipc/en/>. Acesso em: 10 jun. 2022.

IVANSKI, F. et al. Nutritional evaluation of geriatric patients with Alzheimer's disease in Southern Brazil: case-control study. **Nutrición Hospitalaria**, 2018.

KIVIMÄKI, M . et al. Body mass index and risk of dementia: Analysis of individual-level data from 1.3 million individuals. **Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association**. v. 14, n.5, p: 601-609, 2018. doi:10.1016/j.jalz.2017.09.016

LANE, C. A.; HARDY, J.; SCHOTT, J. M. Alzheimer's disease. **European Journal of Neurology**, v. 25, n. 1, p. 59–70, 2018.

LIVINGSTON, G. et al. Non-pharmacological interventions for agitation in dementia: Systematic review of randomised controlled trials. **British Journal of Psychiatry**, v. 205, n. 6, p. 436–442, 2014.

MATOS, D. V. et. al.. Análise patentária: uma avaliação sobre as instituições científicas, tecnológicas e de inovação do Estado de Sergipe. **Revista Tecnológia e Sociedade**, Curitiba, v. 15, n. 37, p. 89-103, jul/set. 2019.

MACEDO, M. G; BARBOSA, A. L. F. Patentes, pesquisa & desenvolvimento: um manual de propriedade industrial / Patents, researches & development. Rio de Janeiro, FIOCRUZ, 2000.

164 p.

MIELECH, A. et al. Vitamins in alzheimer's disease – review of the latest reports. **Nutrients**, v.12, n.11, p:1–15, 2020.

MONACELLI, F. et al. Vitamin C, Aging and Alzheimer's Disease. **Nutrients**, v. 9, n.7, p.670, 2017. doi:10.3390/nu9070670

MORÉ, M. I. et al. Positive effects of soy lecithin-derived phosphatidylserine plus phosphatidic acid on memory, cognition, daily functioning, and mood in elderly patients with Alzheimer's disease and dementia. **Advances in therapy**, v. 31, n. 12, p: 1247-62, 2014. doi:10.1007/s12325-014-0165-1

MOREIRA, S. C.; JANSEN, A. K.; SILVA, F. M. Dietary interventions and cognition of Alzheimer's disease patients: a systematic review of randomized controlled trial. **Dementia & neuropsychologia**, v.14, n.3, p: 258–282. 2020.

MORRIS, J. C. The clinical dementia rating (cdr): Current version and scoring rules. **Neurology**, v. 43, n. 11, p. 2412–2414, 1993.

MORRIS, M. C. et al. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. v. 11, n. 9, p. 1007–1014, 2016.

MOSCONI, L. et al. Lifestyle and vascular risk effects on MRI-based biomarkers of Alzheimer's disease: A cross-sectional study of middle-aged adults from the broader New York City area. **BMJ Open**, v. 8, n. 3, 2018.

MOURA, A. M. M. et al. Fontes de informação em patentes análise das características das bases Derwent Innovations Index, ORBIT, INPI, Google Patents e PatentScope com base na produção tecnológica da UFRGS. v. 5, n. 2, p.17-27, jul./dez. 2019.

NEUROCENTRIA, 2022. Disponíel em:<https://www.neurocentria.com/company>. Acesso em 02 jul. 2022.

NITRINI, R. et al. Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer: Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Dementia e Neuropsychologia**, v. 5, n. 3, p. 146–152, 2011.

NUTRICIA. Danone, 2022. Disponíel em: <https://www.danonenutricia.com.br/quem-somos>. Acesso em: 22 jun. 2022.

OLIVEIRA, L. F. C.; SANTOS, A. O. Patentes e o direito à saúde: análise sobre as discussões de propriedade intelectual na Organização Mundial da Saúde, entre 2006 e 2016.

Revista Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário, Brasília, v. 6, n. 2, p. 201-203, abr./jun. 2017.

OMAR, S. H. Mediterranean and MIND diets containing olive biophenols reduces the prevalence of Alzheimer's disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 11, 2019.

ORBIT INTELLIGENCE. Disponível em: <https://www.questel.com/business-intelligence-software/orbit-intelligence/>. Acesso em 01 out. 21.

PARANHOS, R. C.; RIBEIRO, N. M. Importância da Prospecção Tecnológica em Base de Patentes e seus Objetivos da Busca. **Cadernos de Prospecção** – Salvador, v. 11, n. 5 – Ed. Esp. VIII ProspeCT&I, p. 1274-1292, 2018.

PRODIET, 2022. Disponíel em: <https://prodiet.com.br/sobre/?utm_source=Modern_Blog&utm_medium=Modern_Artigo&utm_campaign=Modern_Julho&utm_term=Modern_EstudoUFRJ>. Acesso em: 02 jul.2022.

QUERFURTH, H. W.; LAFERLA, F. M. Alzheimer's disease. **New England Journal of Medicine**, v. 362, p: 329-344, 2010.

RAMESH, B. N. et al. Neuronutrition and AD. **J Alzheimers Dis**, v. 19, n. 4, p. 1123–1139, 2010.

RAMOS, E. S. et al. A importância da divulgação de propriedade intelectual para profissionais de saúde. **Sodebras**, v. 13, n. 147, 2018.

REHM, J, et al. Uso de álcool e demência: uma revisão sistemática de escopo. Alzheimer Res Ther. v.11, n.1, 2019.

REYNOLDS, E. **Vitamin B12, folic acid, and the nervous systemLancet Neurology**, 2006.

RIBEIRO, N. M. Prospecção tecnológica [Recurso eletrônico on-line] – Salvador (BA) : IFBA, 2018. PROFNIT, Prospecção tecnológica; v.1, 194 p.

RIBEIRO, N. M. Prospecção tecnológica [Recurso eletrônico on-line] – Salvador (BA) : IFBA, 2019. PROFNIT, Prospecção tecnológica; v.2, 130 p.

ROMÁN, G. C. et al. Mediterranean diet: The role of long-chain ω-3 fatty acids in fish; polyphenols in fruits, vegetables, cereals, coffee, tea, cacao and wine; probiotics and vitamins in prevention of stroke, age-related cognitive decline, and Alzheimer disease. **Revue Neurologique**, v. 175, n. 10, p. 724–741, 2019.

SANDERS, C. L. et al. Nutritional status is associated with severe dementia and mortality.

Alzheimer Disease and Associated Disorders, 2018.

SANTOS, T. B. N. DOS; FONSECA, L. C.; BERNARDI, G. M. DE A. S. T. J. L. D. Alzheimer's disease: nutritional status and cognitive aspects associated with disease severity. **Nutrición Hospitalaria**, v. 35, n. 6, p. 1298–1304, 2018.

SEYHAN, A. A.; CARINI, C. Are innovation and new technologies in precision medicine paving a new era in patients centric care? **Journal of Translational Medicine**, v. 17, n. 1, p. 1–28, 2019.

SHISHTAR, E. et al. Long-term dietary flavonoid intake and change in cognitive function in the Framingham Offspring cohort. **Public Health Nutrition**, v. 23, n. 9, p. 1576–1588, 2020.

SIQUEIRA, L. D. et al. A Specialized Nutritional Formulation Prevents Hippocampal Glial Activation and Memory Impairment Induced by Amyloid-β Oligomers in Mice. Journal of Alzheimer's disease : JAD, v. 83, n. 3, p: 1113-1124, 2021. doi:10.3233/JAD-210139

SOININEN, H. et al. 24-month intervention with a specific multinutrient in people with prodromal Alzheimer´s disease (LipiDiDiet): a randomised, double-blind, controlled trial. **Lancet Neurology**, v.16, n. 12, p: 965-975, 2017. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30332-0.

SONG, C. et al. El papel de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 eicosapentaenoico y docosahexaenoico en el tratamiento de la depresión mayor y la enfermedad de Alzheimer: ¿Actuar por separado o sinérgicamente? **Progress in Lipid Research**, 2016.

VENTRIGLIA, M. et al. Zinc in Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis of Serum, Plasma, and Cerebrospinal Fluid Studies. **Journal of Alzheimer's disease**, v.46, n.1, p:75-87, 2015. doi:10.3233/JAD-141296

VOULGAROPOULOU, S. D. et al. The effect of curcumin on cognition in Alzheimer's disease and healthy aging: A systematic review of pre-clinical and clinical studies. **Brain research**, v. 1725, p: 146476, 2019. doi:10.1016/j.brainres.2019.146476

XU, WEITAN, L. L. et al. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, 2015.

APÊNDICE 1. Artigo científico submetido.

TECHNOLOGICAL PROSPECTION RELATED TO DIET THERAPY IN ALZHEIMER'S DISEASE

Abstract

Purpose: It is estimated that there are approximately 50 million cases of dementia worldwide, with Alzheimer's disease (AD) the main cause. Several nutrients, isolated or not, are being studied worldwide and demonstrate potential to improve cognitive function in AD. The following study aimed to carry out a technological prospection of nutritional supplements used in Alzheimer's disease.

Design/methodology/approach: This was an exploratory documentary research, carried out through a technological prospection. For the survey of scientific publications, the *Scopus* database was used and for the patent survey, the *Questel Orbit Intelligence* system was used. The terms chosen to carry out the searches were: *"Alzheimer"*, *"diet"* and *"nutrit"* with a search period of the last 10 years.

Findings: The search resulted in 94 patent families and 2.277 scientific articles. It was noted that the filing of patent technologies in the area of diet therapy in AD is still far from scientific research, but the constant publication of patent families shows the continuous interest of actors in the field. The main countries with technology and knowledge found were the United States of America and China. The important presence of universities among the ranking of the ten largest producers of scientific documents and the low scientific and technological production in Brazil regarding the proposed search was also highlighted.

Originality: The study of technological prospection of nutritional supplements used in Alzheimer's disease is new in the literature, with no similar work to date.

Paper type: Original Research.

Key words: Dietary Supplements, Patent, Intellectual property.

INTRODUCTION

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder characterized by the formation of amyloid-β plaques, aggregates and hyperphosphorylated tau protein, activated microglia and neuronal loss. It is estimated that there are approximately 50 million cases of dementia worldwide, with AD being the main cause. Furthermore, it is predicted that the number of cases of this disease will triple by 2050 with the increasing aging of the population, which characterizes an important global public health problem (Bolós et al., 2017; Adelina, 2019).

Nowadays, it is known that AD has a multifactorial etiology caused by genetic interactions and environmental factors. The strongest risk factor found for AD is advanced age, but other factors present as potential risk for the disease, such as cardiovascular and metabolic disorders, unhealthy eating patterns, overweight, low physical and cognitive activity, depression, smoking. and stress (Barnard et al., 2014; Xu, WeiTan et al., 2015; Mosconi et al., 2018; Caruso et al., 2019; Gan et al., 2020)

Alzheimer's disease is characterized by a progressive decline in cognitive functions, such as memory, comprehension, language, and learning ability, also marked by changes in personality and behavior (Nitrini et al., 2011).

The treatment of AD must be multidisciplinary, considering the different symptoms of the disease and its particularities of conduct. Treatment that alters the course of the pathology or allows for a cure is not yet available. Thus, the goal of drug treatment is to provide stabilization of signs with a minimum of adverse effects (Lane et al., 2018).

As a cure is not yet available, research and scientific innovation are producing technologies for the prevention, control and treatment of Alzheimer's disease. Strong enough evidence shows that a healthy diet is associated with a reduced risk of cognitive decline, thus nutrition is a potentially modifiable risk factor in Alzheimer's Disease. In addition, diet therapy is essential for the maintenance and recovery of the patient's nutritional status and control of disease progression (Adelina, 2019).

Several nutrients, isolated or not, in the form of dietary supplements, have been studied worldwide and show potential to improve cognitive function in AD, especially in its early stages. Thus, science stimulates the creation of knowledge and the innovation process in seeking alternative therapies in AD (Moreira et al., 2020).

Scientific and technological innovation can generate significant changes in work relationships and processes. Recent scientific advances and technological advances have improved the understanding of disease pathogenesis, changed the way of diagnosing, preventing and treating the disease, evidencing more accurate health care. The technological prospection study helps to map these scientific and technological developments, in addition to providing a basis for formulating prevention and treatment strategies (Guimarães et al., 2019; Seyhan and Carini, 2019).

The objective of this study was to carry out a technological prospection of the diet therapy used in Alzheimer's disease, through a survey of patent documents and scientific publications.

Technological Prospecting

Innovation and the promotion of innovation are fundamental for the development of new technologies and products for health, which is consistent with improving the structure of the health sector and developing countries. Simultaneously with scientific and technological creations, intellectual creations are protected, highlighting the copyright of scientific articles and the filing of patents that protect the creation of products and processes (Oliveira and Santos, 2017).

According to INPI (2021), a patent “is a temporary, official title granted by the State,

by force of law, to its holder or his successors (individual or legal entity), who now have exclusive rights over the good. ”.

Law No. 9,279, of May 14, 1996, which regulates rights and obligations related to industrial property, defines an invention that meets the requirements of novelty, inventive step and industrial application as patentable. Patents, therefore, are technological creations considered means of information, research and development, as well as instruments for exchanging the results of this process (BRASIL, 1996; Macedo and Barbosa, 2000)

The mapping of scientific and technological documents, scientific articles and patents is characterized as a way of technological prospection (BRASIL, 1996).

Technological prospecting provides a basis for formulating innovation strategies, by viewing market trends and identifying the most relevant opportunities and needs for research and development. In addition, technological prospecting has the influence of evaluating the existence of gaps or saturation in relation to products available on the market. The technological prospection study can help in the mapping and analysis of the development of technologies for the prevention, control and treatment of Alzheimer's Disease, in addition to providing a basis for the formulation of public health strategies (Paranhos and Ribeiro, 2018).

There are several tools available that perform analysis by extracting information based on patent data or scientific articles.

Bibliometric analysis makes it possible to examine the number of articles published on a given topic in a given period. This technique aims to identify the profile of a particular emerging technology and point out trends in publications (Antunes et al., 2018).

The data extracted from patent databases, or other databases, also seeks to provide global trends, through treatment. For this, free tools and paid tools, or commercial tools can be used (Quintella et al., 2019).

Orbit is an example of a paid database tool, produced by *Questel Orbit* since the 1970s. It offers publications from nearly a hundred countries and patent authorities with data on depositors, inventors, description, images and citations. In addition, it has several functions, such as search, visualization, selection, analysis, export, monitoring and sharing. Through basic and advanced research, the system allows the use of statistical analysis tools (Moura et al., 2019; Orbit Intelligence, 2021).

Patent analysis is a technique that provides information on technological trends, making it possible to identify inventors, holders, types of technologies, technology provider countries, helping to understand the global dynamics of invention (Antunes et al., 2018).

Design/methodology/approach

It was an exploratory documentary research with a quantitative approach, carried out through a technological prospection. A survey of the state of the art of works and patents of the last 10 years was carried out.

For the survey of scientific publications, the Scopus database was used and for the patent survey, the Orbit system was used, which includes platforms *European Patent Office* (EPO), *World Intellectual Property Organization* (WIPO), *Organization Africaine de la Propriété Intellectuelle* (OAPI), *Eurasian Patent Organization* (EAPO), among others.

Orbit Intelligence is a world-leading intellectual property business intelligence platform dedicated to patent research and analysis, with more than 100,000 users, providing assistance in transforming data into strategic insights (Orbit Intelligence, 2021). The *Scopus* platform is the largest database of abstracts and citations in the literature, with peer review, including scientific journals, books, conference proceedings and publications from all over the world in the areas of science, technology, medicine, social sciences, arts. and humanities. *Scopus* also comprises intelligent tools to monitor, analyze and visualize research (Elsevier, 2021).

The terms chosen to carry out the searches were: *"Alzheimer"*, *"diet"* and *"nutrit"* with a search period of the last 10 years. Terms in English were used, and documents that presented these terms in the title and/or abstract were considered valid.

For a better selection of patents related to the search terms, the *International Patent Classification* (IPC) codes were used in the search of the Orbit platform. The codes chosen were A61K which relates to "preparations for medical, dental or hygienic purposes" and A23L which stands for "food, foodstuffs or non-alcoholic beverages".

The International Patent Classification (IPC) is adopted by more than 100 countries and provides a hierarchical system of symbols for the classification of Invention and Utility Model Patents according to the different technological areas to which they belong. Through this, patents are classified according to application, divided into eight sections, 21 subsections, 120 classes, 628 subclasses and 69,000 groups (IPC, 2017). Section "A", chosen to funnel this research, is characterized by technological knowledge in the area "Human needs".

Ainda utilizou-se, para ambas pesquisas, *Orbit* e *Scopus*, operadores booleanos e caractere de truncamento. O operador booleano *OR* foi utilizado para delimitar o uso dos termos "diet" OU "nutrit". O operador booleano AND foi utilizado para que os resultados da pesquisa contemplassem o termo "Alzheimer" junto do termo "diet" ou "nutrit".

We also used, for both searches, *Orbit* and *Scopu*s, boolean operators and truncation characters. The Boolean operator "*OR"* was used to delimit the use of the terms *"diet"* OR *"nutrit"*. The Boolean operator *"AND"* was used so that the search results included the term *"Alzheimer"* together with the term *"diet*" or *"nutrit"*.

The use of the truncation character "+" in the search strategy made it possible to search for terms derived from the words "Alzheimer" and "nutrit", such as "nutrition", "nutritional" and "nutritive". Truncation operators recover singular and plural variations or differences in spelling and word endings.

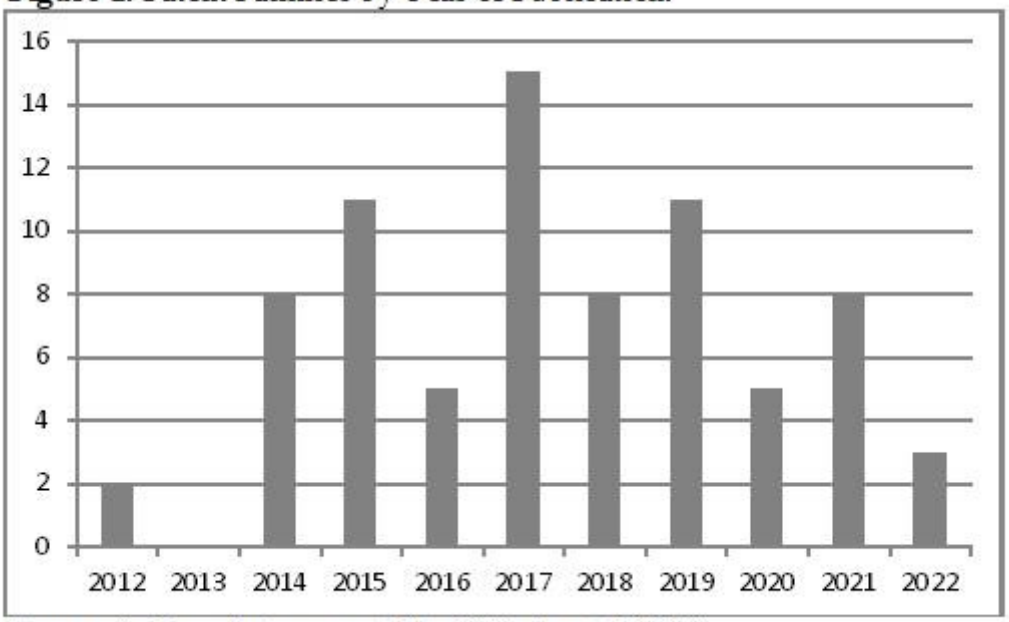
The search term on the *Orbit* platform was: (((ALZHEIMER+ AND (DIET OR NUTRIT+))))/TI/AB AND (A23L OR A61K)/IPC AND APD >= 2012. Likewise, in Scopus, we used the search strategy: (TITLE-ABS-KEY (alzheimer+) AND TITLE-ABS-KEY (diet) OR TITLE-ABS-KEY (nutrit+)) AND PUBYEAR > 2011 AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "air")) .

Results and discussion

The search in the *Questel Orbit* database using keywords resulted in 94 results for patent families between the years 2012 and 2022. The search in the Scopus database, with the same terms evaluated in *Orbit*, resulted in 2,277 scientific articles, published since 2012. Only article-type documents were selected.

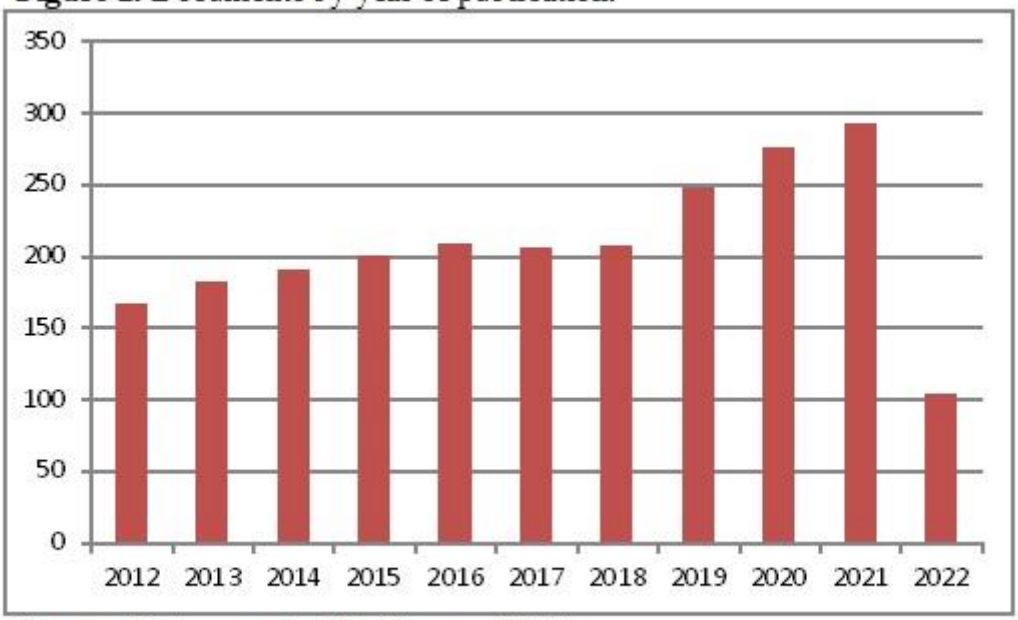
Figure 1 illustrates the evolution of published applications over time, indicating the dynamics of inventiveness of dietary supplements for Alzheimer's disease. Between the time period studied, there is a constant publication of patent families, with its peak in the years 2017 (n=15) and 2015 and 2019 (n=11), which shows the continuous interest of the actors in the field.

Figure 1. Patent Families by Year of Publication.



Source: Authors, data generated by Orbit-Questel, 2022.

Figure 2. Documents by year of publication.



Source: Data generated by Scopus, 2022.

Figure 2 illustrates the evolution of the publication of scientific articles over time. There has been a growth in the number of publications since 2012, with the peak being the year 2021, with 292 articles addressing supplements in Alzheimer's disease.

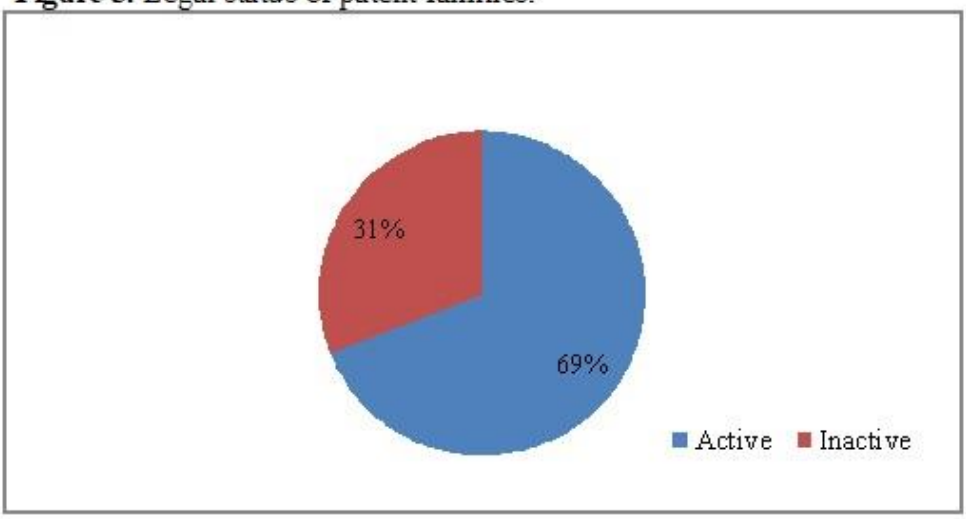
Comparing the growth of scientific production with the number of families of patents filed per year, one can see the wide disparity in the results, which shows that the filing of patent technologies in the area of diet therapy used in AD is still below scientific research.

The growth in the number of publications of studies related to the use of supplements in AD shows that science has been looking for new therapeutic strategies for the disease, as

there are still no therapy options that stop the progression of the disease. In addition, AD is closely associated with aging, which characterizes it as one of the greatest current public health challenges due to a significant increase in the number of diagnoses and an increase in prognosis (Adelina, 2019).

Analyzing the distribution of the 94 patents by legal status, 69% of the patents are active and 31% families of dead or inactive patents (Figure 3), which indicates a trend towards a young and attractive sector. Legal status indicates the maturity of the sector, associated with the age of the portfolio

Figure 3. Legal status of patent families.



Source: Authors, data generated by Orbit-Questel, 2022.

Figure 4 illustrates the number of published documents from the 10 most expressive countries worldwide, showing the hegemony of China with 61 patents and the USA with 38. Brazil has 15 patent families, occupying the tenth position, also considering the publications of the Organization World Intellectual Property (WIPO/WIPO) and European Patent Organization (OPE/EPO).

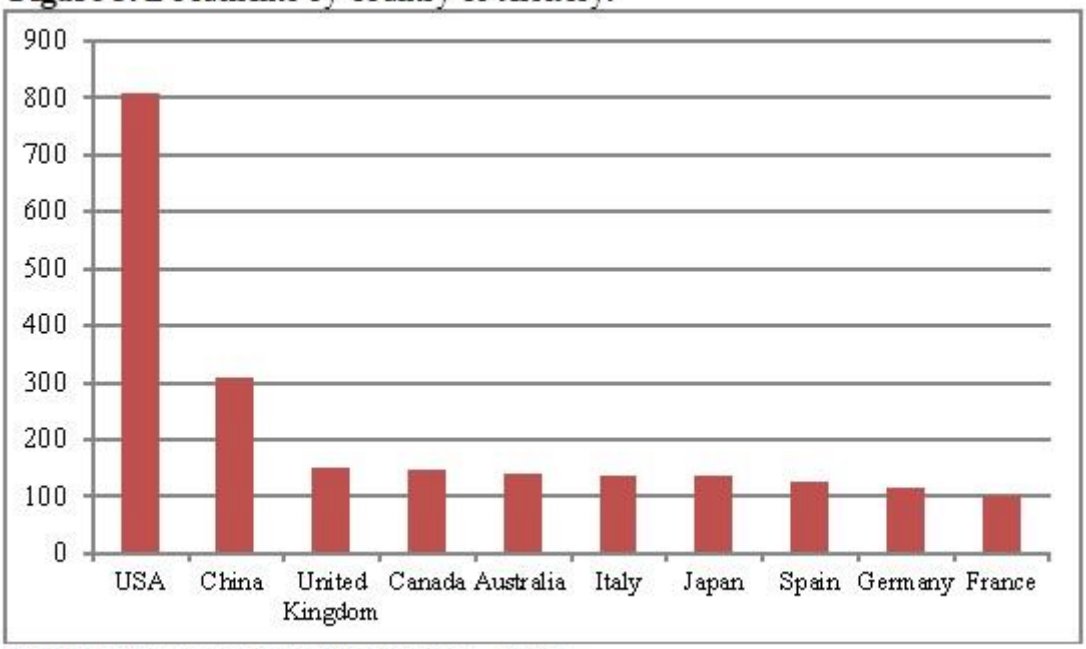
In the Brazilian scenario, most researchers are in universities and, as a result of this and the low partnership between academia and companies, a large gap occurs between scientific advancement and the incorporation of local technological innovation (Matos et al., 2019) .

Figure 4. Patent families by country of publication.

Source: Data generated by Orbit-Questel, 2022.

Regarding the prospection of the production of scientific knowledge, Figure 5 shows the ten main producing countries of documents on the subject. As in technological production, the United States of America stands out with 37.4% of published articles and China with 14.2% of publications. Brazil is in the 15th position with 47 published documents.

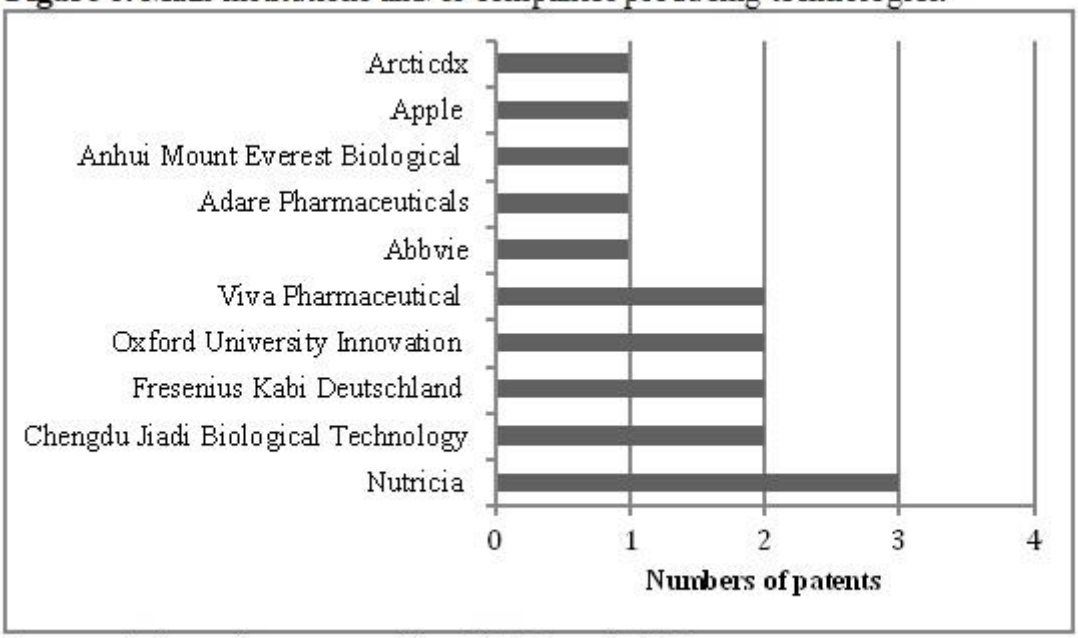
Figure 5. Documents by country or territory.



Source: Data generated by Scopus, 2022.

Figure 6 represents the 10 applicants who have the largest number of patents in their portfolios in the analyzed area.

Figure 6. Main institutions and/or companies producing technologies.



Source: Authors, data generated by Orbit-Questel, 2022.

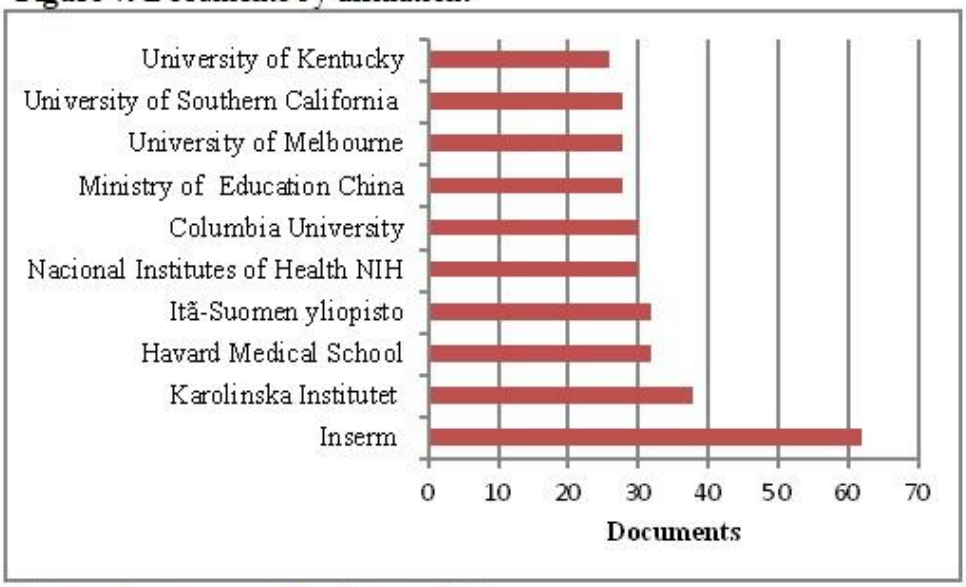
As the main producer of products for AD on the market, Nutricia, a Danone brand specialized in therapeutic foods and infant formulas, emerges. Danone was founded in 1919, in Barcelona (Spain), by the Greek immigrant Isaac Carass through the production of yogurts. Danone Nutricia has a portfolio of more than 220 brands, and is present in more than 120 countries worldwide, including Brazil (Nutricia, 2022).

The company Fresenius Kabi Deutschland appears next, along with other institutions. Fresenius Kabi is a global healthcare company specializing in drugs for infusion, transfusion and clinical nutrition, with enteral and parenteral nutrition. The headquarters of the Fresenius Kabi group is located in Bad Homburg, Germany, but it includes offices in several countries, as in Brazil for 40 years. In 2020, Fresenius Kabi sales totaled approximately 7 billion euros (Fresenius, 2022).

As for the affiliation of scientific production (figure 7), the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale — INSERM, with 62 scientific productions, is a French public scientific and technological establishment dedicated to biological, medical and public health. Next in the ranking is the Karolinska Institutet, a public state university in Sweden considered a unique center for medical research, with 38 published articles.

Here, the important presence of universities among the ranking of the 10 largest producers of scientific articles about diet in Alzheimer's disease stands out. The partnership between universities and research institutions and the industrial sector has an important impact on scientific, technological knowledge and innovation, regardless of the technological sector.

Figure 7. Documents by affiliation.

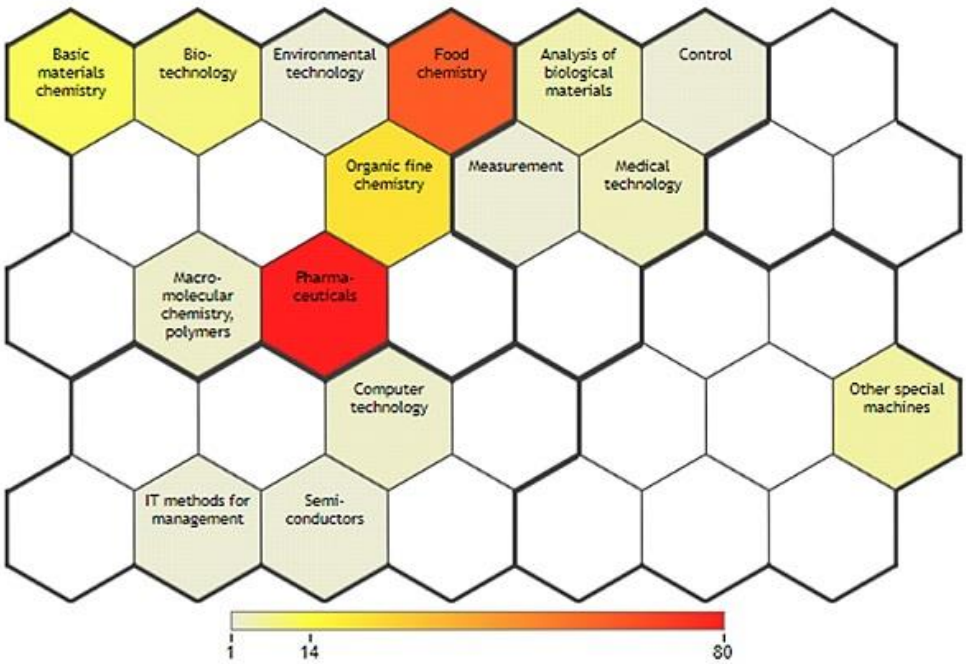


Source: Data generated by Scopus, 2022.

Figure 8 shows the main fields of application related to the content of patents. This view is based on the International Patent Classification (IPC) codes contained in a set of patents under review, so patents can appear in several different categories. Here, the fields of "Pharmaceuticals" and "Food Chemistry" stand out. These fields stand out over other domains, due to the specificity of the patent portfolio, which makes the domain of the diet/supplements area distinct.

The filing of patents in the pharmaceutical industry is an instrument to guarantee the exclusive use of the technology developed and guarantee financial returns for investors, in addition to ensuring the continuity of scientific studies in the sector (Almeida et al., 2015).

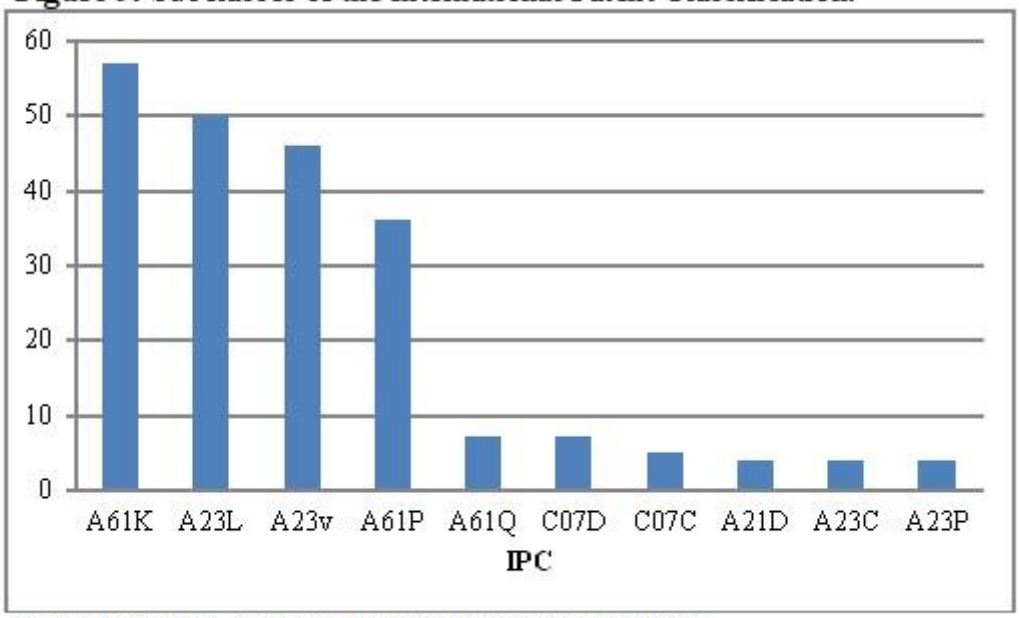
Figure 8. Technological Domain.



Source: Data generated by Orbit-Questel, 2022.

When analyzing the subclasses of the International Patent Classification (figure 9), it is noted that most of the patented inventions were classified as A61K and A23L, as they were used in the search term to define the search. However, as more than one classification can be used when filing patents, other classes and subclasses appeared. Table 1 presents the description of the ten main classes and subclasses of the studied patent families.

Figure 9. Subclasses of the International Patent Classification.



Source: Authors, data generated by Orbit-Questel, 2021.

Table I. IPC codes and their respective descriptions.

Code	Description
A61K	Preparations for medical, dental or hygienic purposes.
A23L	Food, food products or non-alcoholic beverages.
A61P	Specific therapeutic activity of chemical compounds or medicinal preparations.
A61Q	Specific use of cosmetics or similar preparations for personal hygiene.
C07D	Heterocyclic compounds.
C07C	Acyclic or carbocyclic compounds.
A21D	Treatment, for. ex. conservation, of flour and pasta, for. ex. by adding materials; cooking; bakery products; conservation thereof.
A23C	Dairy products, eg. ex. milk, butter, cheese; milk or cheese substitutes; production thereof.

A23P	Modeling or processing of food products, not fully covered by another isolated subclass.

Source: The authors (2022).

Studies show that several nutrients, isolated or not, have the potential to prevent the disease or even improve cognitive function in AD, especially in its early stages, which has repercussions on the production of scientific studies in addition to opening the market for innovation and storage. of patents (Canhada et al., 2018; Román et al., 2019; Moreira et al., 2020; Shishtar et al., 2020).

Conclusion

The present study is a technological prospection of the technological production and scientific production of diet therapy used in Alzheimer's disease, with the panorama of supplements available worldwide.

As a limitation of the present work, there are 18 months of confidentiality after the patentability request, which may have inferred in the search results.

Based on the results found, it is concluded that there is a need for greater national incentives for research and innovation, since Brazil occupies low positions in scientific and technological production in relation to diet therapy in AD. The support and incorporation of technological innovation in nutritional supplements can lead to a positive clinical perspective for patients with AD and can be part of a strategic framework to reduce the global burden of dementia.

References

Adelina, C. (2019) ‘The costs of dementia: advocacy, media and stigma.’, *Alzheimer’s Disease International: World Alzheimer Report 2019*, pp. 100–101.

Almeida, G. de O., Santos, R. E. A. and Brandão, B. de O. (2015) ‘Uso Da Biotecnologia Aliado a Indústria Farmacêutica: Prospecção Tecnológica’, *Cadernos de Prospecção*, 8(4), pp. 761–767. doi: 10.9771/s.cprosp.2015.008.084.

Antunes, A. M. de S. *et al.* (2018) ‘Métodos de Prospecção tecnológica, inteligência competitiva e Foresight: principais conceitos e técnicas; em: Série Prospecção Tecnológica, Vol.1’, *Ifba*, pp. 19–108. Available at: http://www.profnit.org.br/pt/livros-profnit/%0Ahttp://www.profnit.org.br/wp-content/uploads/2018/08/PROFNIT-Serie-Prospeccao-Tecnologica-Volume-1-1.pdf.

Barnard, N. D. *et al.* (2014) ‘Dietary and lifestyle guidelines for the prevention of Alzheimer’s disease’, *Neurobiology of Aging*. Elsevier Ltd, 35(SUPPL.2), pp. S74–S78. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.033.

Bolós, M., Perea, J. R. and Avila, J. (2017) ‘Alzheimer’s disease as an inflammatory disease’, *Biomolecular Concepts*, 8(1), pp. 37–43. doi: 10.1515/bmc-2016-0029.

BRASIL (1996) ‘Decreto N.o 3551, de 4 de agosto de 2000. BRASIL. Lei N.o 9.279, de 14 de maio de 1996.’, *Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial*.

Canhada, S. *et al.* (2018) ‘Omega-3 fatty acids’ supplementation in Alzheimer’s disease: A systematic review’, *Nutritional Neuroscience*. Taylor & Francis, 21(8), pp. 529–538. doi: 10.1080/1028415X.2017.1321813.

Caruso, A. *et al.* (2019) ‘Risk factors for Alzheimer’s disease: Focus on stress’, *Frontiers in Pharmacology*, 10(SEP), pp. 1–8. doi: 10.3389/fphar.2019.00976.

Elsevier (2021). Disponível em: https://www.elsevier.com/pt-br/solutions/scopus (acessado em 02 de outubro de 2021).

Fresenius, Fresenius-kabi (2022). Disponível em: fresenius-kabi.com/br/a-empresa/quemsomos (acessado em 23 de junho de 2022).

Gan, C. L., Zhang, T. and Lee, T. H. (2020) ‘The genetics of Alzheimer’s disease in the Chinese population’, *International Journal of Molecular Sciences*, 21(7). doi: 10.3390/ijms21072381.

Guimarães, R. *et al.* (2019) ‘Policy for science, technology and innovation in health’, *Ciencia e Saude Coletiva*, 24(3), pp. 881–886. doi: 10.1590/1413-81232018243.34652018.

IPC, International Patent Classification (2017). Disponível em: http://www.wipo.int/classifications/ipc/en/ (acessado em 10 de junho de 2022).

INPI (2021) ‘Manual Básico para Proteção por Patentes de Invenções, Modelos de Utilidade e Certificados de Adição’, 1996, p. 102. Available at: https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/guia-basico/ManualbsicodePatentes20210607b.pdf.

Lane, C. A., Hardy, J. and Schott, J. M. (2018) ‘Alzheimer’s disease’, *European Journal of Neurology*, 25(1), pp. 59–70. doi: 10.1111/ene.13439.

Macedo, M. F. G. and Barbosa, A. L. F. (2000) *Patentes Pesquisa &amp Desenvolvimento um manual de propriedade intelectual, Patentes Pesquisa &amp Desenvolvimento um manual de propriedade intelectual*. doi: 10.7476/9788575412725.

Matos, D. V. *et al.* (2019) ‘Análise patentária: uma avaliação sobre as instituições científicas, tecnológicas e de inovação do estado de Sergipe’, *Revista Tecnologia e Sociedade*, 15(37), pp. 89–103. doi: 10.3895/rts.v15n37.7922.

Moreira, S., Jansen, A. and Silva, F. (2020) ‘Dietary interventions and cognition Daily functioning and dementia of Alzheimer ’ s disease patients’, *Dement Neuropsychol*, 14(3), pp. 258–282.

Mosconi, L. *et al.* (2018) ‘Lifestyle and vascular risk effects on MRI-based biomarkers of Alzheimer’s disease: A cross-sectional study of middle-aged adults from the broader New York City area’, *BMJ Open*, 8(3). doi: 10.1136/bmjopen-2017-019362.

Moura, A. M. M. de *et al.* (2019) ‘Fontes de informação em patentes análise das características das bases Derwent Innovations Index, ORBIT, INPI, Google Patents e PatentScope com base na produção tecnológica da UFRGS’, *Biblioteconomia e Ciência da Informação*, 5(2), pp. 17–27.

Nutricia, Danone (2022). Disponíel em: https://www.danonenutricia.com.br/quem somos (acessado em de 21 junho de 2022).

Nitrini, R. *et al.* (2011) ‘Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer: Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia’, *Dementia e Neuropsychologia*, 5(3), pp. 146–152. doi: 10.1590/S1980-57642011DN05030002.

Oliveira, L. F. C. and Santos, A. de O. (2017) ‘Patentes e o direito à saúde: análise sobre as discussões de propriedade intelectual na Organização Mundial da Saúde, entre 2006 e 2016.’, *Cadernos Ibero-Americanos De Direito Sanitário*, 6(4), pp. 130–146. doi: 10.17566/ciads.v6i4.437.

Orbit Intelligence (2021). Disponível em: <https://www.questel.com/business-intelligencesoftware/orbit-intelligence/ (acessado em 01 outubro de 2021).

Paranhos, R. de C. S. and Ribeiro, N. M. (2018) ‘Importância da Prospecção Tecnológica em Base’, *Cadernos de Prospecção -Ed. Esp. VIII ProspeCT&I*, 11(5), pp. 1274–1292.

Quintella, C. M. *et al.* (2019) ‘Maturidade Tecnológica: níveis de prontidão TRL’, *Coleção PROFINIT - Série Prospecção Tecnológica*, pp. 18–59. Available at: http://www.profnit.org.br/wp-content/uploads/2019/02/PROFNIT-Serie-Prospeccao-Tecnologica-Volume-2.pdf.

Román, G. C. *et al.* (2019) ‘Mediterranean diet: The role of long-chain ω-3 fatty acids in fish; polyphenols in fruits, vegetables, cereals, coffee, tea, cacao and wine; probiotics and vitamins in prevention of stroke, age-related cognitive decline, and Alzheimer disease’, *Revue Neurologique*, 175(10), pp. 724–741. doi: 10.1016/j.neurol.2019.08.005.

Seyhan, A. A. and Carini, C. (2019) ‘Are innovation and new technologies in precision medicine paving a new era in patients centric care?’, *Journal of Translational Medicine*. BioMed Central, 17(1), pp. 1–28. doi: 10.1186/s12967-019-1864-9.

Shishtar, E. *et al.* (2020) ‘Long-term dietary flavonoid intake and change in cognitive function in the Framingham Offspring cohort’, *Public Health Nutrition*. Oxford University Press, 23(9), pp. 1576–1588. doi: 10.1017/S136898001900394X.

Xu, WeiTan, L. L. *et al.* (2015) ‘Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer’s disease’, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. doi: 10.1136/jnnp-2015-310548.

ANEXO 1. Comprovante de submissão de artigo científico.

International Journal of Innovation Science

Home

Author

Please click the "Return to Dashboard" button below to view your submitted manuscript OR click the link "Log Out" at the upper right side of the screen to log out of your account.

Submission Confirmation

Print

Thank you for your submission

Submitted to
International Journal of Innovation Science

Manuscript ID
IJIS-07-2022-0129

Title
TECHNOLOGICAL PROSPECTION RELATED TO DIET THERAPY IN ALZHEIMER'S DISEASE.

Authors
Rauber, Larissa
Bonini, Juliana
da Rosa, Patricia

Date Submitted
25-Jul-2022

Author Dashboard