

USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO E PREVENÇÃO DO MAL DE ALZHEIMER: PROSPECÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA

Ramon Cardeal Silva - ramoncardeal.alial@gmail.com

Programa de Pós-Graduação em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para a inovação – Universidade Federal de Alagoas

Elton Henrique Alves de Oliveira - elton.henrique07@outlook.com

Programa de Pós-Graduação em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para a inovação – Universidade Federal de Alagoas

Pollyana Karine da Silva Martins - pollymartinns@gmail.com

Programa de Pós-Graduação em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para a inovação – Universidade Federal de Alagoas

João Paulo Ajala Sorgato – joao.sorgato@ifal.edu.br

Programa de Pós-Graduação em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para a inovação – Universidade Federal de Alagoas

Resumo - Devido aos seus efeitos psicoativos e viciantes, o uso de derivados de cannabis é um tema polêmico no Brasil e no mundo. Entretanto, a evolução dos estudos científicos relacionados à planta da maconha vem comprovando seus inúmeros potenciais terapêuticos. Uma das principais substâncias ativas encontradas nestas plantas é o canabidiol, elemento livre de efeitos psicoativos e com grande capacidade para usos medicinais, em especial na prevenção e tratamento de demências e doenças degenerativas em geral. O objetivo deste trabalho é identificar qual o panorama das patentes e produções acadêmicas que envolvem o canabidiol e o mal de Alzheimer em âmbito mundial.

Palavras-chave: Prospecção; Alzheimer; Canabidiol

Abstract – Due to the psychoactive and addictive effects, the use of cannabis derivatives is a controversial issue in Brazil and in the world. However, the evolution of scientific studies related to the marijuana plant has proven its innumerable therapeutic potentials. One of the main active substances found in these plants is cannabidiol, a non-psychoactive element with great capacity for medicinal uses, especially in the prevention and treatment of dementias and degenerative diseases in general. The objective of this work is to identify the patents panorama and academic productions involving cannabidiol and Alzheimer's disease worldwide.

Keywords – Prospecting; Alzheimer; Canabidiol.

1 INTRODUÇÃO

O Mal ou Doença de Alzheimer é responsável por 50% a 80% dos casos de doenças cerebrais, sendo a principal causa de demência no mundo, a qual origina problemas que afetam a memória, o pensamento e o comportamento. A doença degenerativa causada pelo Mal de Alzheimer apresenta maior incidência em indivíduos com idade superior a 65 anos, sendo causada pelo acúmulo anômalo de algumas proteínas no tecido cerebral que provoca a morte dos neurônios (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012). Estudos revelaram que esta enfermidade acomete 35,6 milhões de pessoas em todo o mundo, e que o crescimento da incidência da doença na população idosa praticamente dobra a cada 20 anos. A previsão é que o número de doentes de Alzheimer chegue a 65,7 milhões em 2030 e a 115,4 milhões em 2050 (ADI, 2009).

Atualmente, 58% da população com Alzheimer encontra-se em países desenvolvidos, e acredita-se que este percentual atingirá os 72% em 2050 (ADI, 2009). Diante deste quadro alarmante, o desenvolvimento de tratamentos que retardam ou interrompem a progressão da doença tornaram-se imperativos para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, além de reduzir os custos relativos aos tratamentos da doença (LISA, 2012). Embora, ainda não tenha sido descoberta uma medicação capaz de evitar o acúmulo das proteínas amilóides, já existem medicamentos que retardam a progressão do Alzheimer. Algumas medicações fornecidas gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) promovem o aumento de uma substância no cérebro que, quando em menor quantidade ocasiona alterações na memória (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

A *canabis sativa* é uma planta utilizada há séculos pela humanidade para diversos fins, tais como: recreativo, religioso e farmacêutico. O primeiro relato medicinal do uso da planta foi atribuído aos chineses, que descreveram os potenciais terapêuticos desta planta no Pen-Ts'ao Ching (considerada a primeira farmacopéia conhecida do mundo) há 2000 anos (HONÓRIO ET AL, 2014).

No Brasil, em 2014 o Conselho Federal de Medicina publicou a resolução que aprova o uso compassivo do canabidiol (CDB) para o tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratárias aos tratamentos convencionais. Antes da publicação desta resolução, o uso de *cannabis* para qualquer finalidade era considerado contravenção penal, inclusive seu uso medicinal. Apesar da aprovação ser destinada especificamente ao tratamento de epilepsias, o documento aponta diversas evidências experimentais que evidenciam o CDB como uma substância com amplo espectro de ações farmacológicas, um potencial interesse terapêutico em diversos quadros nosológicos, entre eles a doença de Alzheimer (RESOLUÇÃO CFM Nº 2.113/2014). Esta resolução abriu um precedente histórico, uma vez que até então era proibido o uso de derivados da *Canabis Sativa* em tratamentos com seres humanos.

Diferente do Tetraidrocanabinol (THC), o Canabidiol (CDB) é um fitocanabidiol livre do efeito psicoativo existente na folha da *Canabis Sativa*, a planta da maconha (PEDRAZZI, 2014). Os Canabinóides interagem com receptores específicos nas células do cérebro e do corpo: o receptor CB1, encontrado principalmente nos neurônios e células gliais em várias partes do cérebro (Matsuda, 1990), e o receptor CB2, encontrado principalmente no sistema imune (PACHER E MECHOULAM, 2011). Estudos descrevem que o canabidiol possui capacidade neuroprotetora, decorrente de seu efeito antioxidante contra os radicais livres de oxigênio (ROS), que reduz o dano neural causado pelo acúmulo de proteínas amiloides (LEMONS, 2018).

Importa ressaltar que no ano de 2017, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil (ANVISA) autorizou a prescrição de óleo de cânhamo para o tratamento de pacientes que sofrem com a doença de Alzheimer. Sendo essa a primeira vez que o óleo de cânhamo, rico em canabidiol, foi utilizado para o tratamento da doença no país.

Embora a temática relativa à proibição/liberação do uso da maconha ainda seja bastante polêmica, é inegável o papel medicinal dos princípios ativos da planta, logo, torna-se fundamental uma maior discussão sobre o assunto. Todo esse arcabouço reforça a importância da realização de estudos de prospecção tecnológica, com o intuito de estabelecer uma visão de futuro acerca desta matéria prima nas aplicações de interface tecnológica com a finalidade de estabelecer uma melhoria da qualidade de vida dos portadores de doenças neurodegenerativas. Neste sentido o presente trabalho propõe um levantamento de patentes e de artigos científicos que envolvem os princípios ativos dos canabinóides relacionados ao tratamento do Alzheimer.

METODOLOGIA

Realizaram-se buscas por palavras-chave e combinação de termos relevantes à pesquisa nas principais bases de patentes e bases acadêmicas em âmbito nacional e internacional. Para a obtenção de patentes requeridas ou depositadas no Brasil utilizou-se a base do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) e no âmbito internacional, com o intuito de ampliar a abrangência do estudo, de forma a obter uma visão global do tema em estudo, foram realizadas buscas via Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) no *Derwent Innovations*, uma das mais completas coleções de

documentos de patentes do mundo; na plataforma privada *Questel Orbit*, que é um sistema de busca e análise de informações contidas em patentes que provê acesso a informações de publicações de patentes de mais de 90 países, além do portal *Lens.org* que compila grande quantidade de informações de patentes apresentando-as de maneira dinâmica e visual. Com o foco científico, em busca das tendências das pesquisas sobre o tema, as buscas foram aplicadas as bases *Scopus*, *PubMed* e *Google Acadêmico*.

As buscas das palavras-chave e das combinações de termos foram feitas a partir da aplicação de operadores booleanos, tais como “AND” e “*”, direcionando os termos da pesquisa de maneira a auxiliar na maximização de resultados conforme mostra a Figura 1. Todas as pesquisas efetuadas foram nas modalidades avançadas de cada uma das bases consultadas no período que compreende as datas entre 04/05/2018 a 30/05/2018.

Antes da realização das pesquisas nas bases, foi feito um estudo de definição dos termos de buscas, onde constatou-se que os mesmos termos poderiam ser utilizados tanto em português como também em inglês. Para auxílio na definição dos termos, foi utilizada a plataforma <http://www.thesaurus.com>, ferramenta que ajuda no levantamento de sinônimos. Vale mencionar que durante a pesquisa prévia, houve a identificação de alguns termos técnicos ligados às origens do mal de Alzheimer, como por exemplo: beta secretase, fosfolipase e placas senis. Entretanto, mesmo com a alta relevância destas substâncias, fazendo análise dos documentos com estes termos, constatou-se que os mesmos só são relevantes para a presente pesquisa quando também apresentam o termo Alzheimer seu texto, tornando desnecessário a inclusão deles no escopo quantitativo de buscas.

Figura 1. Metodologia utilizada para pesquisa de patentes



Fonte: Autoria própria, (2019)

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na Tabela 1 são apresentados os resultados quantitativos obtidos nas bases de dados de patentes consultadas, verificando o estado da arte no que diz respeito ao Canabidiol e o Alzheimer, sua síntese e a perspectiva da aplicação desta no tratamento do câncer, assim como sua utilização em diversas outras aplicações mercadológicas.

Tabela 1. Quantidade de resultados por base de patentes.

Palavra Chave / Base de Patente	INPI	DERWENT	LENS	ORBIT
"Alzheimer"	922	50051	41090	12832
"Cannab* or canab*"	137	7247	8066	4020
"Amyloid* OR Amiloid*"	261	9131	14773	4133
"(Cannabi* OR canabi*) AND Alzheimer"	9	1287	261	77

“(Cannabi* OR canabi*) AND (Amyloid* OR Amiloid*)” 0 123 129 2

Fonte: Autoria própria, (2019)

Na Tabela 2 constam os resultados das buscas utilizando as palavras chaves nas bases de artigos.

Tabela 2. Quantidade de resultados por base de artigos.

Palavra Chave / Base de Artigos	GOOGLE ACADÊMICO	PUBMED	SCOPUS
“Alzheimer”	2300000	25455	187125
“Cannab* or canab*”	19000	28274	64086
“Amyloid* OR Amiloid*”	1210000	83043	120532
“(Cannabi* OR canabi*) AND Alzheimer”	18200	27	644
“(Cannabi* OR canabi*) AND (Amyloid* OR Amiloid*)”	5510	178	241

Fonte: Autoria própria, (2019)

A Classificação Internacional de Patentes (IPC, na sigla em inglês) é um instrumento que possibilita a organização dos documentos de patente pela área tecnológica a que pertencem, sendo usado com a finalidade de facilitar o acesso às informações tecnológicas e legais neles contidas. (Martinez et al, 2015). Por meio da análise dos resultados das buscas com as palavras-chave, foram observados os códigos IPC de maior relevância: A61P-025/28¹, A61P-025/00², A61P-025/16³ e A61P-0043/00⁴, conforme pode ser observado na Gráfico 1. Vale ressaltar que dentre as 10 classificações com maiores números de patentes, todas são da classificação A 61P, sendo a seção “A”: Necessidades Humanas, Subseção “61”: ciência médica ou veterinária; higiene e subseção “P”: atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais.

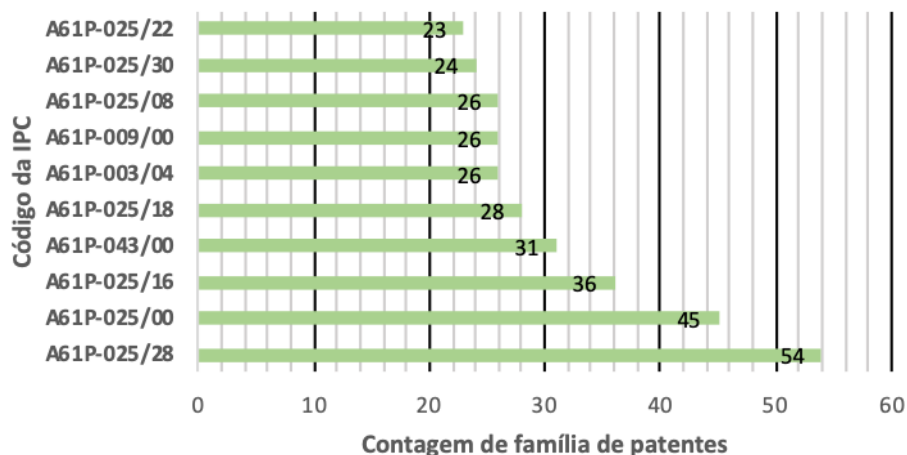
Gráfico 1. Quantidade de resultados por classificação internacional de patentes.

¹ Fármacos para tratamento de distúrbios neurodegenerativos do sistema nervoso central, p. ex. agentes nootrópicos, intensificadores de cognição, fármacos para tratamento da doença de Alzheimer ou outras formas de demência

² Fármacos para o tratamento de doenças do sistema nervoso

³ Fármacos antiparkinsonianos

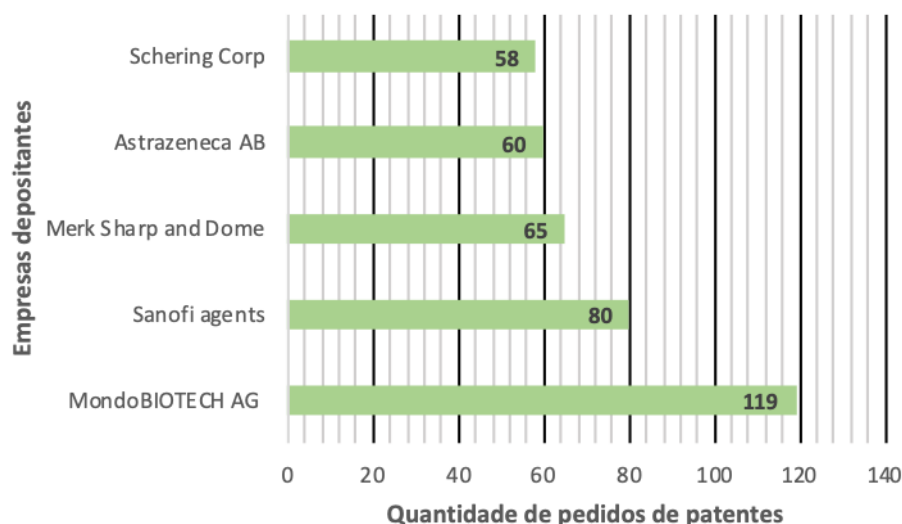
⁴ Fármacos para fins específicos, não previstos nos grupos A61P 1/00-A61P 41/00



Fonte: Autoria própria, (2019)

Com relação às depositantes dos pedidos de patentes, Gráfico 2, pôde-se observar que as duas empresas que mais desenvolvem pesquisas relacionadas ao uso do Canabidiol para tratamento do Alzheimer são europeias, sendo a MondoBIOTECH AG da Suíça e a Sanofi francesa, na terceira posição, temos a americana *Merk Sharp and Dome*.

Gráfico 2. Empresas depositantes ((Cannabi* OR canabi*) AND Alzheimer)



Fonte: Autora própria, (2019)

A *MondoBIOTECH AG* é uma empresa de biotecnologia que desenvolve soluções de cuidados de saúde para pessoas com doenças raras e negligenciadas, fundada em 2001 a empresa está sediada em Basel, na Suíça. A *Sanofi* é uma empresa francesa, que faturou 33 bilhões de Euros em 2016, fundada em 1885, passou por um processo de fusão em 2004, possui escritório e fábrica no Brasil atuando desde 1919 no país, possui cinco outras unidades de negócio em território nacional sendo a *Medley* a mais conhecida delas. Já a *Merk Sharp and Dome*, que também possui escritório no Brasil, é uma empresa que iniciou suas atividades em Berlim, na Alemanha e hoje tem sua sede nos Estados Unidos e teve um faturamento de 40 bilhões de dólares em 2017.

Estas informações demonstram que o uso dos derivados de *cannabis* para o tratamento de doenças degenerativas é um tema de grande relevância econômica, uma vez que empresas gigantes do setor farmacêutico estão altamente interessadas no assunto, desenvolvendo inúmeras pesquisas com a finalidade de lançar novos medicamentos no mercado.

Análise nas bases acadêmicas:

Foram realizadas buscas nas bases da Scopus⁵ (<https://www.scopus.com>), PubMed⁶ (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) e Google Acadêmico⁷ (GA) (<https://scholar.google.com.br/>), com a finalidade de realizar um levantamento acerca dos artigos científicos relacionados ao tema, com este intuito, foram utilizadas as seguintes palavras-chave para a recuperação de dados: “Alzheimer”, “Cannab* or canab*”, “Amyloid* OR Amiloid*”, “(Cannabi* OR canabi*) AND Alzheimer”, “(Cannabi* OR canabi*) AND (Amyloid* OR Amiloid*)”. Após a busca das palavras-chave nas bases de dados, foram contabilizados os seguintes resultados em cada sítio, conforme Quadro 1.

Quadro 1. Resultados para busca de palavras-chave.

Base	"Alzheimer"	"Cannab" or "canab"	"Amyloid" or "Amiloid"	"(Cannabi* OR canabi*) AND Alzheimer",	"(Cannabi* OR canabi*) AND (Amyloid* OR Amiloid*)"
Google Acadêmico	2.300.000	19.000	1.210.000	182.000	5,510
PubMed	25.455	28.274	83.043	27	178
Scopus	187.125	64.086	120.532	644	241

Fonte: Autoria Própria, (2019)

Analisando os dados adquiridos com a busca, evidencia-se a grande quantidade de documentos encontrados na base de dados do Google Acadêmico (GA), em relação às outras bases utilizadas, tal predominância numérica, está relacionada ao fato do GA executar um resgate de artigos científicos em toda web, teoricamente não possuindo limites (FALAGAS et al., 2008), diferente das outras duas bases empregadas neste estudo.

Ressalta-se ainda que, na utilização das palavras-chaves mencionadas acima, procurou-se selecionar os campo de “busca em todo artigo”, “busca no título/resumo” e “busca no título/resumo/palavras-chaves” para as bases Google Acadêmico, PubMed e Scopus, respectivamente.

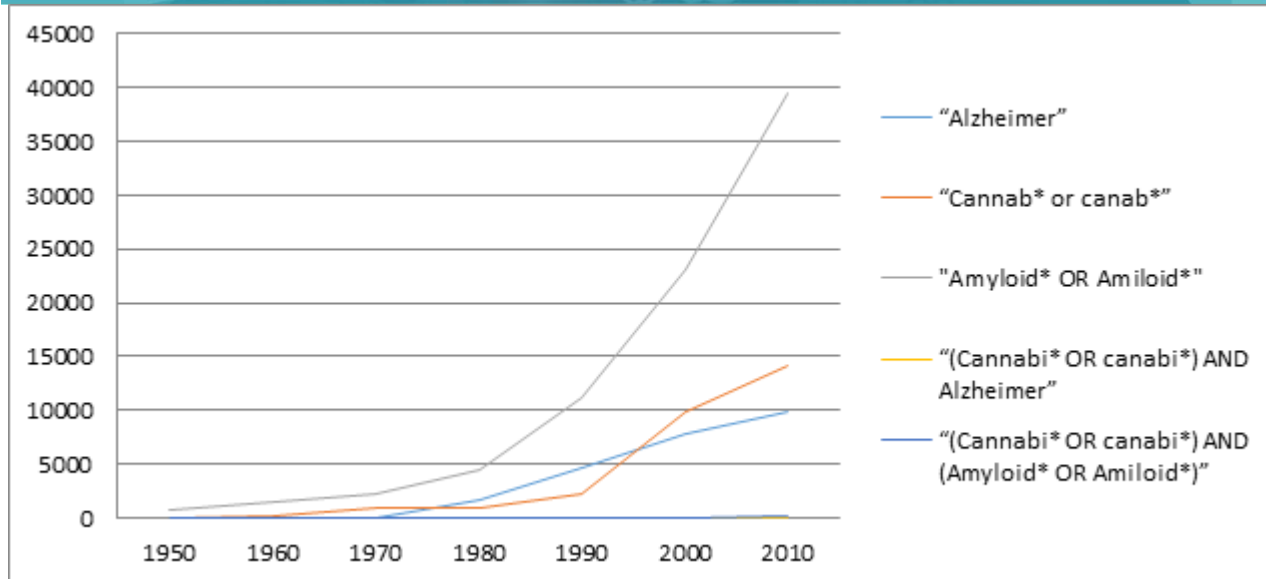
Com a observação dos dados reunidos através da busca pelo PubMed, conforme Gráfico 3, base utilizada pela comunidade biomédica latino-americana, foi observado uma ascensão exponencial da palavras-chave "Amyloid* OR Amiloid*".

Gráfico 3. Ascendência de Publicações com as palavras-chave no PubMed.

⁵ Base criada no ano de 2004, considerada hoje a maior base de dados multidisciplinar de resumos, citações e textos completos da literatura científica mundial (OLIVEIRA; GRÁCIO, 2012).

⁶ Base criada no ano de 1996, tornando-se a maior fonte de referências de artigos científicos no meio biomédico (FALAGAS et al., 2008).

⁷ Base criada em novembro de 2004, na versão em língua inglesa, o GA foi disponibilizado em português em janeiro de 2006.

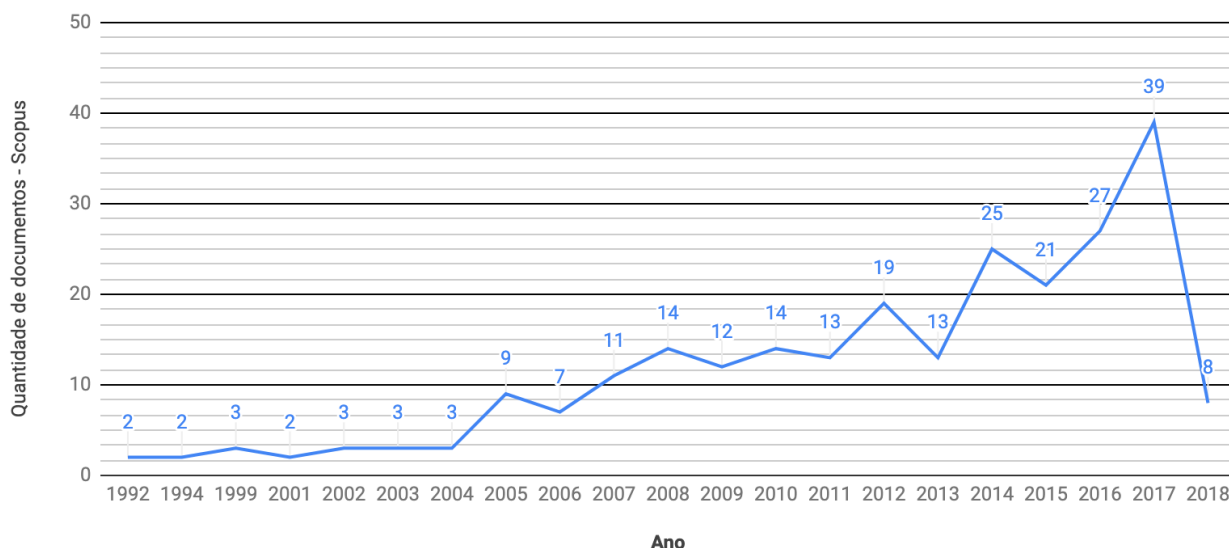


Fonte: Autoria Própria, (2019)

Vale destacar ainda que, no *PubMed*, os termos ““Amyloid* OR Amiloid*”” tem registro em publicações datadas do ano de 1864, contabilizando um total de 83.043,00 de resultados na plataforma; este resultado expõe a existência de uma ampla quantia de estudos relacionados a substância glicoproteica, diferentemente, das palavras-chave ““(Cannabi* OR canabi*) AND Alzheimer””, que apresentam 27 resultados, e tem publicações datadas a partir do ano de 2004, ressaltando que é necessário o desenvolvimento de novas pesquisas que relacionem a substância canabidiol para o tratamento do Alzheimer.

As buscas realizadas através da *Scopus* para as palavras- chave ““(Cannabi* OR canabi*) AND Alzheimer””, apresentam os seguintes resultados, conforme Gráfico 4.

Gráfico 4. Número de documentos publicados entre 1992 a 2018.



Fonte: Autoria própria, (2019)

No Gráfico 4, verifica-se a projeção dos documentos que foram publicados durante o período de 1992 a 2018. É preciso ressaltar que o declínio no número de documentos referente ao ano de 2018, só ocorre, pois, os dados foram coletados no dia 22 de maio de 2018, restando ainda mais de sete meses para o final do ano.

A Quadro 3, apresenta a lista dos países que mais realizaram publicações com as palavras-chave “(Cannabi* OR canabi*) AND Alzheimer”.

Quadro 3 -Países com maior índice de documentos.

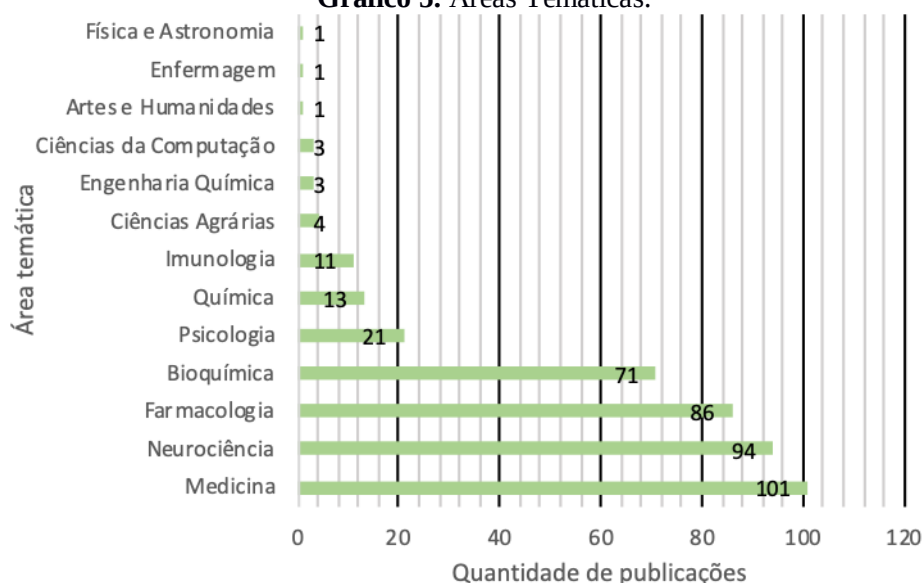
País / Território	Documentos
Estados Unidos	62
Espanha	39
Itália	36
Alemanha	14
Reino Unido	13
Indefinido	13
Austrália	12
China	12
França	8
Países Baixos	7

Fonte: Autoria Própria, 2018.

Dentre os países que mais apresentam publicações com as palavras-chave “(Cannabi* OR canabi*) AND Alzheimer”, destacam-se Estados Unidos com sessenta e dois documentos, Espanha com trinta e nove documentos e Itália com trinta e seis documentos, na primeira, segunda e terceira posição, respectivamente.

Quanto às áreas temáticas para publicações com esse tema, destacamos as dez principais áreas temáticas abordadas, sendo elas: Medicina (101), Neurociência (94), Farmacologia, Toxicologia e Farmacêutica (86), Bioquímica, Genética e Biologia Molecular (71), Psicologia (21), Química (13), Imunologia e Microbiologia (11), Ciências Agrárias e Biológicas (4), Engenharia Química (3), Ciências da Computação (3), Artes e Humanidades (1), Enfermagem (1) e Física e Astronomia (1), conforme informação do Gráfico 5.

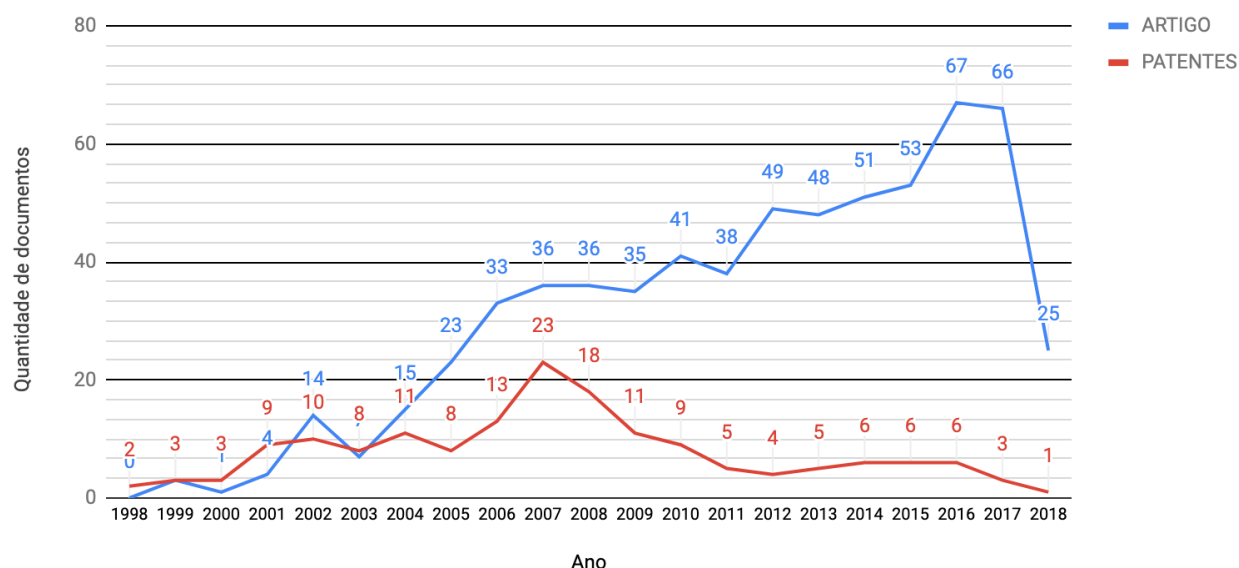
Gráfico 5. Áreas Temáticas.



Fonte: Autoria própria, (2019).

Para fins de análise da evolução do número de produções ao longo dos anos, foi utilizado o termo “(Cannabi* OR canabi*) AND Alzheimer”, nas Orbit e Scopus para patentes e artigos respectivamente. A partir dos resultados, podemos inferir que há uma crescente produção acadêmica sobre o tema, com um salto entre os anos de 2003 a 2008. Já os depósitos de patentes seguem uma constante na variação de produções por ano, com um pico também no ano de 2007, conforme Gráfico 6

Gráfico 6. Correlação entre artigos e patentes ao longo do tempo



Fonte: Autoria Própria, (2019)

CONCLUSÕES

As pesquisas apontam que a eficácia da *cannabis* para o tratamento da doença de Alzheimer está relacionada a dois dos principais canabinóides encontrados na planta, o canabidiol (CBD) e o tetrahydrocannabinol (THC) que reduzem o acúmulo de placas beta-amiloides, ratificando assim a potencialidade da *cannabis* para o tratamento da doença.

O CBD tem a capacidade de controlar a função microglial e de neuroinflamação, favorecendo a taxa de sobrevivência das células por meio da combinação dos seus efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes e neuroprotetores, os quais atuam contra a toxicidade causado pelo acúmulo dos peptídeos beta-amiloides.

Por meio da avaliação dos documentos de depósitos de patente e dos artigos científicos publicados a respeito da temática, constata-se que há um amplo interesse em relação ao uso de derivados de *cannabis* para o tratamento de demências, principalmente no caso do Alzheimer. Entretanto, ainda que exista crescente e significativo aumento na quantidade de publicação de artigos quanto no depósito de patentes, nota-se uma divergência numérica considerável, quando comparamos os dois itens, o número de artigos publicados é bem maior do que o número de patentes depositadas.

O resultado da distorção entre o teórico e o prático gera um efeito visível, o crescimento de publicações científicas por si só, não produz efeito real para gerar impacto ou incremento na produção tecnológica e não gerando inovação nas empresas. Transformar o conhecimento apenas em publicações científicas traz, não apenas atraso tecnológico, como nesse caso também, impossibilita o desenvolvimento de uma medicação eficaz para a cura do Alzheimer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRASIL, Ministério da Saúde, <http://www.brasil.gov.br/saude/2012/04/mal-de-alzheimer>, 2012
- ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL (ADI) **World Alzheimer Report 2009**. Alzheimer's Disease International.
- EUBANKS, Lisa M., et al. "A molecular link between the active component of marijuana and Alzheimer's disease pathology." **Molecular pharmaceuticals** 3.6 (2006): 773-777.
- HONÓRIO, K. M., ARROIO, A. e SILVA, A. B. F. "Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis sativa." **Química nova** 29.2 (2006): 318.
- PEDRAZZI, J. F. C., et al. "Perfil antipsicótico do canabidiol." **Medicina** (Ribeirão Preto. Online) 47.2 (2014): 112-119.
- MATSUDA, L. A.; LOLAIT, S. J.; BROWNSTEIN, M. J.; YOUNG, A. C.; BONNER, T. I. «Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA». **Nature** (em inglês). 346 (6284): 561–564. doi:10.1038/346561a0, 1990.
- PACHER, P.; MECHOULAM, R. «Is lipid signaling through cannabinoid 2 receptors part of a protective system?». **Progress in Lipid Research**. 50 (2): 193–211. PMID 21295074. doi:10.1016/j.plipres.2011.01.001
- LEMOS, L., BARCELAR, T. S. e FIALHO, M. "O uso de canabinóides como alternativa para o tratamento do Alzheimer." (2018)
- MARTINEZ, M. E. M., SANTOS D. A. e WINTER, E. "MAPEAMENTO POR MEIO DE DOCUMENTOS PATENTÁRIOS DEPOSITADOS NO BRASIL DAS TECNOLOGIAS DO SETOR DE CELULOSE E PAPEL." **O PAPEL** 76.10 (2015): 77-81.
- FALAGAS, M. E; PITSOUNI, E. I.; MALIETZIS, G. A.; PAPPAS, Georgious. Comparison of PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar: strengths and weaknesses. Scientific Databases, Pros and cons . **The FASEB Journal**, Vol. 22 February 2008.
- PUCCINI, L. R. S. et al. Comparativo entre as bases de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico com o foco na temática Educação Médica. **Cadernos UniFOA**, Volta Redonda, n. 28, p. 75-82, ago. 2015
- JACSO, P. As we may search – Comparison of major features of the Web of Science, Scopus and Google Scholar citation-based and citation-enhanced databases. **Current Science**, v. 89, n. 9, p. 1537-1547, nov. 2005.
- GRÁCIO, M. C. C.; OLIVEIRA, E. F. T. de. Visibilidade dos pesquisadores no periódico Scientometrics a partir da perspectiva brasileira: um estudo de cocitação. **Em Questão**, Porto Alegre, v. 18, Edição Especial, p. 99-113, dez. 2012.
- <https://veja.abril.com.br/saude/anvisa-autoriza-medicamento-a-base-de-maconha-para-alzheimer/>
- <https://www.bloomberg.com/research/stocks/private/snapshot.asp?privcapId=20950083>
- <http://www.corporativo.msdonline.com.br/>
- <http://www.sanofi.com.br/l/br/pt/index.jsp>