

Monitoramento tecnológico de terapêuticas utilizadas para prevenção e tratamento da síndrome alcoólica fetal do período pré ao pós-natal

Technological monitoring of therapies used for the prevention and treatment of fetal alcohol syndrome in the pre to the post-natal period

Vigilancia tecnológica de las terapias utilizadas para la prevención y el tratamiento del síndrome alcohólico fetal en el período prenatal y postnatal

Maria Letícia Santos Carnaúba da Silva¹, Amanda Rodrigues dos Santos Magnabosco¹, Pabyton Gonçalves Cadena¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar o cenário da inovação tecnológica e o rumo das pesquisas envolvendo possíveis terapias para a síndrome alcoólica fetal. **Métodos:** Se trata de uma pesquisa de caráter descritivo que mapeou e avaliou as tecnologias dos artigos e documentos de patentes disponíveis em bases de dados científicas e tecnológicas, publicados entre os anos 2000 até 2021. Foram selecionados os documentados que apresentaram medidas terapêuticas para síndrome alcoólica fetal ou os transtornos do espectro alcoólico fetal ministradas do período pré ao pós-natal. Os dados obtidos foram expressos na forma de gráficos e tabelas, utilizando o software Microsoft Excel 365®. **Resultados:** Foram extraídos 41 documentos de patentes e 65 artigos. Os Estados Unidos foi o país com produção mais expressiva com 65,3% dos artigos e 41,5% das patentes, sendo os institutos de pesquisa os principais responsáveis por tais documentos. Murinos e *zebrafish* foram os animais modelos mais frequentes, com a maioria das terapêuticas aplicadas no período pré-natal, contra as anomalias de crescimento, visando bloquear seu desenvolvimento. **Conclusão:** Conclui-se que a produção de patentes é baixa em comparação aos artigos e que uma possível cura ainda não existe, sendo o não consumo de álcool na gestação a melhor estratégia para prevenir a doença.

Palavras-chave: Transtornos do espectro alcoólico fetal, Prevenção, Tratamento, Revisão, Base de dados.

ABSTRACT

Objective: To analyze the scenario of technological innovation and the direction of research involving possible therapies for fetal alcohol syndrome. **Methods:** This is descriptive research that mapped and evaluated the technologies of articles and patent documents available in scientific and technological databases, published between the years 2000 to 2021. The documents that presented therapeutic measures for fetal alcohol syndrome or fetal alcohol spectrum disorders delivered from the prenatal to the postnatal period were selected. The data obtained were expressed as graphs and tables using Microsoft Excel 365® software. **Results:** 41 patent documents and 65 articles were extracted. The United States was the country with the most expressive production with 65.3% of the articles and 41.5% of the patents, with research institutes being the main ones responsible for such documents. Murine and zebrafish were the most frequent animal models, with most therapies applied in the prenatal period and aimed at protection against growth abnormalities, to block their development. **Conclusion:** We conclude that the production of patents is low compared to articles and that a possible cure does not exist yet, and that not consuming alcohol during pregnancy is the best strategy to prevent the disease.

Keywords: Fetal alcohol spectrum disorders, Prevention, Treatment, Review, Database.

¹ Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), Recife - PE.

RESUMEN

Objetivo: Analizar el escenario de la innovación tecnológica y la dirección de la investigación sobre posibles terapias para el síndrome alcohólico fetal. **Métodos:** Es una investigación descriptiva de las tecnologías de los artículos y documentos de patentes disponibles en las bases de datos científicas y tecnológicas, publicados entre los años 2000 – 2021. Se seleccionaron aquellos documentados que presentaban medidas terapéuticas para el síndrome alcohólico fetal o para los trastornos del espectro alcohólico fetal, suministrados desde el periodo pré a postnatal. Los datos obtenidos se expresaron en forma de gráficos y tablas, utilizando el software Microsoft Excel 365®. **Resultados:** Se extrajeron 41 documentos de patentes y 65 artículos. Estados Unidos tuvo la producción más expresiva, 65,3% de los artículos y el 41,5% de las patentes, siendo los institutos de investigación los principales responsables. Los modelos animales más frecuentes fueron los murinos y el *zebrafish*. La mayoría de las terapias se aplicaron en el periodo prenatal, contra las anomalías del crecimiento, para bloquear su desarrollo. **Conclusión:** Se concluye que la producción de patentes es baja en comparación con los artículos y que aún no existe una posible cura. No consumir alcohol durante el embarazo es la mejor estrategia para prevenir la enfermedad.

Palabras clave: Trastornos del espectro alcohólico fetal, Prevención, Tratamiento, Revisión, Base de datos.

INTRODUÇÃO

A Síndrome Alcoólica Fetal (SAF) é a condição mais grave dentre os Transtornos do Espectro Alcoólico Fetal (TEAF), um complexo que compreende os distúrbios causados pela exposição pré-natal ao álcool (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS), 2020). O potencial teratogênico do álcool o torna a principal causa não congênita de deficiências físicas e neurológicas de nascimento no ocidente (POPOVA S, et al., 2021).

Anomalias craniofaciais, crescimento retardado pré e pós-natal e anomalias do Sistema Nervoso Central (SNC) são as principais manifestações do TEAF. Podem ocorrer, também, defeitos estruturais nos sistemas cardiovascular, renal, músculo esquelético, ocular e auditivo (OPAS, 2020).

A patologia do desenvolvimento do TEAF ainda não foi completamente elucidada, mas se sabe que a exposição ao álcool em qualquer parte do período pré-natal aumenta o risco de aparecimento de efeitos teratogênicos (OBLADEN M, 2021; OPAS, 2020). Por isso, a abstinência total durante todo o período gestacional é a recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS) (2021). Embora o fornecimento de informações sobre os efeitos teratogênicos do álcool esteja no plano dos órgãos de saúde, e a maioria das mulheres interrompa o consumo deste quando gestantes, a cada ano, 13 milhões de gestações são expostas ao álcool no mundo, e destas ao menos 1 milhão desenvolverão o TEAF (LEE E, et al., 2021; POPOVA S, et al., 2021).

Recentemente, Vorgias D e Bernstein B (2021) apontaram que a incidência do TEAF varia de 24 a 28 casos por 1000 nascidos vivos, e a de SAF varia de seis a nove casos por 1.000. Sua frequência é comparável à do espectro autista e sua incidência diária supera a de outros distúrbios do desenvolvimento, como a síndrome de Down e anencefalia (OMS, 2021; LANGE S, et al., 2017). Entretanto, ainda é considerada uma epidemia oculta (CLARREN SK e LUTKE J, 2008). Não há cura para SAF ou TEAF, devido a permanência dos danos ao SNC (OEI JL, 2020; VORGIAS D e BERNSTEIN B, 2021).

Apesar da SAF e do TEAF serem reconhecidos como um problema de saúde pública mundial, a principal forma de tratamento são recursos educacionais e terapias para reduzir os efeitos teratogênicos, e a prevenção é principalmente a abstinência do álcool durante a gestação (OPAS, 2020; POPOVA S, et al., 2021; VORGIAS D e BERNSTEIN B, 2021).

Atualmente, com maior atenção das autoridades, se vê um crescimento de pesquisas que exploram opções terapêuticas para reverter ou prevenir SAF e TEAF, produzindo uma quantidade significativa de conhecimento e tecnologia (POPOVA S, et al., 2021). Estas pesquisas fazem uso de modelos animais como o *zebrafish* (*Danio rerio*) e murinos (*Murinae sp.*) (FERNANDES Y, et al., 2018; ALMEIDA L, et al., 2020).

Há também interesse no uso de suplementos nutricionais já utilizados na gestação como ácido fólico, quercetina, colina, e antioxidantes como vitaminas C e E (POPOVA S, et al., 2021; ERNST AM, 2022; GARCÍA-ALGAR O, et al., 2021). Também, por mecanismos já existentes no corpo capazes de bloquear os efeitos do álcool ou aumentar a plasticidade celular (IDRUS NH e THOMAS JD, 2011; ZHANG Y, et al., 2018).

Para manter uma atualização do que vem sendo produzido relacionado a SAF e TEAF, e quais lacunas existem, surge a necessidade de realização de monitoramento tecnológico. Como envolve informações tecnológicas e possivelmente industriais, além de científicas, não se pode utilizar apenas fontes clássicas da cultura acadêmica, como artigos científicos e livros (BALTAZAR LF, et al., 2021).

É necessário incluir a leitura de documentos de patente nas pesquisas bibliográficas, pois estes abrigam cerca de 2/3 de toda a informação tecnológica produzida no mundo (INPI, 2012). É a principal fonte de conhecimento técnico existente e um difusor de informação (MARQUES HR, et al., 2014; BALTAZAR LF, et al., 2021). Nesse caso, se faz um monitoramento tecnológico, que consiste na coleta, análise e validação de informação relacionada aos desenvolvimentos científico e tecnológico na área de interesse (SILVA WB, et al., 2021).

Diante do exposto, o presente trabalho tem como objetivo realizar um monitoramento tecnológico em artigos científicos e patentes e avaliar o perfil dos trabalhos encontrados envolvendo terapêuticas para prevenção e/ou tratamento da SAF, identificando os principais inventores, país de origem, quantidade de publicações por ano e tipo de documento, e as principais terapêuticas estudadas, com o intuito de analisar o cenário da inovação tecnológica, propriedade intelectual, e o rumo das pesquisas envolvendo possíveis terapias para SAF e TEAF.

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa quantitativa e qualitativa de caráter descritivo que utilizou de bases de dados e um site de informação para monitorar acerca da questão tema: “Medidas terapêuticas para prevenção e tratamento da síndrome do alcoolismo fetal”.

Os critérios adotados para inclusão na pesquisa foram: O trabalho deveria ter sido publicado entre os anos 2000 e 2021, objetivando selecionar os trabalhos mais atuais e relevantes; deveria especificamente citar a síndrome do alcoolismo fetal (SAF) ou os transtornos do espectro alcoólico fetal (TEAF) no título ou no resumo; deveria apresentar uma medida terapêutica, aqui definida como um protocolo de tratamento estabelecido para prevenir, intervir ou tratar determinado agravo (REZENDE, 2010). E a terapêutica apresentada deveria ser ministrada do período pré ao pós-natal, este último correspondendo ao período que se inicia após o nascimento do bebê e se estende até seis semanas (42 dias) após o nascimento (BRASIL, 2019).

Busca de patentes

O monitoramento tecnológico foi realizado nas principais bases de dados de patentes nacionais e internacionais, tais quais o INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial), *Espacenet* (Base de dados do Escritório Europeu de Patentes), *Patentscope* (Plataforma da WIPO – *World Intellectual Property Organization*) e o *The Lens* (projeto da Empresa Cambia em colaboração com o Instituto de Tecnologia de Massachusetts e a Universidade de Boston). Na busca, foram utilizadas palavras-chave em português (INPI) e inglês (*The Lens*, *Patentscope* e *Espacenet*), adotando a metodologia de revisão sistemática, onde as palavras-chaves e o histórico de busca foram monitorados. Adicionalmente, o Google *patents* foi utilizado para auxiliar na leitura e identificação dos documentos.

No *Patentscope*, no *Lens* e no *Espacenet*, o monitoramento foi feito com o comando *simple search*, com os operadores booleanos “AND” e “OR” e o campo “*single family member*”, para evitar repetições, e o período discriminado de 2000-2021. Também foi utilizado o filtro de “expressão inteira” ou “expressão exata” aparecendo no título ou no resumo. No INPI a pesquisa foi feita com os comandos “pesquisa básica”, “no resumo” e “expressão exata”.

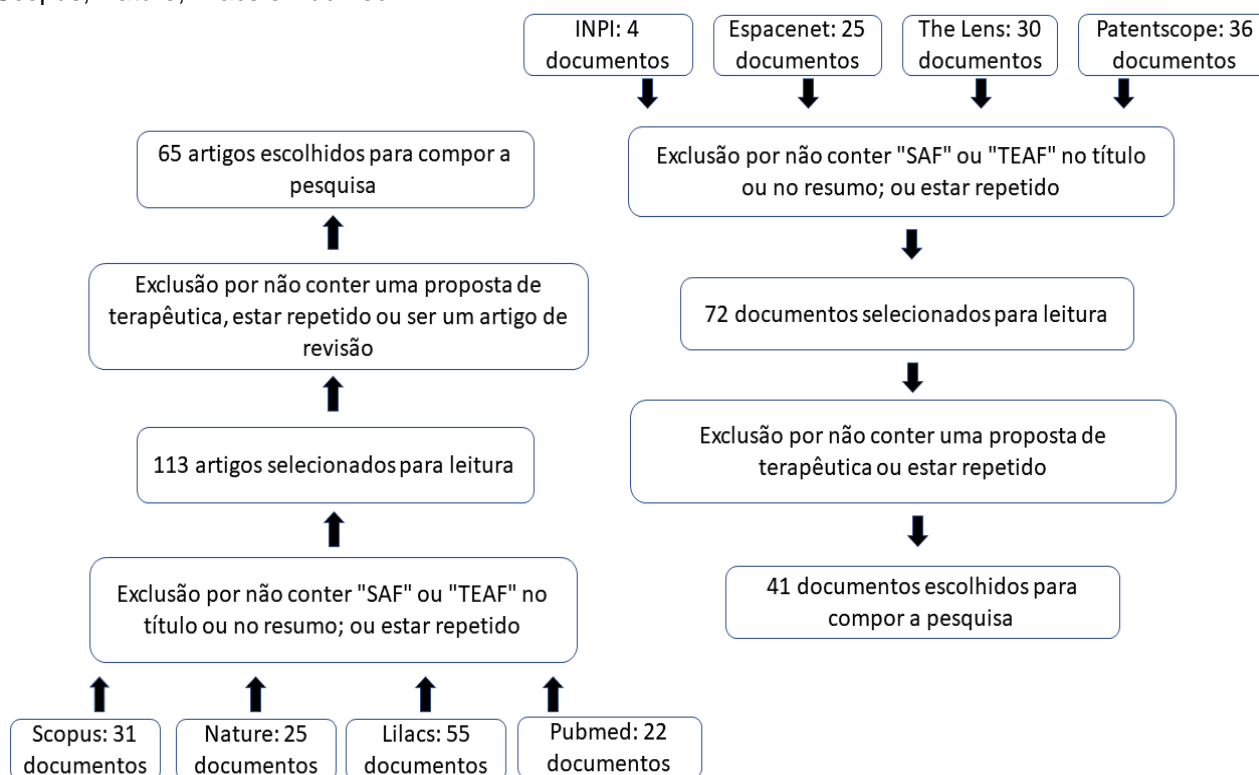
Utilizando os termos “*fetal alcohol syndrome*” e “FASD” (sigla em inglês para o TEAF) como sinônimos, em razão do grande aparecimento desse segundo nos resumos, foi elaborado um protocolo de pesquisa, com a adição dos termos “*treatment*” e “*prevent*”. O termo “*neuroprotector*”, apesar de ser restritivo, foi utilizado em razão do sistema nervoso central ser o sistema mais afetado pela exposição ao álcool (LANGE et al., 2017), e, por isso, um grande alvo dos estudos.

Também, se fez uso da *International Patent Classification* (IPC’s), que é a classificação internacional de patentes, classificando os documentos na área da tecnologia a qual correspondem. Foram utilizadas as classificações A61K e A61P (Figura 1).

Busca de artigos

Para o monitoramento de artigos foram utilizadas 4 bases de dados: Lilacs, Pubmed, *Scopus* e *Nature*. Em todas, se utilizou os comandos “pesquisa básica”, “título ou resumo” e “palavra-chave”, com o critério de tempo sendo estabelecido entre 2000-2021. Combinações dos seguintes termos foram utilizadas: “*fetal alcohol syndrome*”, acompanhado, com o auxílio do operador booleano “AND”, dos seguintes termos; “*protective*”, “*treatment*”, “*prevent*”. Também foram utilizados descritores fornecidos pelas bases de dados: “*ethanol/antagonists and inhibitors*”, “*fetal alcohol spectrum disorders/drug therapy*”, “*neuroprotective agents/pharmacology*”, “*alcohol exposure*”, “*alcohol disorders*” (Figura 1).

Figura 1 - Resultados das estratégias de busca nos bancos INPI, Espacenet, The Lens, Patentscope, Scopus, Nature, Lilacs e Pubmed.



Fonte: Silva MLSC, et al., 2022.

Análise de dados

Após a obtenção dos dados, os documentos foram filtrados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão anteriormente apresentados. Foram excluídos, também, os documentos repetidos. Os trabalhos selecionados tiveram as seguintes categorias analisadas, discutidas e comparadas: Terapêutica, período de tratamento, animal modelo, ano de publicação e país de origem. No caso das patentes, foi discutido,

também, o depositante, o status de publicação da patente, os IPC's mais comuns e patentes que estão sob o Tratado de Cooperação de Patentes (PCT), que permite a proteção patentária, simultaneamente, em diversos países com um único depósito, facilitando o pedido de proteção fora de seu território nacional (INPI, 2020).

Os dados obtidos dessa classificação foram expressos na forma de gráficos e tabelas, produzidos utilizando o software Microsoft Excel 365®.

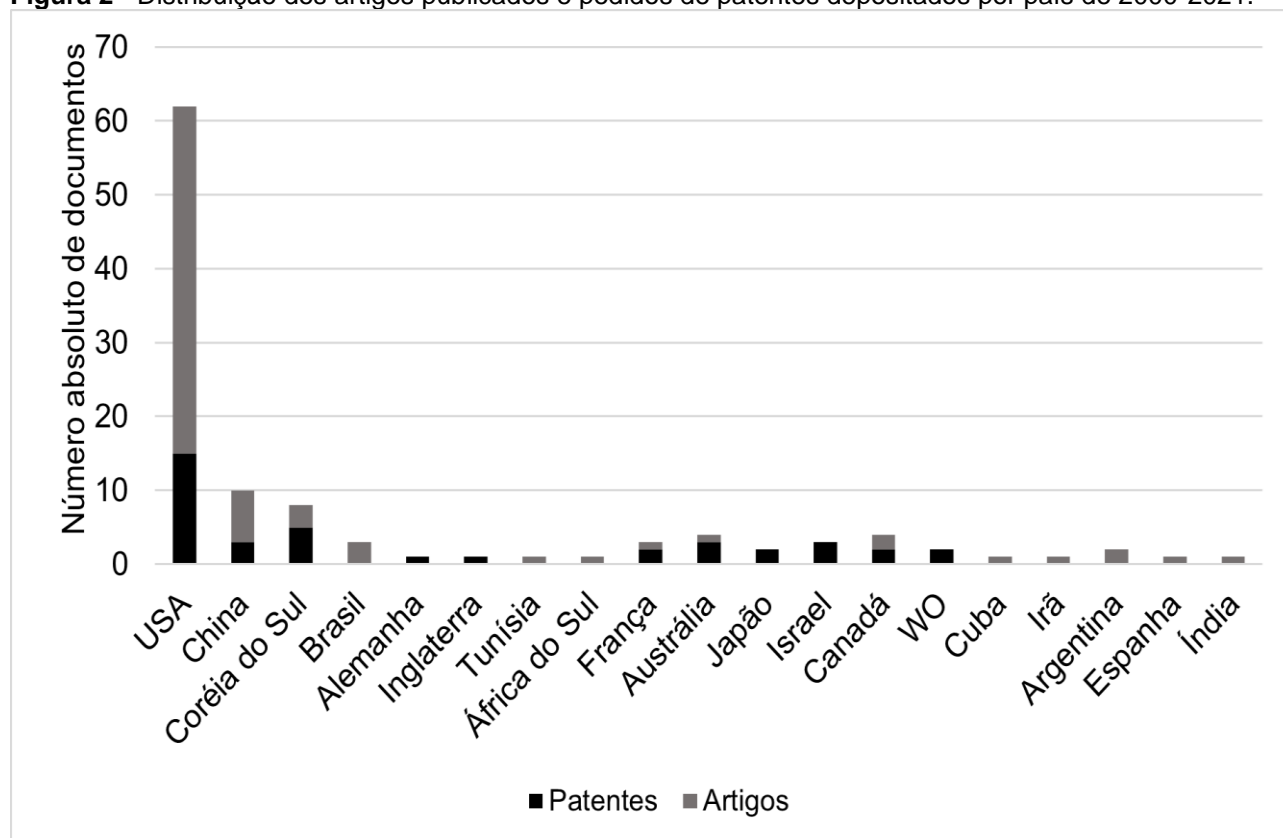
RESULTADOS

Em relação as patentes, a busca realizada no INPI resultou em 4 documentos, dos quais apenas 1 se encaixava nos critérios. No *Espacenet* se obteve 8 resultados. O *Patentscope* revelou 36 documentos. No *Lens*, foram encontrados 12 documentos. No fim, após a leitura e verificação de critérios, foram selecionados 41 documentos de patentes.

No caso dos artigos, a pesquisa começou no LILACS, onde foram encontrados 668 resultados, com apenas 34 que se encaixavam nos critérios. 22 artigos foram encontrados no Pubmed, com apenas 10 sendo selecionados. No *Scopus* foram encontrados 34 resultados, com apenas 21 selecionados. Na *Nature* não se encontrou novos resultados. Ao todo, foram selecionados 65 artigos.

Analisando os países com o maior número de depósitos de patentes, se verificou a possibilidade de fazer um paralelo com aqueles que mais publicam artigos sobre o tema (**Figura 2**). Em primeiro lugar, estão os Estados Unidos, com 65,3% dos artigos publicados e 41,5% das patentes depositadas. O segundo lugar difere, pois, a Coreia do Sul fica em segundo lugar com 12,2% dos depósitos de patente, enquanto a China divide o terceiro lugar com Israel e a Austrália, com 7,3%. Já no que diz respeito a artigos, o segundo lugar fica com a China com 9,7%. O Brasil fica em terceiro lugar, junto com a Coreia do Sul, ambos com 4,2% dos artigos. Das patentes, 78% estão sob PCT.

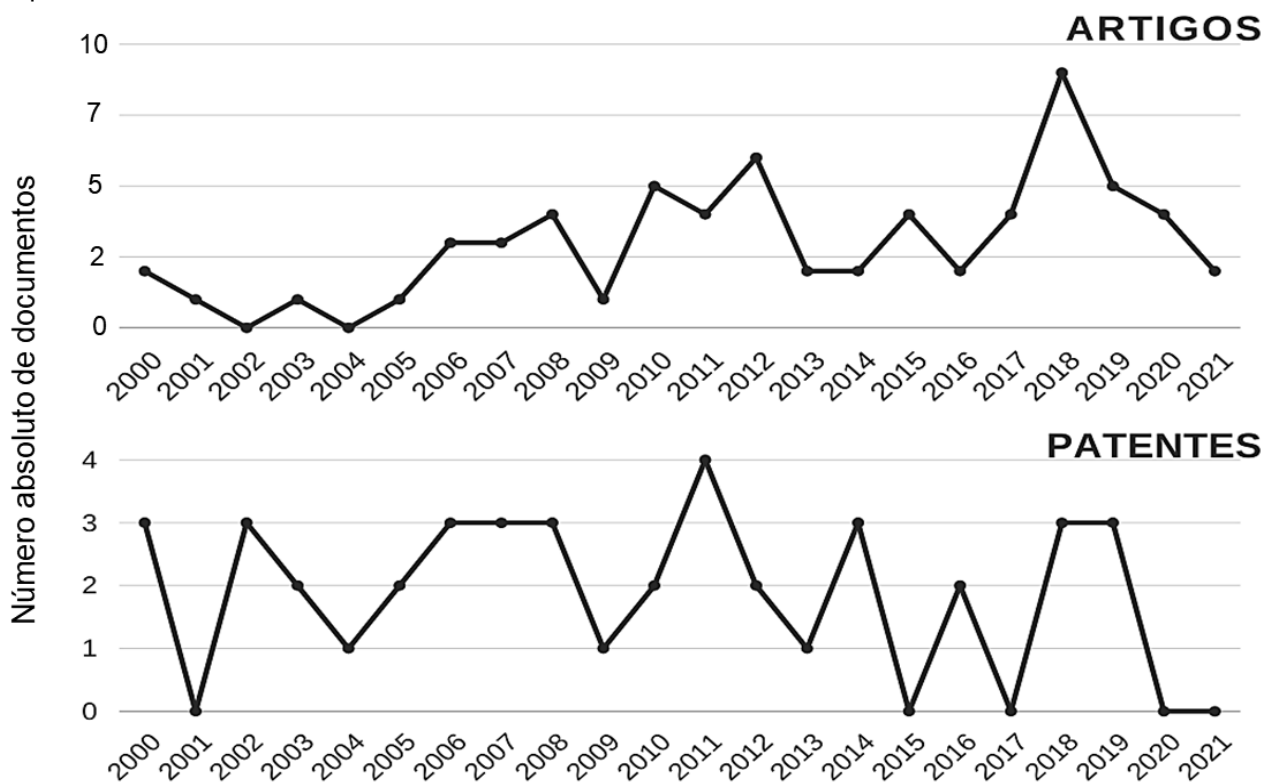
Figura 2 - Distribuição dos artigos publicados e pedidos de patentes depositados por país de 2000-2021.



Fonte: Silva MLSC, et al., 2022.

Já ao analisar a evolução temporal, se percebe que as publicações de artigos são mais frequentes a partir de 2010, com grande crescimento em 2018. Em matéria de patentes, não se verifica uma tendência de crescimento no período analisado, e a queda que se vê em 2021 se deve ao sigilo imposto às patentes antes de sua publicação na data da pesquisa (**Figura 3**).

Figura 3 - Avaliação temporal do número absoluto de artigos publicados e pedidos de patentes depositados no período de 2000-2021.



Fonte: Silva MLSC, et al., 2022.

Em relação as patentes, os depositantes são um importante indicador dos maiores investidores em inovação e pesquisa de determinado setor. Na presente pesquisa, os institutos de pesquisa, como as universidades, são os principais responsáveis pelos depósitos, com 34,1%, sendo seguida pelas empresas privadas, com 26,8%, e, bem próximo, com 24,4%, estão as titularidades mistas, em que há parcerias entre os tipos de depositantes. Depósitos de pessoas físicas contabilizaram 14,6% dos pedidos.

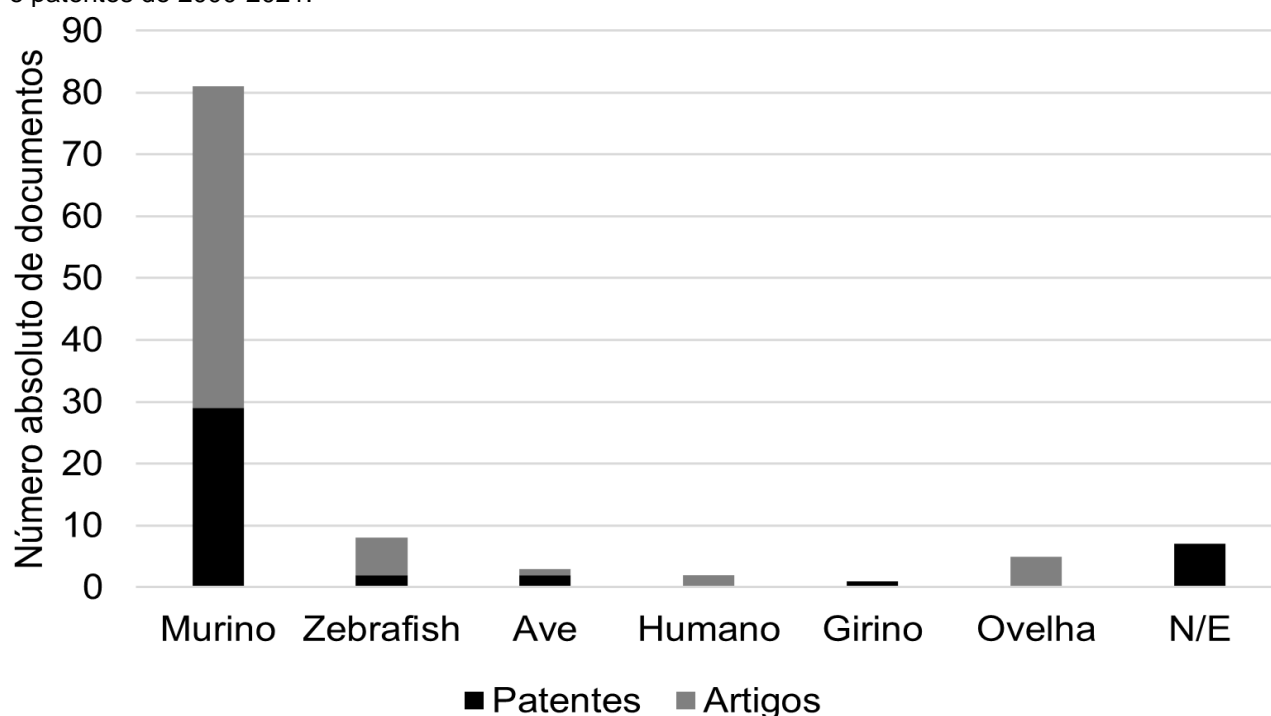
Dois pontos que valem uma menção são os IPC's e o *status* de publicação da patente. Nos documentos deste trabalho, os dois IPC's mais encontrados são A61K, categoria de preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas, e A61P, atividades terapêuticas específicas de compostos químicos ou preparações medicinais, com 87,8% e 70,7%, respectivamente.

Quanto ao *status* de publicação, no geral, são dois os códigos, que variam dependendo do país, mas que neste trabalho e nas bases de dados consultadas, aparecem como "A" para quando o pedido de patente é feito e está pendente e "B" à patente concedida, mesmo que esta não esteja concedida no país de origem. Aqui foram encontrados, em sua maioria, o código A, com 63,4%, enquanto B é de 36,6%. Isto indica que estamos falando de novas tecnologias que tendem a chegar ao mercado futuramente, pois o depósito de um pedido de patente é parte do processo de inovação e não seu fim.

Em pesquisas que envolvem um fármaco e suas terapêuticas, é comum se utilizar animais modelo na realização dos testes, para determinar importantes características como efetividade, mecanismo de ação, farmacocinética e toxicidade. Em ambos os tipos de publicação, o animal modelo mais utilizado foi o murino, com 69% nas patentes e 78,5% nos artigos. Animais como o *zebrafish* (*Danio rerio*) também vêm

crescendo, principalmente como animal modelo da SAF, na pesquisa ele aparece com 4,8% em patentes e 9,1% em artigos. As pesquisas em humanos foram pequenas, devido às questões éticas, e aparecem apenas em artigos (3%). Em patentes, muitos dos documentos não especificaram um modelo animal mesmo tendo testes biológicos e isto correspondeu a 16,7% dos nossos resultados. Também foram encontrados documentos de patente que usaram aves, ovelhas e até mesmo girinos (**Figura 4**).

Figura 4 - Quantificação de modelos animais utilizados para pesquisa de síndrome alcoólica fetal em artigos e patentes de 2000-2021.



Legenda: N/E = Não Especificado. Trabalhos em que um modelo animal não é citado.

Fonte: Silva MLSC, et al., 2022.

Devido a amplitude de efeitos adversos do TEAF, os alvos das pesquisas foram agrupados de acordo com as características que são utilizadas como critérios de diagnóstico segundo a OPAS (2020), sendo elas: características faciais, anomalias de crescimento, anomalias do SNC e comprometimento neurocomportamental.

As anomalias de crescimento são as mais encontradas nos trabalhos, com mais que a metade (56,1%) das patentes, e 47,7% dos artigos. Em seguida, nas patentes, vêm as anomalias do SNC com 29,3% dos documentos. Nos artigos esse segundo lugar, com 26,2%, é ocupado pelo comprometimento neurocomportamental. As características faciais aparecem apenas nos artigos (4,6%) (**Figura 5**).

Como o nosso estudo tem o foco nas terapêuticas, o período em que estas são ministradas é um ponto importante. Nas patentes, várias acabaram por não especificar um período de ministração, mas o maior percentual (43,9%) ficou para as aplicadas no período pós-natal. Em seguida, vêm os tratamentos pré-natais, com 29,3%. Também houve pesquisas em que a terapêutica podia ser aplicada nos dois períodos.

Nos artigos, o maior percentual ficou para as intervenções no período pré-natal (69,2%) e depois vieram as feitas no período pós-natal, com 29,2%. Apenas 1,5% das terapêuticas foram aplicadas nos dois períodos (**Figura 5**).

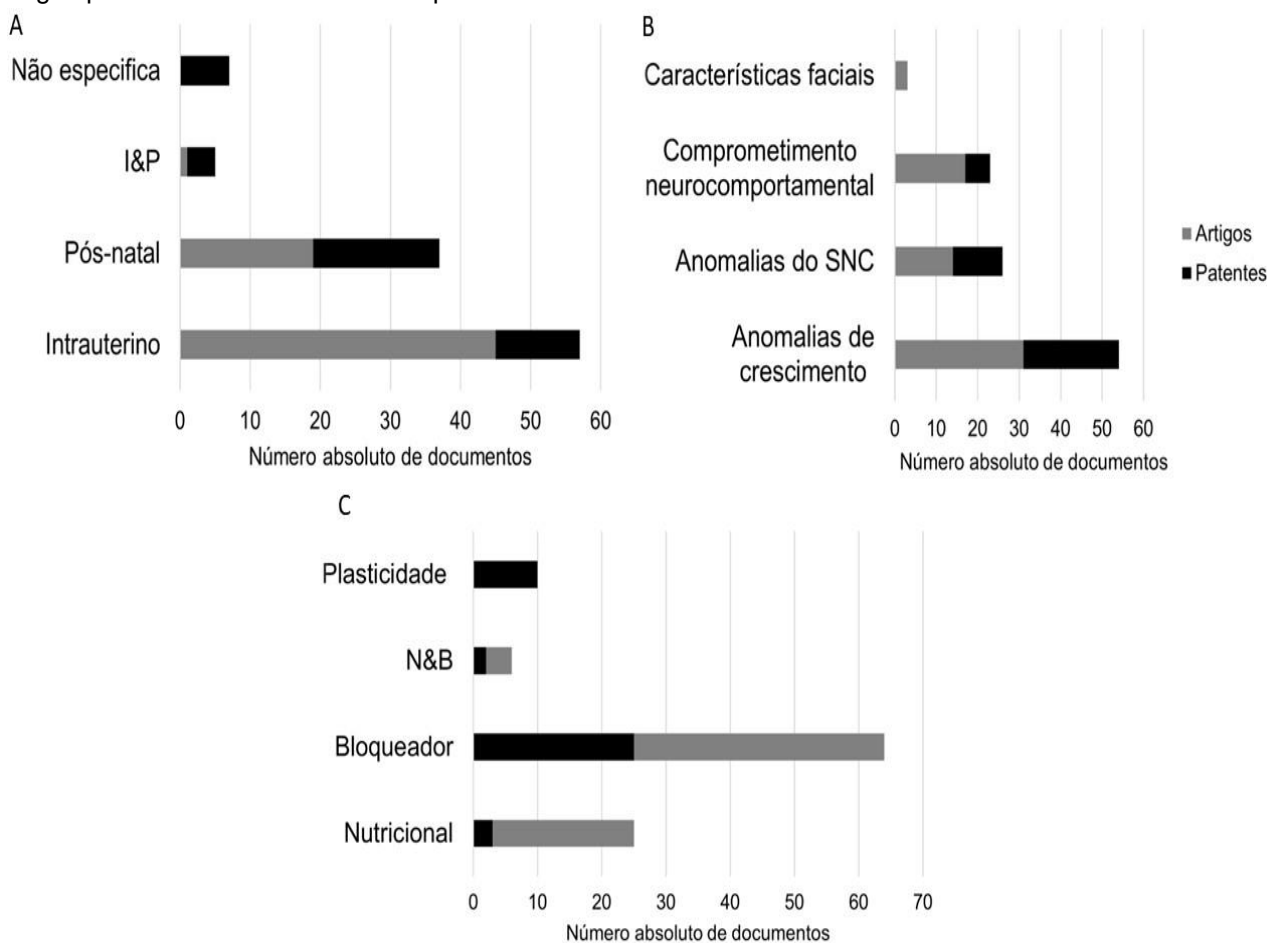
Finalmente, foram propostas medidas terapêuticas e intervenções, que também precisam ser agrupadas. Existem propostas que utilizam bloqueadores do desenvolvimento do TEAF; outras são nutricionais, com uso de suplementação; e as que envolvem plasticidade celular (IDRUS NM e THOMAS JD, 2011).

Neste trabalho, as terapêuticas mais encontradas foram as bloqueadoras, muito similar no caso de artigos (60%) e patentes (61%). As estratégias encontradas traziam antagonistas de receptores de membrana, antioxidantes e agonistas de serotonina.

Em seguida aparecem as medidas de plasticidade, correspondendo a 26,8% das propostas terapêuticas em patentes, mas não aparecem nos artigos. Essa medida prevê um aumento ou a restauração da plasticidade celular com o uso de inibidores de fosfodiesterase e fatores neurotróficos.

Em artigos, a abordagem nutricional veio em segundo lugar, com 33,8% dos trabalhos e apareceu nos documentos de patentes, com 7,3% (**Figura 5**).

Figura 5 – A: Período de ministração da terapêutica em artigos publicados e documentos de patente. **B:** Alvo da terapêutica em artigos publicados e documentos de patente. **C:** Tipo de intervenção encontrada em artigos publicados e documentos de patente.



Legenda: N&B= Nutricional e bloqueador. Período 2000-2021.

Fonte: Silva MLSC, et al., 2022.

DISCUSSÃO

Apesar de sua alta prevalência, o TEAF é muitas vezes subdiagnosticado, tornando a intervenção mais desafiadora (OPAS, 2020). Neste século, vem crescendo o desenvolvimento de guias oficiais para profissionais de saúde, gestantes e mulheres em idade fértil acerca do TEAF, sendo a principal forma de prevenção atual (LEE E, et al., 2021). Em razão disso, se tem uma necessidade de pesquisar novos agentes terapêuticos e protocolos de tratamento e prevenção contra SAF e TEAF o que foi visto ao recuperar documentos de patente e artigos em nosso estudo (CADENA PG, et al., 2020a).

Nos Estados Unidos da América (EUA), o TEAF é um problema de saúde pública desde o fim dos anos 80. É reconhecido de forma legal, com leis como a que proíbe a venda de bebidas alcoólicas sem um rótulo de aviso sobre os efeitos no feto (PETRENKO CLM e DAVIS AS, 2017). Na presente pesquisa, os EUA foi o país com maior produção de trabalhos sobre SAF e TEAF. No país, existem muitas agências governamentais de fomento para pesquisas que visem reduzir e prevenir o TEAF (PETRENKO CLM e DAVIS AS, 2017). Sua presença na área de propriedade industrial também é muito forte, com uma bem estabelecida cultura de inovação e investimento governamental na área de pesquisa e desenvolvimento (P&D) (GOUVEIA F, 2007).

Dentre os maiores criadores de tecnologia e inovação, estão os institutos de pesquisa, sendo as universidades as maiores reivindicadoras de patentes segundo os nossos resultados. Infelizmente, essa ainda é uma parcela pequena no Brasil, pois em nossa pesquisa, a participação do Brasil foi maior na publicação de artigos. As patentes encontradas pertenciam a universidades estrangeiras. Isso sugeriu fragilidade na cultura de inovação brasileira, visto que o estudo dos documentos de patentes permite avaliar as políticas de P&D de um país (SILVA WB, et al., 2021).

Muitas pesquisas envolvendo o estudo de doenças e síndromes utilizaram modelos animais (FERNANDES Y, et al., 2018; ALMEIDA L, et al., 2020; CADENA PG, et al., 2020a; CADENA PG, et al., 2020b). O que pode ser visto no presente estudo, pois apenas 16,7% dos documentos de patente encontrados não especificaram um modelo animal em seus testes. Esses modelos são úteis na elucidação do desenvolvimento do agravo e na identificação de tratamentos e medidas preventivas (ALMEIDA L, et al., 2020). No estudo do TEAF, eles são muito usados para aferir com precisão as características da dieta e a quantidade exata de álcool consumido por gestantes (FERNANDES Y, et al., 2018), sendo, também, usados em estudos genéticos e moleculares (ALMEIDA L, et al., 2020).

De acordo com os nossos resultados tanto em documentos de patente como artigos, o modelo animal mais usado foi o murino, grupo que contém os camundongos e os ratos. Como mamíferos e vivíparos placentários, eles têm sua fisiologia e desenvolvimento fetal muito similar ao dos humanos sendo muito importante para o estudo do TEAF. Mas, como é comum em pequenos animais, têm reprodução e desenvolvimento rápido, e prole numerosa, favorecendo seu uso em pesquisas. Ainda, sua manutenção e manuseio são baratos e simples (ALMEIDA L, et al., 2020).

Apesar disso, há interferência da fisiologia materna quando a exposição ao etanol é feita em placentários, dificultando o estudo do desenvolvimento fetal e como o etanol interfere neste (FERNANDES Y, et al., 2018). Por isso, um modelo animal que vem ganhando cada vez mais espaço em pesquisas com TEAF e SAF é o *zebrafish* (*Danio rerio*). Ele foi o segundo modelo animal mais encontrado no nosso estudo.

O *zebrafish* é um animal com grande prole, desenvolvimento rápido e barata manutenção. Também é genética e molecularmente similar aos humanos (FERNANDES Y, et al., 2018). E dois pontos explicam o crescimento de seu uso como animal modelo de TEAF, como foi visto nesse estudo: o desenvolvimento em ovos transparentes que permitem a visualização do embrião; e o seu comportamento social, que oferece um leque amplo de estudos neurocomportamentais (CADENA PG, et al., 2020a; CADENA PG, et al., 2020b; FERNANDES Y, et al., 2018).

Para a ministração das terapêuticas, foi observado em nosso estudo que o período pré-natal é preferível. Isso em razão de uma maior chance de redução dos danos causados pelo etanol, e porque pode ser feito através da mãe, uma vez que já recebe nutrientes desta (IDRUS NM e THOMAS JD, 2011; POPOVA S, et al., 2021). Foram encontradas patentes com o objetivo de criação de uma comida ou bebida, com propriedades para prevenir e tratar o TEAF, que possa ser consumido normalmente pela gestante (KIM MO, et al., 2011; KIM MO, 2013).

Das estratégias, o uso de bloqueadores da inflamação, estresse oxidativo e consequente apoptose após exposição ao álcool, prevaleceu dentre os documentos encontrados. Isso demonstra uma significativa tentativa de interromper o desenvolvimento do TEAF em seu estágio inicial e o decorrente mau

funcionamento de órgãos que fazem parte do sistema nervoso central como prosencéfalo e cerebelo (POPOVA S, et al., 2020; ZHANG Y, et al., 2018).

A estratégia de suplementação atua como um fortalecimento das defesas do corpo contra a teratogenia do etanol, muitas vezes com o uso de nutrientes já conhecidos por contribuírem com o desenvolvimento normal do SNC (CADENA PG, et al., 2020a; ERNST AM, 2021). Pois o *status* de nutrição influencia fortemente na possibilidade do desenvolvimento do TEAF dado sua interação com o álcool (GARCÍA-ALGAR O, 2021; LANGE S et al, 2017). Na nossa pesquisa, foram encontrados trabalhos que usaram ácido fólico, quercetina e colina, todas substâncias muito importantes para o desenvolvimento fetal.

Enquanto a de plasticidade pode ser uma tentativa de reabilitar tecidos lesados após o estresse da exposição ao etanol (IDRUS NM e THOMAS JD, 2011). Podendo promover integridade celular e restaurando a arborização dendrítica, aumentando a taxa de sobrevivência de neurônios (ERNST AM, 2021; IDRUS NM e THOMAS JD, 2011). Além de influenciar o crescimento celular, proliferação e diferenciação (IDRUS NM e THOMAS JD, 2011). É a menos encontrada em nossa pesquisa, provavelmente devido a uma maior facilidade de aplicação das outras.

CONCLUSÃO

Neste monitoramento tecnológico, foram encontrados resultados demonstrando esforço significativo, principalmente de institutos de pesquisa, na produção de conhecimento sobre a SAF e TEAF. Entretanto, mesmo com as patentes constituindo o primeiro passo para que uma invenção se torne bem de valor industrial, a quantidade de documentos ainda foi baixa em comparação com os artigos. Já dentre as terapêuticas encontradas, os estudos focaram no bloqueio da SAF no período pré-natal, provavelmente em razão da permanência de seus danos ao Sistema Nervoso Central. Conclui-se que a produção de patentes é baixa em comparação com os artigos, e a maioria das pesquisas ainda está limitada à estudos em modelos animais. Mesmo com o avanço das pesquisas na terapêutica da SAF e TEAF, se observou que uma possível cura ainda não existe e o não consumo de álcool na gestação continua sendo a melhor estratégia de prevenção.

REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA L, et al. Murine Models for the Study of Fetal Alcohol Spectrum Disorders: An Overview. *Frontiers in Pediatrics*, 2020; 8: e359.
2. BALTAZAR LF, et al. Capacitação em propriedade intelectual e prospecção tecnológica por meio de patentes: análise da elaboração de método inovador. *Brazilian Journal of Development*, 2021; 7: 67577-67590.
3. BRASIL. Ministério da saúde. 2019. Saúde da mulher na gestação, parto e puerpério. Disponível em: <https://atencaobasica.saude.rs.gov.br/upload/arquivos/202001/03091259-nt-gestante-planificasus.pdf>. Acessado em: 31 de março de 2022.
4. CADENA PG, et al. Folic acid reduces the ethanol-induced morphological and behavioral defects in embryonic and larval zebrafish (*Danio rerio*) as a model for fetal alcohol spectrum disorder (FASD). *Reproductive Toxicology*, 2020a; 96: 249-257.
5. CADENA PG, et al. Protective effects of quercetin, polydatin, and folic acid and their mixtures in a zebrafish (*Danio rerio*) fetal alcohol spectrum disorder model. *Neurotoxicology and Teratology*, 2020b; 82: e106928.
6. CLARREN SK, LUTKE J. Building clinical capacity for fetal alcohol spectrum disorder diagnoses in western and northern Canada. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, 2008; 15: 223-237.
7. ERNST AM, et al. Prenatal and Postnatal Choline Supplementation in Fetal Alcohol Spectrum Disorder. *Nutrients*, 2022; 14: e688.
8. FERNANDES Y, et al. Diving into the world of alcohol teratogenesis: a review of zebrafish models of fetal alcohol spectrum disorder. *Biochemistry and Cell Biology*, 2018; 96: 88-97.
9. GARCÍA-ALGAR O, et al. Nutritional treatment in fetal alcohol spectrum disorder (FASD). In: *Diagnosis, management and modeling of neurodevelopmental disorders*. Academic Press, 2021; 457-469.
10. GOUVEIA F. Inovação e patentes: o tempo de maturação no Brasil. *Inovação Uniemp*, 2007; 3: 24-25.
11. IDRUS NM, THOMAS JD. Fetal alcohol spectrum disorders: experimental treatments and strategies for intervention. *Alcohol Research & Health*, 2011; 34: e76.

12. INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL (INPI). Cenário mundial do patenteamento em nanobiotecnologia de 2000 a 2008. Disponível em: https://www.gov.br/inpi/pt-br/aceso-a-informacao/estudos-setoriais/arquivos/documentos/nanobiotecnologia_estudo_verso_final.pdf. Acessado em: 31 de março de 2022.
13. INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL (INPI). Tratado de cooperação em matéria de patentes (PCT). 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/Como-protoger-patente-no-exterior/pct/tratado-de-cooperacao-em-materia-de-patentes-pct>. Acessado em: 31 de março de 2022.
14. KIM MO, et al. Method for screening a therapeutic agent for treating nervous disease due to alcohol exposure during pregnancy. KR Pat. KR 10 2011 012750 6, 25 de novembro de 2011.
15. KIM MO. Composition containing pyruvic acid for protecting nerve cells. KR 10 2013 000588 7, 16 de janeiro de 2013.
16. LANGE S, et al. Neurodevelopmental profile of fetal alcohol spectrum disorder: a systematic review. *BMC psychology*, 2017; 5: 1-12.
17. LEE E, et al. Beyond 'the choice to drink'in a UK guideline on FASD: the precautionary principle, pregnancy surveillance, and the managed woman. *Health, Risk & Society*, 2022; 24: 17-35.
18. MARQUES HR, et al. Monitoramento tecnológico: estudo de uma propriedade intelectual da Universidade Federal de Viçosa. *Revista Cereus*, 2014; 6: 105-24.
19. OBLADEN M. Ignored Papers, Invented Quotations: A History of Fetal Alcohol Syndrome. *Neonatology*, 2021; 118: 1-7.
20. OEI JL. Alcohol use in pregnancy and its impact on the mother and child. *Addiction*, 2020; 115: 2148-2163.
21. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Autism. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>. Acessado em: 28 de março de 2022.
22. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). Assessment of Fetal Alcohol Spectrum Disorders. 2020. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52216>. Acessado em: 28 de março de 2022.
23. PETRENKO CLM, DAVIS AS. Neuropsychological aspects of prevention and intervention for FASD: International perspectives. *Journal of Pediatric Neuropsychology*, 2017; 3: 1-6.
24. POPOVA S, et al. Alcohol's Impact on the Fetus. *Nutrients*, 2021; 13: e3452.
25. REZENDE JM. Terapia, terapêutica, tratamento. *Revista de Patologia Tropical/Journal of Tropical Pathology*, 2010; 39: 149-150.
26. SÃO PAULO. Sociedade de pediatria. 2019. Atualização de conhecimento sobre os efeitos do álcool na gestante, no feto e no recém-nascido. Disponível em: <https://www.spsp.org.br/2019/09/20/atualizacao-de-conhecimentos-sobre-os-efeitos-do-alcool-na-gestante-no-feto-e-no-recem-nascido/>. Acessado em: 29 de março de 2022.
27. SILVA WB, et al. Monitoramento tecnológico da aplicação de enzimas celulolíticas: panorama mundial e brasileiro. *Revista Geama*, 2021; 7: 48-58.
28. TEMPLE VK, et al. Long-term outcomes following fetal alcohol spectrum disorder (FASD) diagnosis in adulthood. *Journal of Intellectual & Developmental Disability*, 2021; 46: 272-280.
29. VORGAS, D; BERNSTEIN, B. Fetal Alcohol Syndrome. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448178/>. Acesso em: 28 de março de 2022.
30. WOZNIAK JR, et al. Clinical presentation, diagnosis, and management of fetal alcohol spectrum disorder. *The Lancet Neurology*, 2019; 18: 760-770.
31. ZHANG Y, et al. A review of interventions against fetal alcohol spectrum disorder targeting oxidative stress. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 2018; 71: 140-145.