



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E FISILOGIA ANIMAL
CURSO DE BACHARELADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Maria Letícia Santos Carnaúba da Silva

**MONITORAMENTO TECNOLÓGICO DE TERAPÊUTICAS UTILIZADAS PARA
PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA SÍNDROME ALCOÓLICA FETAL DO
PERÍODO PRÉ AO PÓS-NATAL**

Recife

2022

Maria Letícia Santos Carnaúba da Silva

**MONITORAMENTO TECNOLÓGICO DE TERAPÊUTICAS UTILIZADAS PARA
PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA SÍNDROME ALCOÓLICA FETAL DO
PERÍODO PRÉ AO PÓS-NATAL**

Trabalho de conclusão de curso como parte das exigências para a obtenção do grau de Bacharel em Ciências Biológicas, submetido à Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE).

Recife, 25 de maio de 2022.

Orientador:

Professor Doutor Pabyton Gonçalves Cadena

Recife

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Sistema Integrado de Bibliotecas
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S586m Silva, Maria Letícia Santos Carnaúba da
MONITORAMENTO TECNOLÓGICO DE TERAPÊUTICAS UTILIZADAS PARA PREVENÇÃO E
TRATAMENTO DA SÍNDROME ALCOÓLICA FETAL NO PERÍODO PRÉ AO PÓS-NATAL / Maria Letícia
Santos Carnaúba da Silva. - 2022.
64 f. : il.

Orientador: Pabyton Goncalves Cadena.
Inclui referências.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Bacharelado em Ciências Biológicas, Recife, 2022.

1. Síndrome Alcoólica Fetal . 2. Prevenção. 3. Tratamento . 4. Monitoramento tecnológico . I. Cadena,
Pabyton Goncalves, orient. II. Título

CDD 574

Maria Letícia Santos Carnaúba da Silva

**MONITORAMENTO TECNOLÓGICO DE TERAPÊUTICAS UTILIZADAS PARA
PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA SÍNDROME ALCOÓLICA FETAL DO
PERÍODO PRÉ AO PÓS-NATAL**

Trabalho de conclusão de curso como parte das exigências para a obtenção do grau de Bacharel em Ciências Biológicas, submetido à Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE).

Recife, 25 de maio de 2022.

Data de defesa: 25 de maio de 2022

Resultado: Aprovado

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Pabyton Gonçalves Cadena (Presidente)

Departamento de Biologia

Universidade Federal Rural de Pernambuco.

Prof. Dr. Marília Ribeiro Sales Cadena

Departamento de Biologia

Universidade Federal Rural de Pernambuco.

MSc. Amanda Rodrigues dos Santos Magnabosco

Departamento de Biologia

Universidade Federal Rural de Pernambuco.

“...some nights kept me awake

I thought that I was stronger”

– Corinne Bailey Rae, Put Your Records On.

“... if you couldn't find the precise moment you were looking for, it was possible you hadn't swum far enough. It was possible that you simply weren't a good enough swimmer yet.” – Maggie Stiefvater, The Raven King.

AGRADECIMENTOS

Algumas pessoas que me ajudaram a chegar até aqui, e preciso reconhecê-las.

À minha otimista, trabalhadora e feroz mãe, Maria de Lourdes, que é minha apoiadora, ombro amigo e fornecedora de energia positiva (e de um teto). Obrigada por sempre acreditar em mim e por ter me ensinado que, se a gente tem algo que precisa fazer, o melhor é ir e fazer logo. Eu prometo pagar qualquer que seja a promessa que a senhora fez em meu nome, desde que não seja para subir o Morro da Conceição de novo.

À Genilda Nobre, por estar no meu vagão de trem a mais de dez anos, por acompanhar qualquer que seja a teoria maluca que eu esteja descrevendo e por me lembrar, quando eu nem sabia que precisava, que camisa dez joga até na chuva (e eu nem gosto de futebol o suficiente para ter me emocionado tanto com a metáfora!).
Je serai là pour toi aussi, mon ami.

À Bruna, Lud, Laura e Rafa. Saber que não as verei mais todos os dias é a única mancha cinza em meu arco-íris de felicidade por estar FINALMENTE encerrando esse ciclo. Obrigada pelas histórias, por não se assustarem com o quão chorona eu sou, por transformarem dias ruins em incríveis. Nesses cinco anos eu ri e chorei como nunca antes, e vocês seguraram minha mão. Espero não precisar sentir saudade (porque a gente vai conseguir se ver bastante *dedos cruzados*).

À Barbie, Gi e Thays. Por afirmarem, com toda convicção, que eu ia sim conseguir terminar esse trabalho mesmo que nenhuma de vocês de fato saiba do que ele se trata (“Pois agradeça você mesma por não ter saído correndo gritando INFERNOOO”). Por me deixarem ser a mais caótica de minhas versões. E por acreditarem que sou a Blue. Este é um belo mundo, porque nele vocês estão.

Agora a gata fica um pouco mais séria.

Ao meu orientador, professor doutor Pabyton Gonçalves Cadena, por ter me dado uma chance, por sempre conseguir tempo para me ouvir (mesmo que sejam dois minutos pela fresta da porta) e por seguir o fluxo quando deixo escapar um meme que ele não entende. Obrigada pelas reuniões, as críticas e a paciência.

À bióloga e mestre Amanda Rodrigues Magnabosco, por me ensinar como transformar meus rascunhos em algo realmente científico e respeitável no meu projeto PIBITI, e por aceitar fazer parte da banca examinadora do presente trabalho.

Obrigada ao pessoal do LECA. Vocês me acolheram e me ensinaram de coração, e serei eternamente grata.

Obrigada a Universidade Federal Rural de Pernambuco, por resistir em tempos difíceis. Eu serei uma das primeiras pessoas com curso superior em minha família.

E obrigada ao programa PIBITI/IPÊ/NEI/CNPq/UFRPE, pela concessão da bolsa de iniciação tecnológica.

Muito obrigada.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Resultados das estratégias de busca nos bancos INPI, Espacenet, The Lens, Patentscope, Scopus, Nature, Lilacs e Pubmed.....	51
Figura 2: Distribuição dos artigos publicados e pedidos de patentes depositados por país de 2000-2021.	52
Figura 3: Avaliação temporal do número absoluto de artigos publicados e pedidos de patentes depositados no período de 2000-2021.	53
Figura 4: Quantificação de modelos animais utilizados para pesquisa de SAF em artigos e patentes de 2000-2021. N/E = Não Especificado. Trabalhos em que um modelo animal não é citado.....	54
Figura 5: A: Alvo da terapêutica em artigos publicados e documentos de patente. B: Período de ministração da terapêutica em artigos publicados e documentos de patente. C: Tipo de intervenção encontrada em artigos publicados e documentos de patente. N&B = Nutricional e bloqueador. Período 2000-2021.....	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABEAD – Associação Brasileira de Estudos Sobre Álcool E Drogas

CEDIN – Centro de Documentação e Informação Tecnológica

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

COVID-19 – Corona Vírus Disease

DCRA – Defeitos Congênitos Relacionados ao Álcool

EPO – Escritório Europeu de Patentes

FASD – Fetal Alcohol Spectrum Disorders

INPI – Instituto Nacional de Propriedade Industrial

IPC – Classificação Internacional de Patentes

NIDA – Centro Internacional de Informação sobre Álcool e Drogas

OMS – Organização Mundial de Saúde

OPAS – Organização Pan-Americana de Saúde

PCT – Tratado de Cooperação de Patentes

SAFp – Síndrome Alcoólica Fetal Parcial

P&D – Pesquisa e Desenvolvimento

SAF – Síndrome Alcoólica Fetal

SNC – Sistema Nervoso Central

TEAF – Transtornos do Espectro Alcoólico Fetal

TNRA – Transtornos do Neurodesenvolvimento Relacionados ao Álcool

USPTO - Escritório Americano de Marcas e Patentes

WIPO – Organização Mundial da Propriedade Intelectual

RESUMO

A síndrome alcoólica fetal (SAF) é a forma mais grave que o transtorno do espectro alcoólico fetal (TEAF) pode assumir. Sua incidência é de seis a nove casos por 1000 nascidos vivos e afeta tantas pessoas quanto outros distúrbios do desenvolvimento, como anencefalia e síndrome de Down. É um problema de saúde pública. Apesar disso, a principal estratégia para preveni-la consiste em abstinência alcoólica durante a gestação, o que é falho quando se considera a quantidade de mulheres que consomem álcool sem ter ciência da gravidez, e aquelas que são viciadas ou abusam da substância. E as estratégias de tratamento ainda estão muito focadas em recursos educacionais, pois ainda não se consegue reverter os danos ao sistema nervoso central e ao crescimento de outros órgãos afetados. Em razão disso, o objetivo desse trabalho foi realizar um monitoramento tecnológico a respeito de medidas terapêuticas utilizadas para atenuar, tratar e prevenir a síndrome do alcoolismo fetal ministradas no período pré ao pós-natal para conhecer o que vem sendo produzido na ciência. Para isso, se utilizaram as principais bases de dados nacionais e internacionais de artigos e patentes. A busca foi feita utilizando palavras-chaves em português e inglês, seguida de uma análise a fim de filtrar os documentos com os critérios de inclusão e exclusão adotados na pesquisa. Com os dados obtidos foi possível observar que os Estados Unidos foi o país com maior presença na publicação de artigos (65,3%) e no depósito de patentes (41,5%). Com os institutos de pesquisa como os principais depositantes de patentes (34,1%). Muitas das pesquisas utilizaram animais modelos, com murinos, e o peixe *Danio rerio* sendo os mais frequentes em artigos e em documentos de patentes. A maioria das terapêuticas encontradas era ministrada no período pré-natal, com as anomalias de crescimento como alvo, considerando a amplitude dos sistemas e órgãos que podem ser afetados dentro de tal grupo. As terapêuticas mais encontradas eram aquelas capazes de bloquear o desenvolvimento da síndrome alcoólica fetal, impedindo que sua síndrome apareça. A maior parte dos documentos encontrados vir dos Estados Unidos, pode ser considerada uma consequência do reconhecimento da SAF como problema de saúde pública desde os anos 80 e seu incentivo a pesquisas na área. O grande uso de murinos encontrado é devido à similaridade destes com seres humanos em razão de ambos serem mamíferos placentários. Já o uso do *zebrafish* como animal modelo de SAF é em razão de seu padrão de desenvolvimento e seus ovos transparentes, permitindo

visualização do desenvolvimento embrionário. A ministração no período pré-natal é provavelmente devido a uma maior facilidade de prover tratamento através da mãe, e existe uma maior chance de bloquear a teratogenia do álcool. Bloquear o desenvolvimento da SAF foi a estratégia mais encontrada provavelmente por conta da irreversibilidade de danos no sistema nervoso central característico da síndrome. Com a presente pesquisa, foi possível concluir que a produção de artigos na área ainda é maior do que a de patentes, e a maior parte dos estudos ainda está limitado a testes em modelos animais, carecendo de mais testes clínicos.

Palavras-chave: Síndrome alcoólica fetal, Prevenção, Tratamento, Monitoramento tecnológico.

ABSTRACT

Fetal alcohol syndrome (FAS) is the most severe form that fetal alcohol spectrum disorder (FASD) can take. Its incidence is six to nine cases per 1000 live births, and it affects as many people as other developmental disorders such as anencephaly and Down syndrome. It is a public health problem. Despite this, the main strategy to prevent it consists of alcohol abstinence during pregnancy, which is flawed when you consider the number of women who consume alcohol unaware of their pregnancy, and those who are addicted to it or abuse the substance. And the treatment strategies are still very much focused on educational resources, because the damage to the central nervous system and to the growth of other affected organs cannot yet be reversed. Therefore, the objective of this study was to perform a technological monitoring of the therapeutic measures used to mitigate, treat, and prevent fetal alcoholism syndrome from the prenatal to the postnatal period. To this end, the main national and international databases of articles and patents were used. The search was made using keywords in Portuguese and English. This was followed by an analysis to filter the documents with the inclusion and exclusion criteria adopted in this research. With the data obtained it was possible to observe that the United States was the country with the greatest presence in the publication of articles (65.3%) and in the filing of patents (41.5%). Research institutes were the main patent depositors (34.1%). Much of the research used animal models, with murine and the fish *Danio rerio* being the most frequent, in articles and in patent documents. Most of the treatments found were administered in the prenatal period, with growth abnormalities as the target, considering the range of systems and organs that can be affected within this group. The most commonly found therapies were those capable of blocking the development of fetal alcohol syndrome, preventing its pathology from appearing. Most of the papers found coming from the United States, can be considered a consequence of the recognition of FAS as a public health problem since the 1980s and its encouragement of research in the area. The large use of murine animals found here is due to their similarity to humans in that both are placental mammals, and the growth of zebrafish as a model FAS animal seen here is due to their transparent eggs, allowing visualization of embryonic development. Administration in the prenatal period is probably due to the greater ease of providing treatment through the mother, and there is a greater chance of blocking the teratogenicity of alcohol. Blocking the development

of FAS was the most commonly found strategy probably because of the irreversibility of damage to the central nervous system once it arises. With the present research, it was possible to conclude that the production of articles in the area is still greater than that of patents, and most studies are still limited to tests in animal models, in need of further clinical testing

Keywords: Fetal alcohol syndrome, Prevent, Treatment, Technological monitoring

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
2.1 ALCOOLISMO FEMININO	13
2.2 TRANSTORNOS DO ESPECTRO ALCOÓLICO FETAL.....	17
2.3 SÍNDROME ALCOÓLICA FETAL	21
2.4 TERAPÊUTICAS PARA SÍNDROME ALCOÓLICA FETAL	24
2.5 PATENTES	28
2.6 MONITORAMENTO TECNOLÓGICO	31
3 OBJETIVOS	33
3.1 Geral	33
3.2 Específicos.....	33
4. REFERÊNCIAS.....	34
Capítulo 1 – Artigo.....	46
INTRODUÇÃO	48
MÉTODOS	49
RESULTADOS.....	51
DISCUSSÃO	55
CONCLUSÃO.....	57
REFERÊNCIAS.....	58

1 INTRODUÇÃO

Segundo o último relatório da Organização Mundial de Saúde (OMS), o álcool é a substância psicoativa mais utilizada no mundo (OMS, 2018). Estima-se que 237 milhões de homens e 46 milhões de mulheres sofram com transtornos relacionados ao consumo de álcool, sendo as maiores prevalências na região europeia (14,8 e 3,5%, respectivamente) e na região das Américas (11,5 e 5,1%, respectivamente) (OMS, 2018). Um terço dos indivíduos que fazem uso pesado e episódico do álcool é do sexo feminino (KEYES, 2021). Em duas décadas, a proporção de mulheres entre a população que consome bebidas alcoólicas triplicou (de 10% para 30%) (OMS, 2020).

Uma outra fonte de preocupação é a alta prevalência de consumo de álcool por gestantes e puérperas (CDC, 2022). No Canadá o percentual foi de 10,8%, e nos Estados Unidos 10,4% (ALSHAARAWY; BRESLAU; ANTHONY, 2019). No Brasil, estudo mostra que de 251 gestantes que consumiram álcool durante a gestação, 12,7% o fizeram diariamente ao longo de, no mínimo, um trimestre da gestação (MEUCCI *et al.*, 2017).

A exposição ao álcool durante o período pré-natal é a causa mais frequente de deficiência intelectual não congênita e prevenível (POPOVA *et al.*, 2021a). Seu papel como teratogênio já era conhecido na Grécia Antiga, embora na época se acreditasse que os efeitos deletérios observados em crianças viessem do material do pai alcoolista, e não do consumo de álcool pela mãe grávida (ABEL, 2012). No século XIX já se tinha uma ideia melhor dos perigos de consumir bebidas durante a gestação, mas a contraindicação era vista como meramente moralista e pouco seguida (ABEL, 2012). Atualmente, apesar de uma maior elucidação sobre essas recomendações, o conhecimento sobre a teratogenia da exposição ao etanol ainda está abaixo do ideal (POPOVA *et al.*, 2021a).

Quando a gestante consome bebida alcoólica, em aproximadamente 40 a 60 minutos, a alcoolemia fetal é similar à materna (RODRIGUES, 2014). Isso é devido a completa permeabilidade da barreira placentária ao álcool e uma menor capacidade do fígado fetal em produzir enzimas capazes de decompor o álcool (FRAGA; OLIVEIRA; MOTA, 2021). Por isso, a metabolização que ocorre na mãe em 15 minutos, no feto leva mais de duas horas (RODRIGUES, 2014), o que mantém o líquido amniótico impregnado de álcool e acetaldeído por um longo período (FRAGA; OLIVEIRA; MATOS, 2021).

A abstinência total de álcool durante todo o período gestacional é a recomendação da Sociedade Brasileira de Pediatria (2019). Ele pode levar ao desenvolvimento de aberrações cromossômicas, malformações e dismorfismo facial quando consumido nas primeiras semanas, e aumentar a incidência de abortos espontâneos e lesão de tecidos do sistema nervoso nas semanas seguintes (CHARNESS *et al.*, 2016). No parto, aumenta a possibilidade de complicações (CHARNESS *et al.*, 2016). Por isso, não existe dose ou período seguro para o consumo de bebidas alcoólicas durante a gravidez (OEI, 2020).

Essa exposição pré-natal pode causar, além das deficiências físicas acima citadas, deficiências mentais e comportamentais (OPAS, 2020) que podem resultar no desenvolvimento de uma das anomalias compreendidas sob o termo guarda-chuva “Transtornos do Espectro Alcoólico Fetal” (TEAF). Existe uma maior suscetibilidade ao desenvolvimento desses transtornos de acordo com fatores como a quantidade e a frequência da ingestão de álcool pela gestante, período de exposição, histórico de uso de outras drogas por parte da mãe, além de idade, fatores genéticos, nutricionais e físicos da gestante (PAZ; BACHUR, 2020).

O diagnóstico do TEAF é dividido em quatro categorias, segundo o Instituto de Medicina (1996) indo do mais ao menos grave: síndrome alcoólica fetal (SAF), SAF parcial (SAFp), transtornos do neurodesenvolvimento relacionados ao álcool (TNRA) e defeitos congênitos relacionados ao álcool (DCRA). O padrão de características da SAF, o transtorno mais grave do espectro, consiste em déficit de crescimento pré-natal ou pós-natal, como baixo peso ao nascer e tamanho corporal reduzido; características faciais alteradas, como fissuras palpebrais curtas, estrabismo e lábio superior fino (FRAGA; OLIVEIRA; MOTA, 2021); e algumas anormalidades do sistema nervoso central (SNC) (OPAS, 2020).

As anomalias do SNC incluem, atraso no desenvolvimento, hiperatividade, incoordenação motora, problemas de aprendizado, convulsões, deficiência intelectual e microcefalia (TEMPLE *et al.*, 2021). Também podem aparecer problemas emocionais e de comportamento (JOSEPH; MELA; PEI 2022). Isso pode levar a consequências secundárias como baixo desempenho acadêmico, problemas com a lei, abuso de substâncias e comportamento sexual inadequado (TEMPLE *et al.*, 2021). Sendo a SAF muitas vezes uma condição incapacitante com consequências significativas a longo prazo tanto para os indivíduos afetados quanto para suas famílias (POPOVA *et al.*, 2021a).

Ainda não existe um tratamento ou cura estabelecido, mas como um reconhecido problema de saúde pública global, a SAF e o TEAF são alvos de pesquisas de proteção, intervenções e tratamentos pelo mundo (OPAS, 2020; IDRUS; THOMAS, 2011). Com essa grande quantidade de informação sendo gerada, é clara a necessidade de trabalhos com o objetivo de sintetizá-las, facilitando o acesso e permitindo uma discussão ampla e completa a respeito do assunto (BALTAZAR *et al.*, 2021). Com os documentos de patente contendo cerca de 2/3 da informação tecnológica gerada no mundo (SANTOS; NUNES, 2012), é importante a inclusão dessa fonte de informação em revisões de literatura, que nesse caso são chamadas de monitoramento tecnológico (SILVA *et al.*, 2021).

Diante do exposto, o objetivo desse trabalho foi realizar um monitoramento tecnológico em bases e sites oficiais de documentos de patentes e bases de dados de artigos científicos para levantar material a respeito de medidas terapêuticas utilizadas para atenuar, tratar e prevenir a síndrome do alcoolismo fetal ministradas no período pré ao pós-natal.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 ALCOOLISMO FEMININO

Segundo o último relatório da Organização Mundial de Saúde (OMS), o álcool é a substância psicoativa mais utilizada no mundo (OMS, 2018). Em razão de sua licitude, é uma das mais difundidas, com seu consumo sendo incentivado e tendo lugar em diferentes culturas (MARQUES *et al.*, 2020). E isso faz do seu enfrentamento, um desafio para os órgãos de saúde (BEZERRA; FREITAS; AMENDOLA, 2020).

O hábito de beber é um costume muito antigo, datando da pré-história (McGOVERN *et al.*, 2004), e ainda hoje tendo lugar em festividades, liturgias, comemorações (MARQUES *et al.*, 2020). É frequentemente usado para socialização, fazendo parte do cotidiano da maioria das sociedades (REHM *et al.*, 2020; MONTEIRO, REHM, DUENNBIER, 2020). Para o indivíduo, fornece estimulação e alívio para condições emocionais adversas, alterando estados de consciência (MARQUES *et al.*, 2020), fornecendo a possibilidade de fuga de uma realidade desagradável, além de produzir uma sensação de prazer e relaxamento (MONTEIRO, REHM, DUENNBIER, 2020).

A relação do indivíduo com uma substância psicoativa pode ser inofensiva, apresentando poucos riscos, mas também pode assumir padrões de utilização disfuncionais, se tornando abuso ou dependência, com prejuízos biológicos, psicológicos e sociais (GARCIA; SANCHEZ, 2020). Três tipos de consumidores de bebidas alcoólicas podem ser identificados: (I) os moderados, que consomem de forma racional, em poucas ocasiões e quantidade; (II) os que fazem uso abusivo, que são aquelas que apesar de não apresentar dependência podem acabar por expor a si e aos outros a riscos e danos (FORTNEY *et al.*, 2005); e (III) dependentes, definidos por Barbosa *et al.* (2011) como indivíduos que não têm controle do uso do álcool, continuam sem consumo independente das consequências e demonstram sintomas de privação quando não fazem uso da droga, e que podem desenvolver sinais fisiológicos, cognitivos e comportamentais decorrentes do vício.

Estima-se que 237 milhões de homens e 46 milhões de mulheres sofram com transtornos relacionados ao consumo de álcool, sendo as maiores prevalências na região europeia (14,8 e 3,5%, respectivamente) e na região das Américas (11,5 e 5,1%, respectivamente) (OMS, 2018). O consumo de álcool foi responsável por cerca de 85 mil mortes anuais durante o período de 2013 a 2015 nas Américas, onde o

consumo per capita é 25% superior à média global (OPAS, 2021). Em termos de carga de doenças, o álcool causou aproximadamente 379.000 mortes (6,5% de todas as mortes) e mais de 18,9 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade na região das Américas em 2016 (OPAS, 2021).

No Brasil, também é a droga mais utilizada, com o início de seu consumo cada vez mais precoce (OPAS, 2021). Em 2010, já era responsável por 10% dos problemas de saúde pública no país, sendo a dependência do álcool a terceira maior doença do território (BRASIL, 2010). Atualmente, é responsável por 2,5 milhões de mortes ao ano (MARQUES *et al.*, 2020). Para a Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, mais de dez anos atrás, os problemas relacionados ao consumo excessivo de bebidas alcoólicas já custavam mais de um milhão de dólares por mês à saúde pública (GRINFIELD, 2009).

O álcool é uma droga psicotrópica com efeito bifásico. Por isso, estimula um efeito enaltecedor e de euforia em um primeiro momento, quando deprime os centros inibidores do cérebro, e logo em seguida, à medida em que a intoxicação cresce, promove um efeito depressor que causa redução da atividade cerebral, levando a lentificação e diminuição dos reflexos (DIEHL, CORDEIRO, LARANJEIRA, 2010). As alterações no comportamento, nas funções cognitivas e nas funções motoras estão diretamente relacionadas com a dose ingerida, a velocidade de absorção, o peso corporal e a genética do indivíduo. Também podem ser influenciadas pelo aumento da tolerância aos efeitos do álcool (SILVA, 2019).

O consumo de álcool é a causa de mais de 200 doenças e lesões, sendo associado ao risco de desenvolvimento de problemas de saúde, tais como distúrbios mentais e comportamentais, incluindo dependência ao álcool (OMS, 2020). Também, de doenças não transmissíveis graves, como cirrose hepática, alguns tipos de câncer e doenças cardiovasculares, bem como mortes prematuras, mortalidade relacionada ao trânsito, tuberculose e violência contra as mulheres (OMS, 2020).

Em 2020, com a pandemia do COVID-19, houve uma alta no consumo de álcool mundial (MONTEIRO, REHM, DUENNBIEER, 2020). Isso é um fator já estudado; o aumento no consumo de álcool em momentos de grande adversidade, onde há um menor bem-estar mental com o aumento da ansiedade, do medo e da depressão (GARCIA; SANCHEZ, 2020). No Brasil, em entrevista realizada pela Organização Pan-Americana de Saúde, 42% dos entrevistados afirmaram fazer alto uso de álcool (QUEIROGA *et al.*, 2021).

Geralmente, as mulheres iniciam o consumo do álcool mais tardiamente que os homens, pois existe uma pressão social menor para que a mulher inicie o consumo do álcool e uma pressão maior para que ela interrompa seu uso, caso esteja excessivo (CAMPOS et al., 2020). Estudos sistemáticos da dependência feminina têm pouco mais de cinquenta anos (GRINFELD, 2009), muito do que se conhece sobre alcoolismo feminino foi adquirido por meio de pesquisas sobre alcoolismo masculino (OLIVEIRA *et al.*, 2019), às conclusões de publicações sendo comparadas com as amostragens masculinas (PILLON et al., 2014). Já em 2007, um terço dos indivíduos que faziam uso pesado do álcool eram do sexo feminino (LARANJEIRA, 2007). Em duas décadas, a proporção de mulheres entre a população que consome bebidas alcoólicas triplicou (de 10% para 30%) (OMS, 2020).

De acordo com o Centro Internacional de Informação sobre Álcool e Drogas (NIDA), a síndrome de dependência alcoólica na população feminina atinge mulheres de todas as raças, etnias, condições socioeconômicas, níveis de educação e tipos de comunidades. Estudos epidemiológicos apontam crescimento do número de mulheres consumidoras de drogas psicotrópicas, sobretudo do álcool (BRASIL, 2017; OMS, 2018). Mais estudos sobre o uso de álcool pela mulher têm sido publicados, sendo observado que o consumo vem se elevando nessa fatia da população (MENDES, CUNHA, NÓBREGA, 2011). Na sociedade moderna, a mulher tem um estilo de vida diferente dos de gerações passadas, com várias conquistas em relação à sua emancipação e maior valorização da identidade feminina no mercado de trabalho e sua inserção no âmbito social (PONCE; PICCIANO; DE VARGAS, 2021). Com isso, o consumo de álcool entre mulheres em idade reprodutiva aumentou consideravelmente (PONCE; PICCIANO; DE VARGAS, 2021).

Os efeitos nocivos do grande consumo de álcool aparecem mais precocemente em mulheres do que em homens, pois, levando em conta seu peso e altura (LUNA; JÚNIOR; PEREIRA, 2019), elas precisam de metade da dose ingerida por um homem para chegar ao nível de intoxicação. Isso é devido a uma maior proporção de gordura corpórea em contraponto a uma menor quantidade de água, e uma diferença na metabolização do álcool, pois mulheres possuem menos enzimas responsáveis por essa função (SILVA; LYRA, 2021).

Isso aumenta os riscos do desenvolvimento de doenças relacionadas ao álcool com um menor tempo de consumo, enquanto em homens doenças hepáticas, como cirrose hepática, podem levar 15 anos para aparecer, em mulheres essa estimativa

é de cerca de apenas 5 anos (PEREIRA, 2012), e por vezes com após um período mais curto ingerindo uma quantidade menor de álcool (IURKIV, 2019). Ainda podem desenvolver, também, hemorragia gastrointestinal, cirrose hepática, prejuízo cognitivo, hipertensão e desnutrição (LUNA; JÚNIOR; PEREIRA, 2019). Interrupção das menstruações e da ovulação, tensão pré-menstrual, problemas de fertilidade e menopausa precoce, como também inúmeras doenças hepáticas, pancreáticas e miocárdicas também podem aparecer (PILLON et al., 2014; LUNA; JÚNIOR; PEREIRA, 2019). Mulheres também têm um avanço mais rápido para quadros de abuso ou dependência ao álcool (CÉSAR, 2006).

Historicamente, a imagem construída para servir como padrão para as mulheres, e as expectativas sobre o comportamento feminino, não estão de acordo com a imagem de pessoa usuária de droga, não permitindo a ideia de que essa pessoa tenha vícios (CAMPOS et al., 2020). Isso contribui com um processo de invisibilidade das mulheres adictas, conseqüentemente aumentando a vulnerabilidade desse grupo populacional aos agravos sociais e de saúde (OLIVEIRA et al., 2019). As mulheres que fazem uso abusivo de álcool são consideradas promíscuas e liberais (GRINFELD, 2009), são vistas como negligentes como esposas, mães e filhas (SIMÃO, KERR-CORRÊA, DALBEN, 2002). Seu vício é muito mais reprovado que o dos homens (ALZUGUIR, 2007).

A presença desses estigmas e preconceitos influi negativamente no seu estado de saúde ao dificultar seu acesso aos serviços de saúde e diminuir a procura por tratamento e informações (OLIVEIRA et al., 2019). Apenas 2% das mulheres com problemas com álcool procuram tratamento, contra 8% dos homens (ABEAD, 2009). Mulheres são mais afetadas pelas conseqüências diretas de seu próprio consumo, mas também do comportamento relacionado ao consumo de álcool por seus parceiros, incluindo a violência doméstica, estupros, acidentes de trânsito e maior intolerância social (SILVA, 2019). Atitudes preconceituosas dificultam o aprofundamento das pesquisas a respeito do consumo nocivo de álcool pelas mulheres (OLIVEIRA et al., 2019).

Um fator importante é lembrar que dentro desse grupo populacional, estão as gestantes e puérperas. Um terço das mulheres continua bebendo durante a gravidez (POSSA et al., 2021). 10 anos atrás, já apresentava uma alta prevalência de consumo de álcool por gestantes no Canadá, com 10,8%, e nos Estados Unidos com 10,4% (WALKER et al., 2011). No Brasil, estudo mostra que de 251 gestantes que

consumiram álcool durante a gestação, 12,7% o fizeram por mais de uma dose padrão diariamente ao longo de, no mínimo, um trimestre da gestação, tipificado como uso excessivo de álcool (MEUCCI et al., 2017; ALSHAARAWY; BRESLAU; ANTHONY, 2019). É consenso entre os pesquisadores e especialistas de que o consumo de álcool por gestantes é um caso de saúde pública (BUCHER, 2015).

Desde o início da década de 1970 vem sendo discutido na literatura científica os danos causados pela exposição do embrião ao álcool e o alto risco de embriotoxicidade e teratogenicidade fetal que a ele estão relacionadas (RODRIGUES, 2014). O uso de bebidas alcoólicas durante a gestação pode causar uma série de prejuízos para mãe e para o bebê, podendo resultar no desenvolvimento de um dos transtornos do espectro alcoólico fetal (TEAF), como a Síndrome Alcoólica Fetal (SAF), sua forma mais grave (FRAGA; OLIVEIRA; MOTA, 2022). Ela se caracteriza pela presença de defeitos congênitos e é considerada a causa mais comum de deficiência intelectual infantil de natureza não hereditária (POPOVA et al., 2021b) e pode influir no ciclo de vida saudável de uma pessoa.

Evidências apontam uma relação entre o aumento no consumo de álcool por mulheres em idade fértil, assim como as taxas de gestações não planejadas, e a pandemia de COVID-19 (NANOS, 2020), pois à medida que os índices de ansiedade, medo, depressão, tédio e incerteza passaram a aumentar, o consumo de álcool acompanhou (REHM et al., 2020; MONTEIRO, REHM, DUENNBIEB, 2020). Esses fatores combinados aumentam o risco de exposição fetal ao álcool e desenvolvimento de desordens dentro do espectro alcoólico fetal (LANGE et al., 2017; POPOVA et al., 2021).

2.2 TRANSTORNOS DO ESPECTRO ALCOÓLICO FETAL

A exposição ao álcool durante o período pré-natal é a causa mais frequente de deficiência intelectual não congênita e prevenível no mundo ocidental (POPOVA et al., 2021), e pode resultar no desenvolvimento de uma das anomalias compreendidas sob o termo guarda-chuva “transtornos do espectro alcoólico fetal” (TEAF) (PAZ; BACHUR, 2020). Segundo o Centro para Controle e Prevenção de Doenças (CDC, na sigla em inglês) (2022), esse espectro detém um grupo de condições físicas, comportamentais e de aprendizado.

Efeitos adversos em crianças com pais alcoolistas são relatados desde o século XIX, embora o potencial teratogênico do álcool seja reconhecido desde a

Grécia Antiga (ABEL, 2012). Os primeiros sinais de que havia uma nova síndrome afetando crianças apareceu com os trabalhos de Jones e Smith na década de 1970 (PETRELLI; WEINBERG; HICKS, 2018). Desde então, existe uma considerável produção em termos de guias de diagnóstico, para ajudar na identificação do TEAF e seus transtornos (PETRELLI; WEINBERG; HICKS, 2018).

Seu diagnóstico foi dividido em quatro categorias, segundo o Instituto de Medicina (1996), indo do mais ao menos grave: síndrome alcoólica fetal (SAF), SAF parcial (SAFp), transtornos do neurodesenvolvimento relacionados ao álcool (TDRA) e defeitos congênitos relacionados ao álcool (DCRA). Para definir a categoria em que determinado caso se configura, existem cinco características que são analisadas em uma avaliação do TEAF, exposição ao álcool, dismorfismo facial, anomalias de crescimento, anomalias do sistema nervoso central e comprometimento neurocomportamental (OPAS, 2020).

A abstinência total de álcool durante todo o período gestacional é a recomendação da Sociedade Brasileira de Pediatria (2019), mesmo que nem todas as crianças expostas ao álcool durante seu desenvolvimento tenham o TEAF. Existem fatores que proporcionam uma maior suscetibilidade ao desenvolvimento de efeitos deletérios e influenciam em sua gravidade, como a quantidade e a frequência de álcool ingerido pela gestante, período do consumo, histórico de uso de outras drogas, além de idade, fatores genéticos, nutricionais e físicos da gestante (PAZ; BACHUR, 2020).

Quando ingerido por via oral, o álcool é completamente absorvido ao longo do tubo digestivo e entra rapidamente na circulação sanguínea (FRAGA; OLIVEIRA; MOTA, 2021). Ele se difunde facilmente por todo o organismo, atingindo mais os órgãos com maior vascularização, como o fígado, o cérebro, os rins e os músculos (RODRIGUES, 2014). Quando mensurado em uma mulher grávida, é facilmente encontrado na saliva, sangue, líquido cefalorraquidiano, suor, urina, líquido amniótico e no leite materno (MELLO; BARRIAS; BREDA, 2001).

Quando a gestante consome bebida alcoólica, em aproximadamente 40 a 60 minutos, a alcoolemia fetal é similar à materna (RODRIGUES, 2014). Isso é devido a completa permeabilidade da barreira placentária ao álcool (POPOVA et al., 2021a), que se difunde por gradiente de concentração e uma menor capacidade do fígado fetal em produzir enzimas capazes de decompor o álcool (FRAGA; OLIVEIRA; MOTA, 2021). Por isso, a metabolização que ocorre na mãe em 15 minutos, no feto leva mais

de duas horas. (RODRIGUES, 2014). A redução da alcoolemia fetal acontece, principalmente, pelo retorno do álcool à circulação materna, também por gradiente de concentração (SILVA et al., 2019).

Como o feto não tem recursos necessários para metabolizar o álcool, a alcoolemia fetal se mantém elevada por mais tempo, e a redução desta ocorre principalmente pelo retorno à circulação materna (FRAGA; OLIVEIRA; MOTA, 2021). Isso é causado pela vasoconstrição do cordão umbilical que ocorre como um dos efeitos do álcool e causa uma diminuição do fluxo sanguíneo, aumentando a duração de exposição fetal ao álcool (FRAGA; OLIVEIRA; MOTA, 2021). Isso deixa o líquido amniótico impregnado de álcool e acetaldeído por um longo período.

Sua ação teratogênica pode atuar de forma direta por toxicidade celular com a produção de radicais livres e aumento da apoptose, alteração de fatores de crescimento, interferência na ação do ácido retinóico e liberação de acetaldeído. Ou pode agir de forma indireta, interferindo com a capacidade materna de assegurar o crescimento do feto através de alterações fisiológicas da mãe. Como consequência, se tem a alteração da capacidade da placenta em assegurar os nutrientes essenciais ao desenvolvimento do feto (FRAGA; OLIVEIRA; MOTA, 2021).

O álcool tem possíveis efeitos nocivos para o feto em todas as fases da gestação, podendo levar à aberrações cromossômicas, malformações e dismorfismo facial quando consumido nas primeiras semanas; e aumentar a incidência de abortos espontâneos e lesão de tecidos do sistema nervoso nas semanas seguintes (CHARNESS et al., 2016). No parto, aumenta a possibilidade de complicações (CHARNESS et al., 2016). Por isso, não existe dose ou período seguro para o consumo de bebidas alcoólicas durante a gravidez (OEI, 2020).

Segundo Paz e Bachur (2020), há uma tríade de sintomas que caracteriza os transtornos do espectro, incluindo, além do dismorfismo facial acima citado, prejuízos no desenvolvimento pré e pós-natal e anormalidades no sistema nervoso central, causando danos no desenvolvimento neurocognitivo da criança. As manifestações são diversas: malformações congênitas cardíacas, renais e ósseas; anomalias craniofaciais; alterações cerebrais; déficit de crescimento; deficiência intelectual; e distúrbios de comportamento e aprendizado (TEMPLE et al., 2019). Elas também podem ter deficiência visual, auditiva e de fala (OPAS, 2021).

A incidência do TEAF durante as décadas de 1980 e 1990, nos Estados Unidos, era estimada em torno de 2 nascimentos em 1000 nascidos vivos.

Recentemente, Vorgias e Bernstein (2021) apontaram que ao considerar a ampla gama de efeitos da exposição pré-natal ao álcool na realização do diagnóstico, a incidência do TEAF varia de 24 a 28 casos por 1000 nascidos vivos, e da SAF varia de seis a nove casos por 1.000. Esses valores superam os de outros distúrbios do desenvolvimento, como a síndrome de Down, anencefalia e espinha bífida (LANGE et al., 2017; SEGRE, 2017).

Globalmente, as taxas de prevalência do TEAF estão de acordo com a prevalência de uso de álcool durante a gravidez, com uma taxa maior em regiões da Europa, 198,2 por 10.000 pessoas, onde existe um maior consumo de álcool por mulheres em idade fértil, e menor na região do Mediterrâneo Oriental, 1,3 por 10.000 pessoas, o que pode advir de fatores culturais e religiosos (POPOVA et al., 2018; 2021).

No Brasil, não existem muitos dados oficiais a respeito da SAF, sua prevalência e sua incidência (FRAGA; OLIVEIRA; MOTA, 2021). Ela é considerada subdiagnosticada, uma epidemia oculta (CLARREN; LUTKE, 2008). Em 2013, segundo os dados da OMS, a incidência anual no país era estimada entre 1.500 e 3.000 novos casos, e 0,1% das mortes atribuídas ao álcool estavam relacionadas a condições neonatais, onde o TEAF e a SAF estão inclusas.

Atualmente, suspeita-se que a taxa de prevalência seja de 1 a 3 casos em 1.000 nascidos vivos. Com 3.000 a 9.000 novos casos da SAF por ano, considerando o índice de natalidade no país (FRAGA; OLIVEIRA; MOTA, 2021).

Como o TEAF é um complexo multifacetado de distúrbios, afetando múltiplos órgãos e sistemas, acaba por afetar a nível individual tanto quanto em nível familiar, visto o apoio vitalício e a assistência que a pessoa no espectro necessita (POPOVA et al., 2021a). Dentre essas assistências estão incluídas não apenas as que atendem as deficiências principais citadas anteriormente, mas, também, as chamadas deficiências secundárias, que incluem baixo desempenho acadêmico, abuso de substâncias, problemas de saúde mental, problemas com a lei e baixa independência (POPOVA et al., 2021b).

Esses fatores aumentam as demandas e os custos dos sistemas de serviços existentes. Segundo Popova et al. (2021a), isso inclui o sistema de saúde, que terá maior demanda, e sistemas educacionais, com necessidade de serviços especiais para crianças e adolescentes. Também, de sistemas correcionais que abordem a situação com responsabilidade e precocemente, sistemas de saúde mental ao longo

da vida, serviços sociais e serviços para proteção infantil e deficiências de desenvolvimento (LANGE et al., 2017).

O TEAF tem um forte impacto econômico. No Canadá, o custo anual atribuível ao TEAF foi estimado entre 1,3 e 2,3 bilhões de dólares canadenses (POPOVA et al., 2021). Na América do Norte, o custo de vida para um caso complexo do TEAF foi estimado em mais de \$ 785 mil dólares (POPOVA et al., 2021). No Brasil, problemas relacionados ao álcool já chegaram a custar mais de um milhão de dólares aos cofres públicos (GRINFIELD, 2009).

2.3 SÍNDROME ALCOÓLICA FETAL

Em junho de 1973, Kenneth Jones, David Smith e parceiros relataram o aparecimento das mesmas anomalias em crianças de diferentes grupos étnicos e sem qualquer relação, exceto por suas mães alcoolistas (JONES et al., 1973a). Embora tais sintomas já tenham sido anteriormente relatados, em 1968 por Lemoine e colaboradores, foram esses pesquisadores que propuseram o nome “síndrome alcoólica fetal” (SAF), e posteriormente, em novembro daquele mesmo ano, eles descreveram os componentes clínicos específicos da síndrome e as formas de reconhecê-la na primeira infância. (JONES et al., 1973b).

Em outro artigo, de agosto de 1975, eles já chamavam atenção para a alta frequência do aparecimento da SAF entre crianças expostas ao álcool durante a gestação, relatando uma porcentagem de 43% (HANSON; JONES; SMITH, 1976). Na época, a informação não recebeu a importância e visibilidade necessária, mas existem maiores esforços para entender, prevenir e tratar a SAF sendo promovidos atualmente, quando há uma maior atenção da comunidade científica e médica mundial (PAZ & BACHUR, 2020). Um dos fatores para essa mudança, é o aumento no consumo de bebidas alcoólicas, principalmente por mulheres (PAZ & BACHUR, 2020).

Em 1997, foi publicado pela Dra. Streissguth um guia para a família e a comunidade a respeito da síndrome alcoólica fetal, onde é relatado o padrão característico de anomalias da SAF (STREISSGUTH, 1997). São eles: déficit de crescimento pré-natal ou pós-natal; características faciais, como fissuras palpebrais curtas, filtro liso e lábio superior fino; e algumas anormalidades do sistema nervoso central (STREISSGUTH, 1997). Junto às anomalias do sistema nervoso central, estão inclusas atraso no desenvolvimento, hiperatividade, incoordenação motora e

problemas de aprendizado ou atenção e de memória (SILVA et al., 2022). Também podem ocorrer convulsões, deficiência intelectual, microcefalia, problemas funcionais, emocionais e de comportamento (SILVA et al., 2022).

O critério para o diagnóstico da SAF é a presença das quatro primeiras características do TEAF, não sendo inteiramente exigida uma confirmação do uso materno de álcool, pois, embora seja um ponto de grande ajuda no diagnóstico, muitas mulheres não se sentem confortáveis em dividir essa informação, em razão do estigma (OPAS, 2020). Por isso, para ser classificada como portadora da SAF, uma criança deve ter: as características faciais, incluindo pelo menos duas ou mais das principais delas; anomalias de crescimento pré-natal e/ou pós-natal; anomalias do sistema nervoso central (SNC) e comprometimento neurocomportamental (OPAS, 2020; FRANKLIN; FERNANDES; VILELA, 2020).

A lesão pré-natal do SNC induzida pelo álcool pode se manifestar de várias formas, como déficits nas funções cognitivas, atenção, memória, processamento das informações, habilidades motoras e resolução de problemas (FRANKLIN; FERNANDES; VILELA, 2020; SILVA et al., 2022). A capacidade cognitiva geral pode variar de inteligência normal a deficiência intelectual grave (STREISSGUTH et al., 1996). O funcionamento cognitivo de crianças com a SAF é muitas vezes mais pobre do que o de crianças com outros diagnósticos do espectro, embora déficits graves na função cognitiva possam ser observados em todos (ERVALAHTI et al., 2007).

Foi observado que crianças com a SAF podem apresentar, também, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e na linguagem (ERVALAHTI et al., 2007), além de apresentarem dificuldade de adaptação em ambientes sociais e ter menos sucesso em atividades diárias, com pouca autonomia (SILVA et al., 2022). Essas alterações podem acabar afetando outras áreas, como o desenvolvimento perceptivo, linguístico e social, influenciando nas habilidades comunicativas e capacidade de adaptação a novos ambientes e situações (ERVALAHTI et al., 2007; SILVA et al., 2022).

Segundo Franklin e colaboradores (2008), crianças dentro do espectro demonstram comportamentos problemáticos, em casa e na escola, e deficiências de processamento sensorial, e Jirikowic, Olson e Kartin (2008), apontaram que elas demonstram baixo desempenho acadêmico. Já em 1992, Lemoine descobriu que os problemas mentais constituíam as manifestações mais graves da SAF na idade adulta, como deficiência intelectual e problemas comportamentais (STREISSGUTH, 1994). Ainda, Lemoine (1992) também relatou hiperatividade e dificuldade de

concentração, que acabaram por serem consideradas comuns no espectro. A irritabilidade e a agressividade também (STREISSGUTH, 1994; ERVALAHTI et al., 2007). Segundo Lemoine (1992), esses indivíduos podiam, ainda, apresentar comportamentos ansiosos e deprimidos (STREISSGUTH, 1994).

Atualmente, já é reconhecido que a teratogenia do álcool pode causar distúrbios físicos e neurológicos ao longo da vida, podendo levar a problemas graves e de longo alcance (FRAGA; OLIVEIRA; MOTA, 2021). Os indivíduos têm maior chance de entrar em conflitos com a justiça e risco de abuso de álcool e de outras drogas, podendo demonstrar impulsividade e comportamento sexual inadequado (TEMPLE et al., 2021). Essas últimas são as “deficiências secundárias”, conceituadas por Momino, Sanseverino e Schuler-Faccini (2008) como “o resultado do contato entre as “deficiências primárias” - distúrbios físicos e neurológicos - e as vivências do indivíduo”.

A SAF pode muitas vezes ser uma condição incapacitante com consequências significativas a longo prazo tanto para os indivíduos afetados quanto para suas famílias (POPOVA et al., 2021a). O diagnóstico precoce é fundamental, assim como o estabelecimento de medidas preventivas e protocolos de tratamento, para aumentar as chances de escapar de resultados adversos na vida, como distúrbios psiquiátricos, problemas com a lei e interrupção da escola (VORGIAS; BERNSTEIN, 2021; POPOVA et al., 2021b). SAF é, também, um grave problema social e, com o álcool sendo o agente teratogênico fetal mais comum atualmente, um problema de saúde pública (POPOVA et al., 2021a).

Não existe um tratamento para reverter os efeitos da exposição ao álcool ou os sintomas do TEAF e da SAF (POPOVA et al., 2021). A principal forma de tratamento são recursos educacionais e terapias adaptadas para cada indivíduo, para reduzir os danos secundários (VORGIAS; BERNSTEIN, 2021). As orientações oficiais a respeito de uma prevenção é principalmente a promoção da abstinência de álcool para as mulheres durante e antes da gravidez, sendo esta, ainda, a melhor maneira de evitar o TEAF e a SAF (LEE et al, 2022). Por isso, identificar intervenções eficazes está entre as principais prioridades das pesquisas sobre o TEAF e a SAF (IDRIS; THOMAS, 2011).

Modelos científicos básicos têm sido úteis na identificação de tratamentos que podem ser traduzidos para a prática clínica, com modelos animais desempenhando um papel crítico na pesquisa sobre o TEAF e a SAF (FERNANDES et al., 2018;

ALMEIDA et al., 2020). Os pesquisadores usam uma ampla variedade de organismos para modelar os efeitos da exposição pré-natal ao álcool, que imitam as alterações físicas e comportamentais observadas no TEAF humano (WILSON; CUDD, 2011; FERNANDES et al., 2018; ALMEIDA et al., 2020). Esses modelos permitem que os pesquisadores controlem experimentalmente fatores que são conhecidos por influenciar e contribuir para a variabilidade nos resultados clínicos (WILSON; CUDD, 2011; MURAWSKI et al, 2015).

Indivíduos nascidos com o TEAF e a SAF podem sofrer problemas físicos, cognitivos e comportamentais por toda a vida, por isso, o ideal é buscar estratégias para intervir no momento da exposição ao álcool, prevenindo ou reduzindo diretamente os efeitos teratogênicos (POPOVA et al., 2021a). Junto a isso há a possibilidade do uso materno do álcool quando ainda não há ciência da gravidez (POPOVA et al., 2021b). Também, há a possibilidade de a prevenção não ser possível, por isso se buscam tratamentos para diminuir os déficits de desenvolvimento relacionados ao álcool (IDRIS & THOMAS, 2011).

2.4 TERAPÊUTICAS PARA SÍNDROME ALCOÓLICA FETAL

Como um reconhecido problema de saúde pública global, a síndrome alcoólica fetal e outros distúrbios advindos da exposição fetal ao etanol são alvo de pesquisas de proteção, intervenções e tratamentos (IDRUS; THOMAS, 2011; OPAS, 2020). Ainda não existe um tratamento ou cura estabelecido, mas já existem abordagens bem estabelecidas que vêm sendo utilizadas em testes com animais, e protocolos para melhorar a qualidade de vida de crianças no espectro, como intervenções comportamentais e educacionais, em uma fusão casa e escola (PALEY; O'CONNOR, 2011).

Esse último não é o foco do presente trabalho, mas as terapêuticas são. Terapêutica aqui é um termo utilizado com o sentido de “protocolo de tratamento estabelecido para prevenir, intervir ou tratar determinado agravo” (REZENDE, 2010). Pesquisas com foco em tratamentos baseados em manipulações nutricionais, intervenções comportamentais e enriquecimento ambiental têm uma maior possibilidade de tradução para uso humano. Entretanto, o consumo de álcool durante a gravidez ainda é alto e estratégias de proteção e intervenções no período pré-natal continuam fundamentais (IDRUS; THOMAS, 2011).

Ao investigar possíveis terapêuticas para a SAF, se pode identificar estratégias de proteção e prevenção, ministradas ainda na etapa pré-natal, e estratégias de intervenção e tratamento, mais utilizadas na fase pós-natal (IDRUS; THOMAS, 2011). Dentre as primeiras, existe aquela que identifica os mecanismos que contribuem e provocam a teratogenia do álcool e busca bloqueá-los; ou identificar os fatores protetores do corpo e buscar acessá-los (IDRUS; THOMAS, 2011).

Nas estratégias de bloqueio, os principais alvos são os mecanismos que causam os efeitos deletérios após a exposição ao etanol, como aumento do estresse oxidativo (HEATON et al., 2002; ZHANG et al., 2018), distúrbios de metabolismo de nutrientes, e diminuição da neurogênese junto ao aumento da apoptose (HARRISON *et al.*, 2017), principalmente em células da crista neural (CARTWRIGH; SMITH, 1995). O estresse oxidativo leva à peroxidação dos lipídios, dos ácidos nucleicos, das proteínas e dos carboidratos (ZHANG et al., 2018). As sequelas do estresse oxidativo podem se manifestar por anormalidades cromossômicas, mau funcionamento enzimático, aumento da apoptose e ruptura das membranas celulares (COHEM-KEREM; KOREN, 2003).

Para bloquear ou diminuir essas consequências se utiliza antioxidantes (ZHANG et al., 2018), que são moléculas que possuem a capacidade de estabilizar os radicais livres de oxigênio, e podem ser utilizados vitamina C, E e flavonoides (COHEM-KEREM; KOREN, 2003; GARCÍA-ALGAR et al., 2021). Essas substâncias normalmente já são adicionadas na dieta de mulheres grávidas, pois antioxidantes também são uma prevenção à pré-eclâmpsia (UOTILA et al., 1993). Eles também fazem parte do segundo tipo de estratégia, tendo em vista que o corpo produz alguns tipos de antioxidantes, mas não todos, e seus níveis podem ser elevados com suplementação.

A suplementação acaba por ser outra estratégia de prevenção e, por vezes, mas em menor quantidade, tratamento pré-natal, tendo em vista a diminuição na absorção de nutrientes causadas pelo álcool, tanto na mulher grávida quanto em crianças que possuem TEAF (GARCÍA-ALGAR, 2021; LANGE, 2017). Isso porque o álcool interfere no suprimento nutricional do indivíduo exposto, pois seu metabolismo impede o corpo de absorver, digerir e usar adequadamente os nutrientes fornecidos pela dieta (LIEBER, 2003). Essa é uma das razões para que maiores taxas do TEAF sejam observadas em países onde há alta insegurança alimentar e prevalência de má nutrição (LANGE 2017). Para essa intervenção são utilizados fatores nutricionais,

como as vitaminas anteriormente citadas e os flavonoides, mas, também, minerais como zinco e nutrientes essenciais como a colina e o ácido fólico (IDRUS; THOMAS, 2011; SANTORO et al., 2019).

Outra estratégia de bloqueio consiste em utilizar antagonistas e agonistas para impedir os efeitos inibitórios do álcool sobre importantes mecanismos e agentes do corpo, principalmente durante o desenvolvimento fetal (SKORPUT et al., 2019). Antagonistas podem ser utilizados para prevenir o efeito do etanol sobre receptores de membrana e impedir que ele interfira em seu funcionamento e cause excitotoxicidade, assim como na função de moléculas que garantem a adesão celular, como a L1 (IDRUS; THOMAS, 2011). Um exemplo é o uso de um peptídeo chamado tamapin, encontrado na peçonha do escorpião, que tem a capacidade de funcionar como antagonista de canais de potássio, impedindo a excitotoxicidade causada pelo uso de álcool (HASHIMOTO-TORI *et al.*, 2017).

Os agonistas podem impedir que o álcool diminua os níveis de neurotransmissores como a serotonina, que tem a capacidade de promover o crescimento neuronal (IDRUS; THOMAS, 2011; BURTON et al., 2022).

As abordagens utilizadas após o nascimento são aquelas que reconhecem os efeitos benéficos de fatores produzidos pelo corpo, com capacidade de promover o desenvolvimento de tecidos e aumentar a plasticidade neuronal após o dano induzido pela teratogênese do álcool (IDRUS; THOMAS, 2011). Esses fatores influenciam no metabolismo e crescimento celular, proliferação, diferenciação, migração e maturação de células, além de sua apoptose (FLETCHER; MURRAY; XIAO, 2018). Eles são conhecidos como fatores neurotróficos (IDRUS; THOMAS, 2011). Os peptídeos derivados desses fatores, como a proteína neuroprotetora dependente de atividade derivada da glia (ADNP) e fator neurotrófico dependente de atividade (ADNF), que, também, podem reduzir os efeitos teratogênicos do álcool (MURAWSKI et al., 2015).

Embora os tratamentos acima citados sejam aplicados principalmente em modelos animais, tendo em vista a dificuldade de administrar tratamentos e intervenções na fase pré-natal, e toda a questão ética em realizar testes em mulheres grávidas, esses tratamentos mostram-se promissores na atenuação dos efeitos do espectro (IDRUS; THOMAS, 2011). Aliado a isso se tem a possibilidade de comparar com fármacos já utilizados para outros agravos que dividem sintomas com o TEAF os ou seus mecanismos de desenvolvimento, como a formação de radicais livres

(MURAWSKI et al., 2015). Tais comparações são possíveis graças a pesquisas de revisão e monitoramentos tecnológicos em bases de artigos e patentes.

2.5 PATENTES

Para garantir proteção e retorno financeiro àqueles que investiram tempo, recurso e energia em pesquisa e desenvolvimento, foi criada a patente. É um documento que descreve uma invenção e fornece ao inventor o direito de uso exclusivo, durante certo período, daquilo que foi por ele criado ou aperfeiçoado, e a apropriação dos resultados obtidos (INPI, 2021). É um método de proteção legal, ainda que temporário, concedido pelo Estado com a intenção de beneficiar tanto o inventor e depositante da patente, quanto a sociedade (GARCIA, 2006a; FERREIRA, GUIMARÃES, CONTADOR, 2009). Possui dupla função, segundo Garcia (2006b), a de fornecer informação e de representar conhecimento.

O objetivo da patente é possibilitar uma remuneração pela pesquisa científica e o desenvolvimento tecnológico, e assim fornecer incentivo aos agentes desses campos e promover crescimento econômico, além de permitir que informação detalhada sobre a tecnologia patenteada vire domínio público, podendo, portanto, estar disponível para consulta e pesquisa de quem interessar (PIRES; RIBEIRO; QUINTELLA, 2020). Segundo Ferreira, Guimarães e Contador (2009), as patentes não permitem que o ritmo do desenvolvimento tecnológico diminua.

A primeira lei específica a respeito de patentes foi aprovada em 1474, em Veneza, e os artistas de vidro da ilha foram os primeiros a receberem direitos de patentes concedidas pelo Estado, que na ocasião era conferida pelo rei (CORRÊA, 2007). No Brasil, a primeira constituição imperial, de 1824, já trazia leis para garantir o direito do uso de obra ao inventor (INPI, 2021). Nesse período, tais leis visavam proteger um bem econômico e garantir o comércio positivo, mas a função da patente é bem mais ampla, pois incentiva a capacidade criadora e difunde conhecimento tecnológico (ARAÚJO, 1981; DI BLAISI, 1998).

Com o estudo de documentos de patentes se pode conhecer os principais inventores de determinado campo tecnológico, países de origem das patentes e aqueles que são foco de depósito, e o tipo de depositante mais comum (PIRES; RIBEIRO; QUINTELLA, 2020). Também, se pode obter o estado da arte. E com isso é possível identificar o fluxo tecnológico de determinado período, e fazer uma previsão de tecnologias emergentes e do que pode ser melhorado (PIRES; RIBEIRO; QUINTELLA, 2020). Por isso, a patente pode ser um importante veículo de informação, muito necessária ao desenvolvimento industrial e tecnológico (ARAÚJO, 1981).

Existem dois tipos de patente; as patentes de invenção, que configuram novas tecnologias, sejam de um produto ou de um processo, como um novo motor de carro ou uma nova forma de fabricar medicamentos. Também, se tem as patentes de modelo de utilidade, que trata de uma inovação em algo que já existe, apresentando um aperfeiçoamento em sua fabricação ou em seu uso (INPI, 2020). Como as patentes são a representação da invenção, da tecnologia e do conhecimento desenvolvidos de forma empírica, acaba por não possuir um conceito único e, por isso, é regulamentada de acordo com a legislação de cada país (GARCIA, 2006b).

No Brasil, os pedidos de patente devem ser feitos ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), que é responsável pela concessão de todos os direitos de propriedade industrial. Em seu site, o depósito da invenção para exame é feito através do envio de um relatório que descreve minuciosamente os antecedentes, o estado da arte, a aplicação industrial, as reivindicações, um resumo e, se necessário, desenhos da invenção (INPI, 2020). O INPI possui, também, um centro de documentação e informação tecnológica, o CEDIN, onde se pode encontrar a informação tecnológica contida em documentos de patentes e outros (ARAÚJO, 1981).

O Brasil foi o primeiro país do mundo a ter uma base de busca de patentes gratuita na internet (SILVA et al., 2013). O acervo mundial de documentos de patentes é estimado em mais de 50 milhões com um crescimento anual da ordem de 1 milhão e 200 mil novos documentos (WIPO, 2009). Para buscas, de forma gratuita, existem bases de dados fornecidas por escritórios ao redor do mundo, como o INPI no Brasil, o *Espacenet* do escritório europeu (EPO), o Escritório Estadunidense de Marcas e Patentes (USPTO, na sigla em inglês), e o *Patentscope*, que é a base oficial da WIPO, sigla em inglês da organização mundial de propriedade intelectual (SILVA et al., 2013).

Ao comparar as informações contidas em documentos de patentes e em artigos científicos, se percebe que as patentes podem descrever detalhes e citar patentes relacionadas em seu estado da arte, se mostrando fonte de informação tecnológica e trazendo um detalhamento que muitas vezes o artigo não possui (BALTAZAR, 2021). Isso permite a antecipação de cenários e identificação de tendências, pontos importantes a partir dos quais se pode tomar decisões estratégicas e elaborar planos de financiamento para projetos inovadores e promover desenvolvimento tecnológico e econômico (GARCIA, 2006b; PIRES; RIBEIRO;

QUINTELLA, 2020). O uso da informação contida em documentos de patente permite uma vigilância tecnológica (ARAÚJO, 1981), visto que novas tecnologias estão sempre fortemente associadas à propriedade intelectual (PIRES; RIBEIRO; QUINTELLA, 2020).

Ainda assim, o maior percentual de divulgação científica está nos artigos, com publicações brasileiras presentes nas revistas mais conceituadas de todos os campos de pesquisa, contribuindo significativamente (GALEMBECK; RIPPEL, 2010). Muitos destes autores não percebem a possibilidade de patentear seus trabalhos, e acabam apenas compartilhando informação que será apropriada e patenteada por outros, em uma forma muito conhecida de escoar conhecimento e renda de países emergentes para os desenvolvidos (GALEMBECK; RIPPEL, 2010). Outros cientistas não têm interesse em patentear, ou por falta de informação sobre o que tem potencial para virar patente; ou devido ao tempo de espera para se obter um registro de patente no Brasil. Nos Estados Unidos (EUA), a demanda por patentes é dez vezes maior do que no Brasil (GOUVEIA, 2007), mas enquanto no Brasil o tempo médio de espera de registro, segundo o INPI, é de em média 5,8 anos (KAFRUNI, 2020), nos EUA esse tempo se reduz à metade.

Autores apontam para uma falta de cultura de inovação do setor industrial e institucionalidade do Estado em implementar mecanismos de apoio à inovação e à integração entre instituições de pesquisa e empresas para garantir que novas tecnologias saiam da academia (GARCIA, 2006b; GOUVEIA, 2007). Também não se tem o hábito de ler patentes no Brasil (ARAÚJO, 1981), e pesquisas de revisão sistemática com a utilização de patentes ainda é um campo não muito explorado no país (GARCIA, 2006b). Isso é perigoso e potencialmente caro, pois, sem saber, pesquisadores podem estar empreendendo um grande esforço para criar algo que já existe e já foi apropriado, enviando para agências de fomento projetos com estado da arte incompletos (GOUVEIA, 2007). Segundo a WIPO (2015), 50% da informação científica contida nas patentes nunca chega à literatura aberta, o que significa que a academia brasileira, o setor científico, e o setor industrial, têm deixado de lado metade do conhecimento existente enquanto tentam competir em pé de igualdade com o resto do mundo.

Estudos como os de prospecção tecnológica são feitos com a busca em bases de dados de patentes, pois tais estudos precisam de informações confiáveis, coerentes, dispostas de forma clara e objetiva em bases de dados constantemente

alimentadas (QUINTELLA et al., 2011). Estas características podem ser encontradas em sistemas de propriedade intelectual, fazendo da patente um importante recurso (MOURA *et al.*, 2019).

2.6 MONITORAMENTO TECNOLÓGICO

Em razão da necessidade de um embasamento e caracterização de determinada área da tecnologia para se formular uma estratégia de inovação, se faz um levantamento das tecnologias já existentes (BARROS *et al.*, 2019). Esse tipo de estudo é conhecido como prospecção tecnológica, uma importante ferramenta para identificar a existência de lacunas a serem preenchidas, quais tecnologias podem ser melhoradas e gerar parcerias, sabendo quão avançado se encontra determinado projeto (EVANGELISTA; GHESTI; PARACHIN, 2019). Com uma busca de anterioridade se pode descobrir quais ideias já foram garantidas e estão sendo utilizadas (QUINTELLA et al., 2011).

Em estudos de prospecção tecnológica se pode mapear o estágio de desenvolvimento não apenas de campos da tecnologia, mas, também, do conhecimento científico e sua produção. Com ele é possível obter as tendências do mercado, o que a concorrência está fazendo, e clareza no momento de escolher qual plano de inovação será mais frutífero caso receba financiamento (EVANGELISTA; GHESTI; PARACHIN, 2019).

O desenvolvimento científico e tecnológico influencia no progresso de um país, tendo influência em sua economia, na saúde, na sociedade como um todo, e ajudando para que aquele país não fique para trás na visão global (PARANHOS; RIBEIRO, 2018). Mayerhoff (2009), divide os métodos de prospecção tecnológica em três categorias: o monitoramento, através do qual se acompanha, de forma sistemática, a evolução de fatores de mudança, oportunidades de inovação, na mesma medida em que os identifica. Também, se tem os métodos de previsão, através do qual são elaboradas projeções baseadas em informações históricas e tendências. Por último, se tem os métodos baseados na visão, que se baseia em construções subjetivas de especialistas em determinada área.

O monitoramento tecnológico é uma importante ferramenta para o descobrimento de inovações tecnológicas e seus desdobramentos, e para avaliar e trazer validação para os novos processos à medida em que eles vão surgindo (MARQUES et al., 2014). Isso ajuda a incorporar os que não foram incorporados, a

melhorar os que têm possibilidade para tal, e a evitar gastos dispendiosos inventando algo que já existe (GOUVEIA, 2007). É um importante recurso para desenvolvimento e divulgação de novas tecnologias. Uma das principais formas de se fazer esse monitoramento, é através de documentos de patentes, pois cerca de 2/3 da informação tecnológica está nesses documentos (INPI, 2012).

É observado por Canongia (2002) que os riscos de desvios são baixos apesar da massa de dados quando se trata de documentos de patente como fonte de informação, em razão da qualidade da informação e da excelente padronização das bases de dados que os disponibilizam gratuitamente na internet. E a quantidade de documentos é crescente, com um crescimento anual da ordem de 1 milhão e 200 mil novos documentos de certa relevância (WIPO, 2009), apesar de ainda não ser tão aproveitada pelo meio acadêmico ou industrial (MAYERHOFF, 2009).

A relevância da produção de monitoramentos tecnológicos vem sendo reconhecida e crescendo à medida que seu valor se torna mais claro (SENAI, 2004). É um importante meio para acompanhar o desenvolvimento científico e tecnológico, pois permite o conhecimento do estado da arte de forma detalhada (RIBEIRO, PAIVA, LOUREIRO, 2010). Por isso, facilita o planejamento de projetos e tem influência sobre o crescimento nacional, pois pode embasar políticas públicas e o rumo de instituições de pesquisas e empresas (RIBEIRO, PAIVA, LOUREIRO, 2010).

Vem crescendo o interesse pelo desenvolvimento de métodos e técnicas de monitoramento que tenham capacidade para mapear as oportunidades e as ameaças de cenários tecnológicos atuais e futuros (SENAI, 2004). No Brasil, a realização de monitoramentos tecnológicos é relativamente recente e principalmente utilizada por universidades públicas e estatais como a Petrobrás e a Eletrobrás (RIBEIRO, PAIVA, LOUREIRO, 2010). Daí vem a importância de uma maior divulgação da prospecção e do monitoramento entre pesquisadores e profissionais do setor produtivo do país (QUINTELLA et al., 2011).

Igualmente importante é a divulgação do conhecimento adquirido pelos autores no desenvolvimento de mapeamentos tecnológicos e suas estratégias na exploração das bases de dados de patentes e na leitura dos documentos (EVANGELISTA; GHESTI; PARACHIN, 2019). Assim, essa ferramenta será popularizada e facilitará a apropriação da propriedade intelectual já existente, e promoverá maior interesse em sua utilização e criação (MAYERHOFF, 2009). Para o país, isso significa um maior

senso crítico no setor produtivo e a ampliação dos campos tecnológicos e científico (QUINTELLA et al., 2011).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Realizar monitoramento tecnológico a respeito de medidas terapêuticas utilizadas para atenuar, tratar e prevenir a síndrome do alcoolismo fetal.

3.2 Específicos

- Monitorar tecnologicamente as substâncias e técnicas utilizadas para prevenir, atenuar e tratar a síndrome do alcoolismo fetal publicadas em artigos e documentos de patentes
- Analisar, compilar e apresentar os dados obtidos a respeito da quantidade de artigos e documentos de patente existentes em vigor ou em domínio público; os principais pesquisadores; e os países que mais publicam a respeito.

4. REFERÊNCIAS

ABEL, E. **Fetal Alcohol Syndrome and Fetal Alcohol Effects**. Alemanha: Springer US, 2012.

ALMEIDA, L. *et al.* **Murine Models for the Study of Fetal Alcohol Spectrum Disorders: An Overview**. *Frontiers in Pediatrics*, v. 8, p. 359, 2020.

ALSHAARAWY, O.; BRESLAU, N.; ANTHONY, J. C. **Monthly estimates of alcohol drinking during pregnancy: United States, 2002–2011**. *Journal of studies on alcohol and drugs*, v. 77, n. 2, p. 272-276, 2016.

ALZUGUIR, F.V. **Tapando o Sol com a peneira: bebida e relações de gênero na trajetória de mulheres alcoólatras**. *Saúde em Debate*. Rio de Janeiro, v. 31, n. 75-76-77, p. 124-134, 2007.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ESTUDOS SOBRE ALCOOL E DROGAS. **Alcoolismo feminino**. Aula em PowerPoint por Mônica Zilberman. Disponível em: www.abead.org.br. Acesso em: 28 de março de 2022.

ARAÚJO, V. M. R. H. **A patente como ferramenta da informação**. *Ciência Da Informação*, v. 10, n. 2, 1981.

BALTAZAR, L. F. *et al.* **Capacitação em propriedade intelectual e prospecção tecnológica por meio de patentes: análise da elaboração de método inovador**. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 7, p. 67577-67590, 2021.

BARBOSA, A. C. *et al.* **Uso excessivo de álcool: patologia e suas influências na família e na sociedade**. XIII Encontro Latino Americano de Iniciação Científica e IX Encontro Latino Americano de Pós-Graduação – Universidade do Vale do Paraíba, 2011.

BARROS, T.R.B. *et al.* **Estudo e monitoramento tecnológico da utilização do ultrassom em processos químicos e com membranas**. *Cadernos de Prospecção*, v. 12, n. 2, p. 360-360, 2019.

BRASIL. Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas. **I Levantamento Nacional sobre o Uso de Álcool, Tabaco e Outras Drogas entre Universitários das 27 Capitais Brasileiras**. Brasília, DF: SENAD, 2010.

BRASIL. **Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico**. Brasília, 2017.

BEZERRA, M.E.T.; FREITAS, N.O.; AMENDOLA, F. **Álcool, alcoolismo e alcoolista: atitudes dos enfermeiros da Estratégia Saúde da Família**. *Enfermagem em Foco*, v. 11, n. 3, 2020.

BUCHER, B. **Alcoolismo feminino e gestação: Prazer e deficiência andam juntos**. *Revista Conexão*, v. 12, n. 1, 2015.

BURD, L.; KLUG, M.; MARTSOLF, J. **Increased sibling mortality in children with fetal alcohol syndrome**. *Addict. Biol.*, v. 9, p. 179–186, 2004.

BURTON, D.F. *et al.* **Pharmacological activation of the Sonic hedgehog pathway with a Smoothened small molecule agonist ameliorates the severity of alcohol-induced morphological and behavioral birth defects in a zebrafish model of fetal alcohol spectrum disorder**. *Journal of neuroscience research*, 2022.

CARTWRIGHT, M. M.; SMITH, S. M. **Increased cell death and reduced neural crest cell numbers in ethanol-exposed embryos: partial basis for the fetal alcohol syndrome phenotype**. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, v. 19, n. 2, p. 378-386, 1995.

CAMPOS, E.A. *et al.* **Female alcoholism and gender: Ethnography in a female meeting of alcoholics anonymous**. *New Trends in Qualitative Research*, v. 4, p. 67–81, 2020.

CANONGIA, C. *et al.* **Gestão da informação e monitoramento tecnológico: o mercado dos futuros genéricos**. *Perspectivas em ciência da informação*, v. 7, n. 2, 2002.

CHARNESS, M. E.; RILEY, E. P.; SOWELL, E. R. **Drinking during pregnancy and the developing brain: is any amount safe?**. *Trends in cognitive sciences*, v. 20, n. 2, p. 80-82, 2016.

CLARREN, S. K.; LUTKE, J. **Building clinical capacity for fetal alcohol spectrum disorder diagnoses in western and northern Canada**. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, v. 15, n. 2, 2008.

CENTER FOR DIASEASE CONTROL AND PREVENTION. **Alcohol Use and Binge Drinking Among Pregnant People in the United States**. 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/ncbddd/fasd/features/alcohol-use-and-binge-drinking.html>. Acesso em: 6 de abril de 2022.

CÉSAR, B. A. L. **O beber feminino: a marca social do gênero feminino no alcoolismo em mulheres**. Caderno Saúde Coletiva, v. 14, n. 4, p. 583-834, 2006.

COHEN-KEREM, R.; KOREN, G. **Antioxidants and fetal protection against ethanol teratogenicity: I. Review of the experimental data and implications to humans**. Neurotoxicology and teratology, v. 25, n. 1, p. 1-9, 2003.

CORRÊA, F. C. *et al.* **A patente na universidade: contexto e perspectivas de uma política de geração de patentes na Universidade Federal Fluminense**. Orientadora: Sandra Lúcia Rebel Gomes. p. 127. Dissertação (Mestrado) – Ciência da Informação. Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, 2007.

DI BLASI, G. *et.al.* **A propriedade industrial**. 1. ed. Rio de Janeiro. Editora Forense, 1988.

DIEHL, A.; CORDEIRO, D. C.; LARANJEIRA, R. **Tratamentos farmacológicos para dependência química: da evidência científica a prática clínica**. Porto Alegre: Artmed, 2010.

ERVALAHTI, N. *et al.* **Relationship between dysmorphic features and general cognitive function in children with fetal alcohol spectrum disorders**. American Journal of Medical Genetics Part A, v. 143, n. 24, p. 2916-2923, 2007.

EVANGELISTA, N.C.; GHESTI, G.F.; PARACHIN, N.S. **Prospecção tecnológica e patentes de leveduras nutricionais**. Cadernos de Prospecção, v. 12, n. 2, p. 399-399, 2019.

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, v. 96, 2, p. 88-97, 2018.

FERREIRA, A. A.; GUIMARÃES, E. R.; CONTADOR, J. C. **Patente como instrumento competitivo e como fonte de informação tecnológica**. Gestão & Produção, v. 16, n. 2, p. 209-221, 2009.

FLETCHER, J.L.; MURRAY, S.S.; XIAO, J. **Brain-derived neurotrophic factor in central nervous system myelination: a new mechanism to promote myelin plasticity and repair**. International journal of molecular sciences, v. 19, n. 12, p. 4131, 2018.

FRAGA A. A. M.; OLIVEIRA B. C. D.; MOTA, I. C. S. **Síndrome Alcoólica fetal–Consequências e diagnóstico**. Revista EVS-Revista de Ciências Ambientais e Saúde, v. 48, n. 1, p. 8771, 2022.

FRANKLIN, L. *et al.* **Children with fetal alcohol spectrum disorders: problem behaviors and sensory processing**. The American journal of Occupational Therapy, v. 62, n. 3, p. 265-273, 2008.

FRANKLIN, T.; FERNANDES, J.D.; VILELA, A.B.A. **Analysis of scientific production about fetal alcoholic syndrome and their relationship with the health of children**. Research, Society and Development, v. 9, n. 9, p. e141997143, 2020.

FORTNEY J. *et al.* **Factors associated with perceived stigma for alcohol use and treatment among at-risk drinkers**. Behavioral Health Services Research, v. 31, n.4, p. 418-29, 2005.

GALEMBECK, F.; RIPPEL, M. M. **Nanocompósitos poliméricos e nanofármacos: fatos, oportunidades e estratégias**. Parcerias estratégicas, v. 9, n. 18, p. 41-60, 2010.

GARCIA, J. C. R. **Patente gera patente?**. TransInformação, v. 18, p. 213-223, 2006a.

GARCIA, J. C. R. **Os paradoxos da patente**. DataGramZero–Revista de Ciência da Informação, v. 7, n. 5, 2006b.

GARCIA, L.P.; SANCHEZ, Z.M. **Consumo de álcool durante a pandemia da COVID-19: uma reflexão necessária para o enfrentamento da situação**. Cadernos de Saúde Pública, v. 36, p. 00124520, 2020.

GARCÍA-ALGAR, O. *et al.* **Nutritional treatment in fetal alcohol spectrum disorder (FASD)**. In: **Diagnosis, management and modeling of neurodevelopmental disorders**. Academic Press, p. 457-469, 2021.

GOUVEIA, F. **Inovação e patentes: o tempo de maturação no Brasil**. Inovação Uniemp, v. 3, n. 3, p. 24-25, 2007.

GRINFELD, H. **Consumo nocivo de álcool durante a gravidez**. Álcool e suas consequências: uma abordagem multiconceitual. São Paulo: Manole, v. 8, n. 3, p. 179-99, 2009.

HANSON, J. W.; JONES, K. L.; SMITH, D. W. **Fetal alcohol syndrome: Experience with 41 patients**. Jama, v. 235, n. 14, p. 1458-1460, 1976.

HARRISON, N. L. *et al.* **Effects of acute alcohol on excitability in the CNS**. Neuropharmacology, v. 122, p. 36-45., 2017

HASHIMOTO-TORI, K. *et al.* **TREATMENT OF LEARNING DISABILITIES AND OTHER NEUROLOGICAL DISORDERS WITH SK CHANNEL INHIBITOR(S)**. WO Pat. WO 2017 06644 4. 20 de abril de 2017.

HEATON, M. B. *et al.* **Ethanol-mediated generation of reactive oxygen species in developing rat cerebellum**. Neuroscience letters, v. 334, n. 2, p. 83-86, 2002.

IDRUS, N. M.; THOMAS, J. D. **Fetal alcohol spectrum disorders: experimental treatments and strategies for intervention**. Alcohol Research & Health, v. 34, n. 1, p. 76, 2011.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL. **Cenário mundial do patenteamento em nanobiotecnologia de 2000 a 2008**. 2012. Disponível em: https://www.gov.br/inpi/pt-br/aceso-a-informacao/estudos-setoriais/arquivos/documentos/nanobiotecnologia_estudo_verso_final.pdf. Acesso em: 31 de março de 2022.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL. **Guia básico de patente**. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/guia-basico>. Acesso em: 30 de março de 2022.

INSTITUTE OF MEDICINE. In K. Stratton, C. Howe, & F. Battaglia (Eds.), **Fetal alcohol syndrome: Diagnosis, epidemiology, prevention, and treatment**. Washington, DC: National Academies Press, 1996.

IURKIV, A. A. B. **Impactos da dependência do álcool na vida social e familiar da mulher: uma visão humanista**. Faculdade Sant'Ana em Revista, v. 3, n. 2, p. 142-157, 2019.

JIRIKOWIC, T.; OLSON, H. C.; KARTIN, D. **Sensory processing, school performance, and adaptive behavior of young school-age children with fetal alcohol spectrum disorders**. *Physical & occupational therapy in pediatrics*, v. 28, n. 2, p. 117-136, 2008.

JONES, K. L.; SMITH, D. W. **Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy**. *The Lancet*, v. 302, n. 7836, p. 999-1001, 1973a.

JONES, K. L. *et al.* **Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers**. *The Lancet*, v. 301, n. 7815, p. 1267-1271, 1973b.

JOSEPH, J. J.; MELA, M.; PEI, J. **Aggressive behaviour and violence in children and adolescents with FASD: A synthesizing review**. *Clinical psychology review*, 2022.

KAFRUNI, S. **INPI: tempo médio para registrar patente no Brasil é de 5,8 anos**. Estado de Minas, nacional. 2020. Disponível em: https://www.em.com.br/app/noticia/nacional/2020/08/31/interna_nacional,1180975/in-pi-tempo-medio-para-registrar-patente-no-brasil-e-de-5-8-anos.shtml. Acesso em: 30 de março de 2022.

KEYES, K. M. **Age, Period, and Cohort Effects in Alcohol Use in the United States in the 20th and 21st Centuries: Implications for the Coming Decades**. *Alcohol Research: Current Reviews*, 2022.

Lange, S. *et al.* **Global prevalence of fetal alcohol spectrum disorder among children and youth: A systematic review and meta-analysis**. *JAMA Pediatr*, v. 171, p. 948–956, 2017.

LARANJEIRA, R. *et al.* (Coord.). **I Levantamento Nacional sobre os padrões de Consumo de Álcool na população Brasileira**. Brasília: Centro Brasileiro de Informações Sobre Drogas Psicotrópicas, 2007.

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*, v. 24, n. 1-2, p. 17-35, 2022.

LIEBER, C. S. **Relationships between nutrition, alcohol use, and liver disease**. *Alcohol Research & Health*, v. 27, n. 3, p. 220, 2003.

LUNA, B.P.L.S.; JÚNIOR, G.L.S.; PEREIRA, I.S.S.D. **Alcoolismo e comorbidades em mulheres**. J. Health NPEPS, 2019.

MARQUES, M. V. *et al.* **Distribuição espacial das mortes atribuíveis ao uso de álcool no Brasil**. Journal of Health & Biological Sciences, v. 8, n. 1, p.1-11, 2020.

MELLO, M. L. M.; BARRIAS, J.; BREDA, J. **Álcool e problemas ligados ao álcool em Portugal**. Lisboa, Direção Geral da Saúde, 2001.

MENDES, M. C.; CUNHA, J. R. F.; NOGUEIRA, A. A. **A mulher e o uso de álcool**. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 33, n. 11, p. 323-327, 2011.

MEUCCI, R. D. *et al.* **Alcohol intake during pregnancy among parturients in southern Brazil**. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil, v. 17, p. 653-661, 2017.

MCGOVERN, P.E. *et al.* **Fermented beverages of pre-and proto-historic China**. Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 101, n. 51, p. 17593-17598, 2004.

MOMINO, W. *et al.* **Prenatal Alcohol Exposure as a Risk Factor for Dysfunctional Behaviors: The Role of the Pediatrician**. Jornal de Pediatria, 2008.

MONTEIRO M. G.; REHM J.; DUENNBIEBER M. **Alcohol Policy and Coronavirus: An Open Research Agenda**. J Stud Alcohol Drugs, v. 81, n. 3, p. 297-299, 2020.

MOURA, A. M. M. *et al.* **Panorama das patentes depositadas no Brasil: uma análise a partir dos maiores depositantes de patentes na base Derwent Innovations Index**. Brazilian Journal of Information Science: research trends, v. 13, n. 2, p. 59-68, 2019.

MURAWSKI, N. J. *et al.* **Advances in diagnosis and treatment of fetal alcohol spectrum disorders**. Alcohol Research, v. 37, n. 1, 2015.

NANOS Research. **COVID-19 and Increased Alcohol Consumption: NANOS Poll Summary Report**. Canadian Centre on Substance Use and Addiction: Ottawa, ON, Canada, 2020.

OEI JL. **Alcohol use in pregnancy and its impact on the mother and child.** *Addiction*, v. 115, n. 11, p. 2148-2163, 2020.

OLIVEIRA, A. J. *et al.* **As repercussões do estigma social na busca de mulheres alcoolistas por tratamento especializado.** *Revista UNIANDRADE*, v. 20, n. 3, p. 149-158, 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Global status report on alcohol and health 2018.** 2018. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639>. Acesso em; 28 de março de 2022.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Álcool e COVID-19: O que você precisa saber.** 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/en/documents/fact-sheet-alcohol-and-covid-19-what-you-need-know>. Acesso em: 30 de março de 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Autism.** 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>. Acesso em: 28 de março de 2022.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Assessment of Fetal Alcohol Spectrum Disorders.** 2020. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52216>. Acesso em: 28 de março de 2022.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Álcool.** 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/alcool#:~:text=Est%C3%A1%20associado%20ao%20risco%20de,viol%C3%Aancia%20e%20acidentes%20de%20tr%C3%A2nsito>. Acesso em: 28 de março de 2022.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Cerca de 85 mil mortes a cada ano são 100% atribuídas ao consumo de álcool nas Américas, constata estudo da OPAS/OMS.** 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/12-4-2021-cerca-85-mil-mortes-cada-ano-sao-100-atribuidas-ao-consumo-alcool-nas-americas>. Acesso em: 29 de março de 2022.

PALEY, Blair; O'CONNOR, Mary J. **Behavioral interventions for children and adolescents with fetal alcohol spectrum disorders.** *Alcohol Research & Health*, v. 34, n. 1, p. 64, 2011.

PARANHOS, R. C. S.; RIBEIRO, N. M. **Importância da prospecção tecnológica em base em patentes e seus objetivos da busca.** Cadernos de Prospecção, v. 11, n. 5, p. 1274, 2018.

PAZ, M. R.; BACHUR, T. P. R. **TRANSTORNOS DO ESPECTRO ALCOÓLICO FETAL: CONHECER PARA PREVENIR, DIAGNOSTICAR E ACOMPANHAR.** Revinter, v. 13, n. 3, p. 11-19, 2020.

PEREIRA, I. S. S. D. **Produção científica no Brasil sobre álcool e mulher: uma revisão bibliográfica.** Serviço Social em Revista, v. 14, n. 2, p. 236-251, 2012.

PETRELLI, B.; WEINBERG, J.; HICKS, G. G. **Effects of prenatal alcohol exposure (PAE): insights into FASD using mouse models of PAE.** Biochemistry and Cell Biology, v. 96, n. 2, p. 131-147, 2018.

PILLON, S. C. *et al.* **Consequências do uso de álcool em mulheres atendidas em um Centro de Atenção Psicossocial.** Revista Eletrônica de Enfermagem, Goiânia, v. 16, n. 2, p. 338-45, 2014

PIRES, E. A.; RIBEIRO, N. M.; QUINTELLA, C. M. **Sistemas de Busca de Patentes: análise comparativa entre Espacenet, Patentscope, Google Patents, Lens, Derwent Innovation Index e Orbit Intelligence.** Cadernos de Prospecção, v. 13, n. 1, p. 13-13, 2020.

PONCE, T. D.; PICCIANO, A. P.; VARGAS, D. **Consumo de álcool de mulheres em um serviço de Atenção Primária à Saúde.** Revista da Escola de Enfermagem da USP, 2021.

POPOVA, Svetlana *et al.* **Global prevalence of alcohol use and binge drinking during pregnancy, and fetal alcohol spectrum disorder.** Biochemistry and Cell Biology, v. 96, n. 2, p. 237-240, 2018.

POPOVA, S. *et al.* **Alcohol's Impact on the Fetus.** Nutrients, v. 13, n. 10, p. 3452, 2021a.

POPOVA, S. *et al.* **Health, social and legal outcomes of individuals with diagnosed or at risk for fetal alcohol spectrum disorder: Canadian example.** Drug and Alcohol Dependence, v. 219, p. 108487, 2021b.

POSSA, G.C. *et al.* **Classificação do risco de consumo de álcool de gestantes nos últimos 12 meses e durante a gravidez.** SMAD, Revista Eletrônica Saúde Mental Álcool e Drogas (Edição em Português), v. 17, n. 4, p. 44-53, 2021.

QUEIROGA, V. V. *et al.* **A pandemia da Covid-19 e o aumento do consumo de álcool no Brasil.** Research, Society and Development, 2021.

QUINTELLA, C. M. *et al.* **Prospecção tecnológica como uma ferramenta aplicada em ciência e tecnologia para se chegar à inovação.** Revista Virtual de Química, v. 3, n. 5, p. 406-415, 2011.

REHM, J. *et al.* **Alcohol use in times of the COVID 19: Implications for monitoring and policy.** Drug and Alcohol Review, v. 39, n. 4, p. 301-304, 2020.

REZENDE, J. M. **Terapia, terapêutica, tratamento.** Revista de Patologia Tropical/Journal of Tropical Pathology, v. 39, 2, p. 149-150, 2010.

RIBEIRO, L.; PAIVA, L. B.; LOUREIRO, I. **Monitoramento tecnológico: um estudo sobre as patentes depositadas no Brasil entre 2006 e 2008.** In: Congresso Interno Inmetro. Rio de Janeiro. 2010.

RODRIGUES, L. P. S. **Efeitos no feto da ingestão de álcool durante a gravidez.** Orientador: Inês Lopes Cardoso. Dissertação (Mestrado). Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde. Departamento de Ciências Farmacêuticas. Porto, 2014.

SANTORO, T. *et al.* **Síndrome fetal alcoólica, atualizações e prevenção.** Cadernos da Medicina-UNIFESO, v. 2, n. 3, 2020.

SEGRE, C. A. M. **Efeitos do álcool na gestante, no feto e no recém-nascido.** São Paulo: Sociedade de Pediatria de São Paulo, v. 2, 2010.

SENAI. **Modelo SENAI de Prospecção, Documento Metodológico.** 2004. Disponível em: https://www.oitcinterfor.org/sites/default/files/file_publicacion/papeles_14.pdf. Acesso em 28 de março de 2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **9 de setembro: SBP alerta para o Dia de Prevenção da Síndrome Alcoólica Fetal.** 2019. Disponível em:

<https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/9-de-setembro-sbp-alerta-para-odia-de-prevencao-da-sindrome-alcoolicafetal/>. Acesso em: 28 de março de 2022.

SILVA, L. C. S. *et al.* **Informação tecnológica: identificando tecnologias, vantagens e aplicações através do banco nacional e internacional de patentes.** *Holos*, v. 1, p. 139-150, 2013.

SILVA, M. G. B. *et al.* **O beber feminino: o olhar das mulheres.** Orientadora: Tereza Maciel Lyra. p. 194. Dissertação (Doutorado) – Saúde Pública, Instituto Aggeu Magalhães, Recife, 2019.

SILVA, M. G. B.; LYRA, T. M. **O impacto do beber feminino.** *Revista Pesquisas e Práticas Psicossociais*, v. 16, n. 4, p.1-16, 2021.

SILVA, W. B. *et al.* **Monitoramento tecnológico da aplicação de enzimas celulolíticas: panorama mundial e brasileiro.** *Revista Geama*, v. 7, n. 2, p. 48-58, 2021.

SILVA, T. P. *et al.* **Síndrome alcoólica fetal e consequências no neurodesenvolvimento infantil: uma revisão bibliográfica.** *Research, Society and Development*, v. 11, n. 5, p. e23511528091-e23511528091, 2022.

SIMÃO, M.; KERR-CORREA, F.; DALBEN, I. **Mulheres e homens alcoolistas: um estudo comparativo de fatores sociais, familiares e de evolução.** *Revista Brasileira de Psiquiatria*, São Paulo, v. 24, n. 3, p. 121-129, 2002.

SKORPUT, A. G. J. *et al.* **The NKCC1 antagonist bumetanide mitigates interneuronopathy associated with ethanol exposure in utero.** *Elife*, v. 8, p. e48648, 2019.

STREISSGUTH, A. P. **A long-term perspective of FAS.** *Alcohol Health and Research World*, v. 18, n. 1, p. 74, 1994.

STREISSGUTH, A. P. **Fetal alcohol syndrome: A guide for families and communities.** Paul H Brookes Publishing, 1997.

TEMPLE, V. K. *et al.* **Mental health and affect regulation impairment in fetal alcohol spectrum disorder (FASD): results from the Canadian national FASD database.** *Alcohol and Alcoholism*, v. 54, n. 5, p. 545-550, 2019.

TEMPLE, V. K. *et al.* **Long-term outcomes following fetal alcohol spectrum disorder (FASD) diagnosis in adulthood.** *Journal of Intellectual & Developmental Disability*, v. 46, n. 3, p. 272-280, 2021.

UOTILA, J. T. *et al.* **Findings on lipid peroxidation and antioxidant function in hypertensive complications of pregnancy.** *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, v. 100, n. 3, p. 270-276, 1993.

VORGIAS, D.; BERNSTEIN, B. **Fetal Alcohol Syndrome.** In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448178/>. Acesso em: 30 de março de 2022.

WALKER, M. J. *et al.* **The epidemiology of alcohol utilization during pregnancy: an analysis of the Canadian Maternity Experiences Survey (MES).** *BMC Preg Child*, 2011.

WILSON, S. E.; CUDD, T. A. **Focus on: the use of animal models for the study of fetal alcohol spectrum disorders.** *Alcohol Research & Health*, v. 34, n. 1, p. 92, 2011.

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION. Disponível em: www.wipo.int. Acesso em: 28 de março de 2022.

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION. **Guide to technology databases.** 2015. Disponível em: https://www.wipo.int/edocs/pubdocs/en/patents/434/wipo_pub_l434_11.pdf. Acesso em: 28 de março de 2022.

ZHANG, Y. *et al.* **A review of interventions against fetal alcohol spectrum disorder targeting oxidative stress.** *International Journal of Developmental Neuroscience*, v. 71, p. 140-145, 2018.

Capítulo 1 – Artigo

Artigo a ser enviado para a revista *Acervo Saúde*

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 post-natal period

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

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 a 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 e visando a proteção contra as anomalias de crescimento, com o objetivo de bloquear seu desenvolvimento. **Conclusão:** 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.

Palavras-chave: Síndrome Alcoólica Fetal, Prevenção, Tratamento, Monitoramento Tecnológico.

ABSTRACT

Objective: To analyze the scenario of technological innovation and the direction of research involving possible therapies for fetal alcohol syndrome. **Methods:** This is a descriptive research that mapped and evaluated the technologies of articles and patent documents available in scientific and technological databases, published between the years 2000 and 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 most research is still limited to studies in animal models.

Key words: Fetal Alcohol Syndrome, Prevent, Treatment, Technology Monitoring.

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 y 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 prenatal hasta el 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*, y la mayoría de las terapias se aplicaron en el periodo prenatal, contra las anomalías del crecimiento, con el objetivo de bloquear su desarrollo. **Conclusión:** Se concluye que la producción de patentes es escasa en comparación con los artículos, y la mayor parte de la investigación sigue limitándose a estudios en modelos animales.

Palabras clave: Síndrome Alcohólico Fetal, Prevención, Tratamiento, Vigilancia Tecnológica.

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 (OPAS, 2020). O potencial teratogênico do álcool lhe garante o título de principal causa não congênita de deficiências físicas e neurológicas de nascimento no ocidente (POPOVA 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 (OBLADEN, 2021), mas se sabe que a exposição ao álcool em qualquer parte do período pré-natal aumenta o risco de aparecimento de efeitos teratogênicos (OPAS, 2020). Por isso, a abstinência total durante todo o período gestacional é a recomendação da Organização Mundial de Saúde (2021). Embora o fornecimento de informações sobre os efeitos teratogênicos do consumo de álcool esteja no plano dos órgãos de saúde (LEE et al., 2021), 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 destes ao menos 1 milhão desenvolverão o TEAF (POPOVA et al., 2021).

Recentemente, Vorgias e Bernstein (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 (WHO, 2021) e sua incidência diária supera a de outros distúrbios do desenvolvimento, como a síndrome de Down e anencefalia (LANGE et al., 2017). Entretanto, ainda é considerada uma epidemia oculta (CLARREN; LUTKE, 2008). Não há cura para SAF ou TEAF (OEI, 2020), pois os danos ao SNC são permanentes (VORGÍAS; BERNSTEIN, 2021).

Apesar da SAF e do TEAF serem reconhecidos como um problema de saúde pública mundial (OPAS, 2020), 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 (POPOVA et al., 2021; VORGÍAS; BERNSTEIN, 2021).

Atualmente, com maior atenção das autoridades, se vê um crescimento de pesquisas que exploram opções terapêuticas para reverter ou prevenir a SAF e o TEAF, produzindo uma quantidade significativa de conhecimento e tecnologia (POPOVA et al., 2021). Alguns fazem uso de modelos animais como o *zebrafish* (*Danio rerio*) e murinos (*Murinae sp.*) (FERNANDES et al., 2018; ALMEIDA et al., 2020). Há interesse no uso de suplementos nutricionais já utilizados por mulheres grávidas como ácido fólico, quercetina, selênio (POPOVA et al., 2021), colina (ERNST, 2022), e antioxidantes como vitaminas C e E (GARCÍA-ALGAR, 2021). Também, por mecanismos já existentes no corpo capazes de bloquear os efeitos do

álcool ou aumentar a plasticidade celular que foi reduzida (IDRUS; THOMAS, 2011; ZHANG et al., 2018).

Para manter uma atualização do que vem sendo produzido de conhecimento relacionado a SAF e o TEAF, e quais lacunas estão por preencher, 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 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 (MARQUES et al., 2014) e um fator de difusão de informação (BALTAZAR 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 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 das publicações e dos pedidos de patentes envolvendo terapêuticas para prevenção e/ou tratamento de 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 a SAF e o TEAF.

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa quantitativa e qualitativa de caráter descritivo que utilizou de bases de dados e um site de informação para fazer o monitoramento a respeito da questão tema: “Medidas terapêuticas para prevenção e tratamento da síndrome do alcoolismo fetal”. Os critérios para inclusão na presente pesquisa foram:

- Trabalho deve ter sido publicado entre os anos 2000 - 2021, na tentativa de trazer os trabalhos mais atuais e relevantes;
- Deve especificamente citar a síndrome do alcoolismo fetal (SAF) ou os transtornos do espectro alcoólico fetal (TEAF) no título ou no resumo;
- Deve apresentar uma medida terapêutica, aqui definida como um protocolo de tratamento estabelecido para prevenir, intervir ou tratar determinado agravo (REZENDE, 2010);
- A terapêutica apresentada deve ser ministrada no período pré ao pós-natal, este último sendo definido como aquele que se inicia imediatamente 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, sigla em inglês da Organização Mundial da Propriedade Intelectual) 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-chaves 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 das partes 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*” adicionado 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, ser 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)

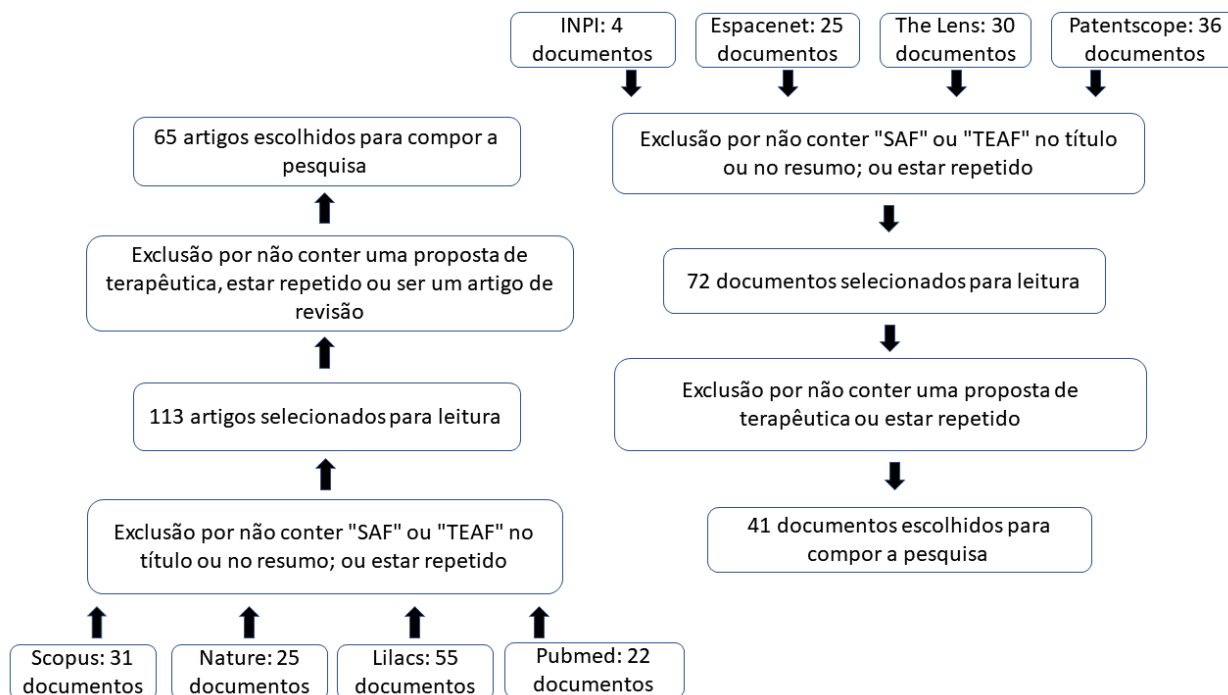


Figura 1: Resultados das estratégias de busca nos bancos INPI, Espacenet, The Lens, Patentscope, Scopus, Nature, Lilacs e Pubmed.

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 de patentes repetidos. Os trabalhos selecionados tiveram as seguintes categorias analisadas, discutidas e comparadas: Terapêutica, período de tratamento, animal modelo, ano de publicação, depositante (no caso das patentes), país de origem. No caso das patentes, foi discutido, também, o status de publicação da patente, os IPC's mais comuns e patentes que estão sob o Tratado de Cooperação de Patentes (PCT), que facilita o pedido de proteção de patente fora de seu território nacional permitindo ao depositante a proteção patentária, simultaneamente, em diversos países com um único depósito (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 estabelecidos. 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, restaram 41 documentos de patentes que foram incluídos e analisados.

No caso dos artigos, a pesquisa começou no LILACS, onde foram encontrados 668 resultados, com apenas 34 que se encaixavam nos critérios do trabalho. 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, além dos descritos acima. Ao todo, foram selecionados 65 artigos.

Ao se analisar os países com o maior número de depósitos de patentes, se verificou a possibilidade de fazer um paralelo com aqueles que mais publicam artigos a respeito do 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.

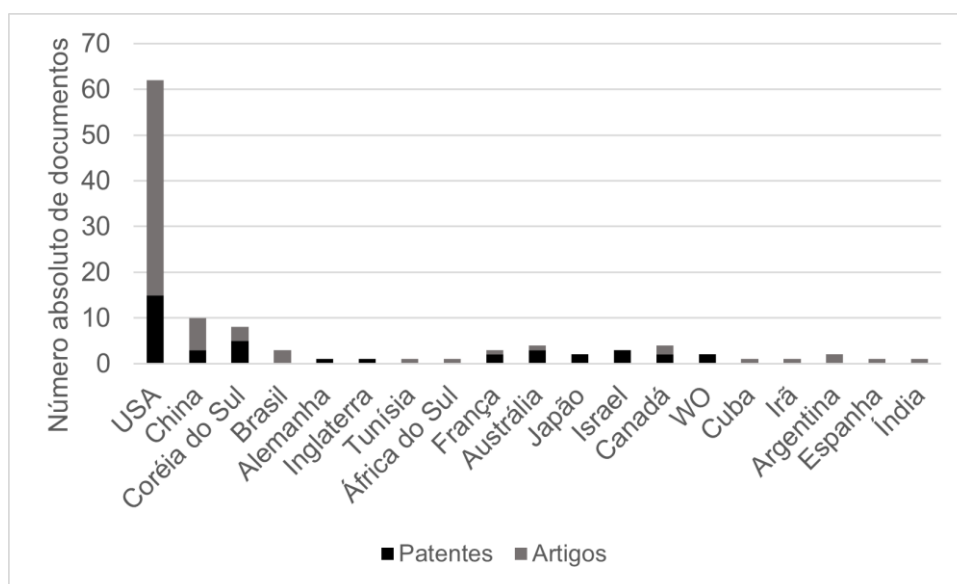


Figura 2: Distribuição dos artigos publicados e pedidos de patentes depositados por país de 2000-2021.

Já ao analisar a evolução temporal, se percebe que as publicações de artigos são mais frequentes a partir de 2010, com um 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 é em razão do sigilo imposto às patentes antes de sua publicação na data da pesquisa (Figura 3).

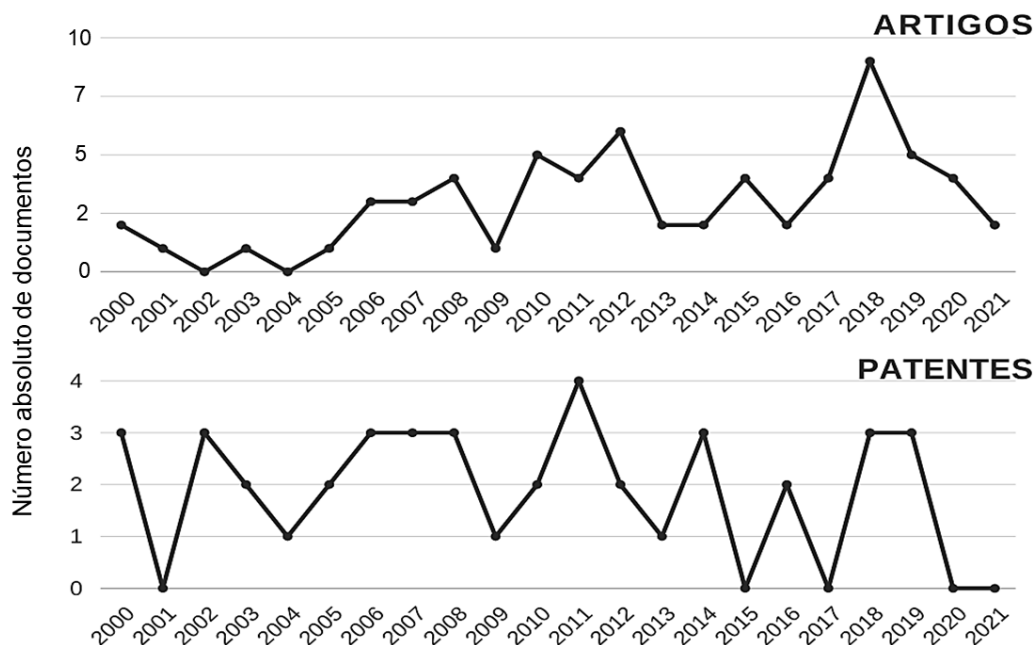


Figura 3: Avaliação temporal do número absoluto de artigos publicados e pedidos de patentes depositados no período de 2000-2021.

No que diz respeito as patentes, os depositantes são um importante indicador dos maiores investidores em inovação e pesquisa de um determinado setor. Na presente pesquisa, os institutos de pesquisa, dentre eles 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, como uma colaboração entre universidades e empresas. Depósitos de apenas 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 podem variar 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 em anos futuros, já que 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 respectivas terapêuticas, é comum se utilizar animais modelo na realização dos testes, para determinar importantes características como efetividade, mecanismo de ação, farmacocinética, toxicidade e dose segura. 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).

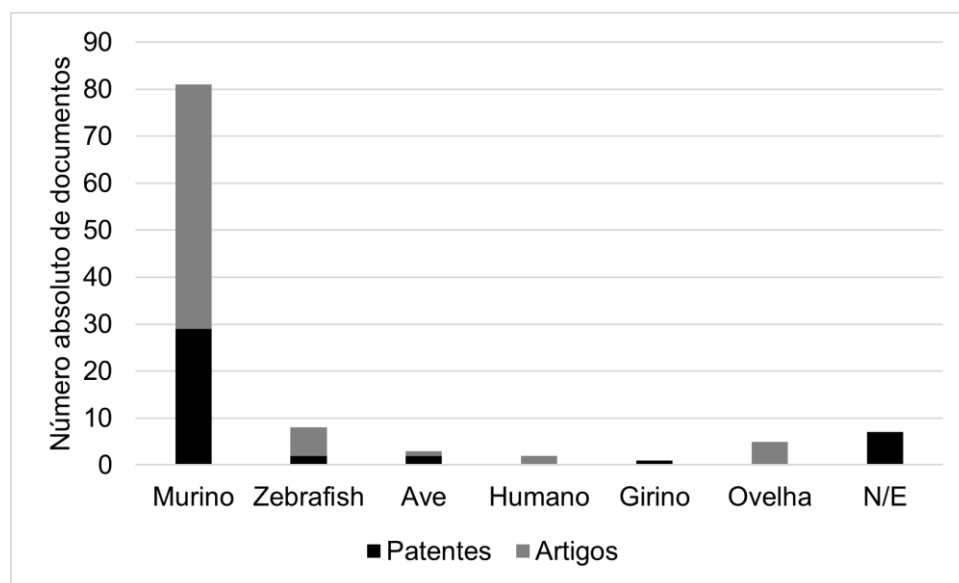


Figura 4: Quantificação de modelos animais utilizados para pesquisa de SAF em artigos e patentes de 2000-2021. N/E = Não Especificado. Trabalhos em que um modelo animal não é citado.

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; THOMAS, 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).

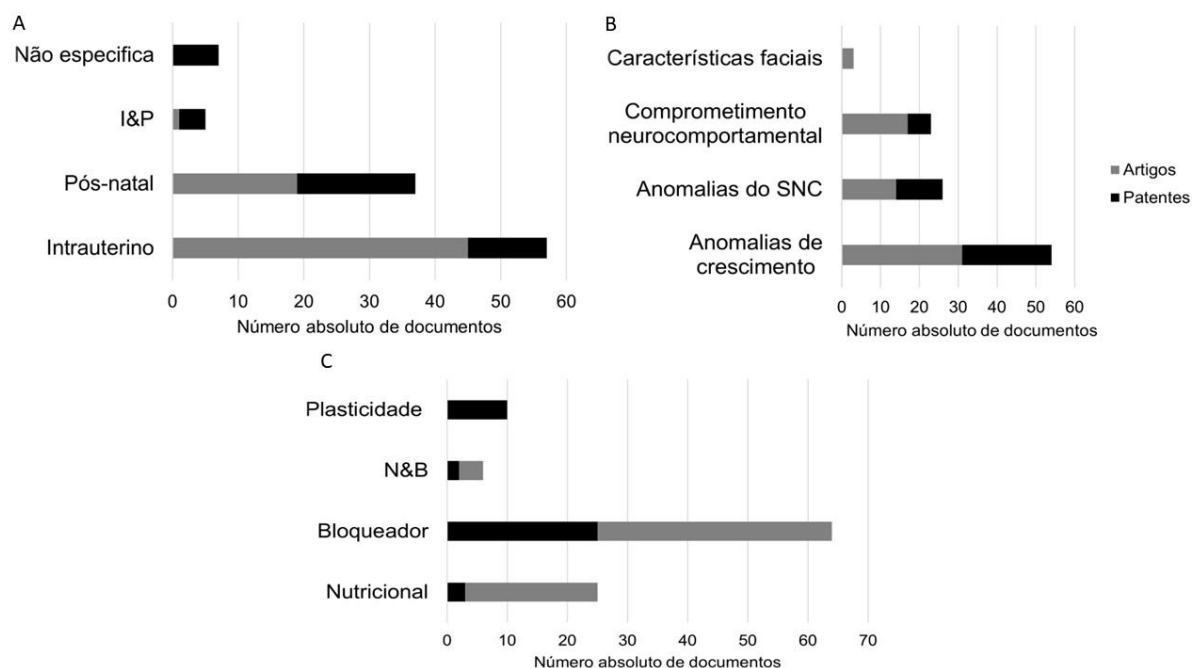


Figura 5: A: Período de ministração da terapêutica em artigos publicados e documentos de patente. B: Alvo da terapêutica em artigos publicados e documentos de patente. C: Tipo de intervenção encontrada em artigos publicados e documentos de patente. N&B = Nutricional e bloqueador. Período 2000-2021.

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 com diretrizes de treinamento para profissionais de saúde e avisos para gestantes e mulheres em idade fértil acerca do TEAF, sendo a principal forma de prevenção atual (LEE et al., 2021). Em razão disso, se tem uma necessidade de pesquisar novos agentes terapêuticos e protocolos de tratamento e

prevenção contra a SAF e o TEAF (CADENA et al., 2020a) o que foi visto ao recuperar documentos de patente e artigos em nosso estudo.

Nos Estados Unidos (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; DAVIS, 2017). Na presente pesquisa, os EUA foi o país com maior presença na publicação de artigos e documentos de patentes. No país, existem muitas agências governamentais de fomento para pesquisas que visem reduzir e prevenir o TEAF (PETRENKO; DAVIS, 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, 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 uma avaliação das políticas de P&D de determinado país (SILVA et al., 2021).

Muitas pesquisas envolvendo o estudo de doenças e síndromes utilizam modelos animais (FERNANDES et al., 2018; ALMEIDA et al., 2020; CADENA et al., 2020a, 2020b), o que pode ser visto em nosso 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 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 et al., 2018), sendo, também, usados em estudos genéticos e moleculares (ALMEIDA 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 (ALMEIDA et al., 2020) sendo muito importante para o estudo do TEAF. Mas, como é comum em pequenos animais, têm reprodução e desenvolvimento rápido, além de prole numerosa, o que favorece seu uso na pesquisa. Ainda, sua manutenção e manuseio são baratos e simples (ALMEIDA 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 processo (FERNANDES et al., 2018). Por isso, um modelo animal que vem ganhando cada vez mais espaço em pesquisas com o TEAF e a 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 et al., 2018). E dois pontos explicam o crescimento de seu uso como animal modelo de TEAF, como foi visto nesse estudo: o desenvolvimento fora da mãe, em ovos transparentes que permitem a visualização do embrião (CADENA et al., 2020a; 2020b); e o seu comportamento social, que oferece um leque amplo de estudos neurocomportamentais (FERNANDES 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; THOMAS, 2011; POPOVA 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 et al., 2011; KIM, 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 et al., 2020; ZHANG et al., 2018).

A estratégia de suplementação atua como um fortalecimento das defesas do corpo contra a teratogenia do etanol (CADENA et al., 2020), muitas vezes com o uso de nutrientes já conhecidos por contribuírem com o desenvolvimento normal do SNC (ERNST, 2021). Pois o status de nutrição influencia fortemente na possibilidade do desenvolvimento do TEAF dado sua interação com o álcool (GARCÍA-ALGAR, 2021; LANGE, 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 vista como uma tentativa de reabilitar tecidos lesados após o estresse da exposição ao etanol (IDRUS; THOMAS, 2011). Podendo promover integridade celular e restaurando a arborização dendrítica (ERNST, 2021), aumentando a taxa de sobrevivência de neurônios (IDRUS; THOMAS, 2011). Além de influenciar o crescimento celular, proliferação e diferenciação (IDRUS; THOMAS, 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 do TEAF e da SAF, se observou que a cura ainda não existe e o não consumo de álcool na gestão continua sendo a melhor estratégia para prevenir a doença.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA L, et al. Murine Models for the Study of Fetal Alcohol Spectrum Disorders: An Overview. *Frontiers in Pediatrics*, 2020; v. 8: 359.

BALTAZAR L F, et al. Capacitação em propriedade intelectual e prospecção tecnológica por meio de patentes: análise da elaboração de método inovador. *Brazilian Journal of Development*, 2021; v. 7, n. 7: 67577-67590.

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>. Acesso em: 31 de março de 2022.

CADENA P G, 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; v. 96: 249-257.

CADENA P G, 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; v. 82: 106928.

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; v. 15, 2.

ERNST A M, et al. Prenatal and Postnatal Choline Supplementation in Fetal Alcohol Spectrum Disorder. *Nutrients*, 2022; v. 14, 3: 688.

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; v. 96, 2: 88-97.

GARCÍA-ALGAR O, et al. Nutritional treatment in fetal alcohol spectrum disorder (FASD). In: *Diagnosis, management and modeling of neurodevelopmental disorders*. Academic Press, 2021. p. 457-469.

GOUVEIA, Flávia. Inovação e patentes: o tempo de maturação no Brasil. *Inovação Uniemp*, 2007; v. 3, 3: 24-25.

IDRUS NM, THOMAS JD. Fetal alcohol spectrum disorders: experimental treatments and strategies for intervention. *Alcohol Research & Health*, 2011; v. 34, 1: 76.

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/nanobiotechnologia_estudo_verso_final.pdf](#). Acesso em: 31 de março de 2022.

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-externo/pct/tratado-de-cooperacao-em-materia-de-patentes-pct>. Acesso em: 31 de março de 2022.

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.

KIM MO. COMPOSITION CONTAINING PYRUVIC ACID FOR PROTECTING NERVE CELLS. KR 10 2013 000588 7, 16 de janeiro de 2013.

LANGE S, et al. Neurodevelopmental profile of fetal alcohol spectrum disorder: a systematic review. BMC psychology, 2017; v. 5, 1: 1-12.

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; v. 24, 1-2: 17-35.

MARQUES HR, et al. Monitoramento tecnológico: estudo de uma propriedade intelectual da Universidade Federal de Viçosa. Revista Cereus, 2014; v. 6, 1: 105-24.

OBLADEN M. Ignored Papers, Invented Quotations: A History of Fetal Alcohol Syndrome. Neonatology, 2021; v. 118, 5: 1-7.

OEI JL. Alcohol use in pregnancy and its impact on the mother and child. Addiction, 2020; v. 115, 11: 2148-2163.

OMS. Autism. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>. Acesso em: 28 de março de 2022.

OPAS. Assessment of Fetal Alcohol Spectrum Disorders. 2020. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52216>. Acesso em: 28 de março de 2022.

PETRENKO CLM, DAVIS AS. Neuropsychological aspects of prevention and intervention for FASD: International perspectives. Journal of Pediatric Neuropsychology, 2017; v. 3, 1: 1-6.

POPOVA S, et al. Alcohol’s Impact on the Fetus. Nutrients, 2021; v. 13, 10: 3452.

REZENDE JM. Terapia, terapêutica, tratamento. Revista de Patologia Tropical/Journal of Tropical Pathology, 2010; v. 39, 2: 149-150.

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/>. Acesso em: 29 de março de 2022.

SILVA WB, et al. Monitoramento tecnológico da aplicação de enzimas celulolíticas: panorama mundial e brasileiro. *Revista Geama*, 2021; v. 7, 2: 48-58.

TEMPLE VK, et al. Long-term outcomes following fetal alcohol spectrum disorder (FASD) diagnosis in adulthood. *Journal of Intellectual & Developmental Disability*, 2021; v. 46, 3: 272-280.

WOZNIAK JR, et al. Clinical presentation, diagnosis, and management of fetal alcohol spectrum disorder. *The Lancet Neurology*, 2019; v. 18, 8: 760-770.

ZHANG Y, et al. A review of interventions against fetal alcohol spectrum disorder targeting oxidative stress. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 2018; v. 71: 140-145.