



**UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE ALAGOAS**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS - UFAL  
CAMPUS ARAPIRACA  
CENTROS DE CIÊNCIAS MÉDICAS E ENFERMAGEM - CCME  
MEDICINA - BACHARELADO**

**GUSTAVO NASCIMENTO MONTEIRO SIQUEIRA  
MATHEUS YURI ROLIM SILVA**

**APLICAÇÃO DE PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DA ASMA: UMA  
PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA**

**ARAPIRACA  
2023**

Gustavo Nascimento Monteiro Siqueira  
Matheus Yuri Rolim Silva

Aplicação de probióticos no tratamento da asma: uma prospecção tecnológica

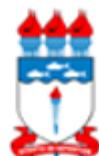
Trabalho de conclusão de Curso (TCC) apresentado à Universidade Federal de Alagoas - UFAL, *campus* Arapiraca, como requisito para a obtenção do grau de Bacharelado em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Alysson Wagner Fernandes Duarte

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Aline Cavalcanti de Queiroz

Arapiraca

2023



Universidade Federal de Alagoas – UFAL  
Campus Arapiraca  
Biblioteca Setorial *Campus Arapiraca* - BSCA

S618a Siqueira, Gustavo Nascimento Monteiro  
Aplicação de probióticos no tratamento da asma [recurso eletrônico]: uma  
prospecção tecnológica / Gustavo Nascimento Monteiro Siqueira, Matheus Yuri Rolim  
Silva. – Arapiraca, 2023.  
37 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Alysson Wagner Fernandes Duarte.  
Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Aline Cavalcanti de Queiroz.  
Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina) – Centro de Ciências  
Médicas e Enfermagem, Universidade Federal de Alagoas, *Campus Arapiraca*,  
Arapiraca, 2023.  
Disponível em: Universidade Digital (UD) – UFAL (*Campus Arapiraca*).  
Referências: f. 35-37.

1. Asma. 2. Probióticos. 3. Patentes. 4. Prospecção tecnológica. I. Silva, Matheus  
Yuri Rolim. II. Duarte, Alysson Wagner Fernandes. III. Queiroz, Aline Cavalcanti de .  
IV. Título.

CDU 61

Gustavo Nascimento Monteiro Siqueira  
Matheus Yuri Rolim Silva

Aplicação de probióticos no tratamento da asma: uma prospecção tecnológica

Trabalho de conclusão de Curso (TCC) apresentado à Universidade Federal de Alagoas - UFAL, *campus* Arapiraca, como requisito para a obtenção do grau de Bacharelado em Medicina.

Data de aprovação: 05/10/2023.

### Banca examinadora

Documento assinado digitalmente  
 **ALYSSON WAGNER FERNANDES DUARTE**  
Data: 10/10/2023 11:43:30-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Prof. Dr. Alysson Wagner Fernandes Duarte  
Universidade Federal de Alagoas – UFAL  
*Campus* Arapiraca  
(Orientador)

Documento assinado digitalmente  
 **THALYTA DE SOUZA RODRIGUES HOLANDA**  
Data: 31/10/2023 18:54:52-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Prof.<sup>a</sup> Esp. Thalyta de Souza Rodrigues Holanda  
Universidade Federal de Alagoas – UFAL  
*Campus* Arapiraca  
(Examinadora)

Documento assinado digitalmente  
 **VANESSA RODRIGUES TELES**  
Data: 10/10/2023 12:02:15-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Prof.<sup>a</sup> Ma. Vannêssa Rodrigues Teles Maia  
Universidade Federal de Alagoas – UFAL  
*Campus* Arapiraca  
(Examinadora)

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço em primeiro lugar a Deus, por permitir que eu trilhe o caminho da medicina.

Aos meus pais por me darem toda a assistência e o apoio necessários para que eu possa realizar meu sonho. Vocês são minha base, pais muito melhores do que eu mereço.

À minha família de sangue, por sempre acreditar em mim e me dar forças durante toda essa jornada.

À dona Josefa, por ser meu apoio em Arapiraca. Obrigado por cuidar de mim.

Aos nossos orientadores, Prof. Dr. Alysson Wagner Fernandes Duarte e Profa. Dra. Aline Cavalcanti de Queiroz, por prestarem toda a assistência necessária para que o nosso Trabalho de Conclusão de Curso fosse realizado da melhor forma possível.

À Vanessa Daiany, por ter nos cedido um pouco de sua experiência com esse tipo de pesquisa. Seu apoio nos ajudou a desenvolver nosso projeto com mais facilidade.

A todos os nossos amigos que dividiram esse momento conosco.

Ao meu grande amigo, Matheus Yuri, por topou realizar esse projeto comigo. Além de um excelente amigo, também se tornou um ótimo parceiro acadêmico.

Gustavo Nascimento Monteiro Siqueira

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pelas infinitas bênçãos concedidas, como prova de seu amor infinito, pois sua infinita misericórdia me permitiu chegar até aqui, para prosseguir e concluir com os objetivos de vida designados. Deem graças ao Senhor, porque ele é bom. Seu amor dura para sempre! (Salmos 136:1).

Agradeço a Universidade Federal de Alagoas, *campus* Arapiraca, pela oportunidade de cursar essa tão sonhada graduação, com qualidade e boas perspectivas de formação. Sou grato por toda cordialidade e dedicação de todos os profissionais que fazem funcionar e dão vida ao Complexo de Ciências Médicas e de Enfermagem.

Aos meus pais, agradeço pelo apoio dedicado durante todo o processo, por ajudarem a realizar esse sonho e pela oportunidade de proporcionar estudar. Sem eles, isso tudo não seria possível.

Aos meus irmãos, primos, tios e avós pelo apoio em momentos difíceis, sempre dispostos em ajudar de diversas formas e contribuindo para o meu processo de crescimento e maturidade diante das adversidades da vida.

Ao meu orientador Prof. Dr. Alysson Wagner Fernandes Duarte e à minha coorientadora Profa. Dra. Aline Cavalcanti de Queiroz por estarem sempre presentes desde do início dessa construção e não medirem esforços para ajudar, sempre com boa vontade, dedicação e capacidade para permitir o desenvolvimento desse trabalho com qualidade. Agradeço pela confiança depositada e por serem profissionais exemplares.

Ao Gustavo, por ter sido um verdadeiro parceiro desde o início do projeto, sempre ajudando, dando suporte nas demandas surgidas, sendo importantemente complementar na construção do conhecimento. Como dupla, fomos técnicos e objetivos, como amigos estamos sempre juntos no dia a dia, para tornar a caminhada mais leve e saudável.

Matheus Yuri Rolim Silva

## RESUMO

A asma é uma doença respiratória multifatorial na qual ocorre um processo de broncoconstrição episódica e reversível, associado a inflamação crônica da via aérea. É desencadeada por alérgenos ambientais e infecções da via aérea. Suas principais manifestações clínicas são: tosse, sibilos, dispneia e de aperto no peito. É uma das doenças respiratórias mais frequentes no mundo, acometendo principalmente crianças. No Brasil, acomete aproximadamente 10% da população e ocasiona cerca de 350.000 internações anualmente. O tratamento atual, baseado no GINA – *Global Initiative for Asthma*, preconiza o uso de corticoides inalatórios,  $\beta$ 2-agonistas e antagonista de receptores de leucotrienos, pormenorizando-se de acordo com os sintomas e fase da doença, combinado ao controle de desencadeantes ambientais. O desenvolvimento de estudos de prospecção tecnológica possui a importância de criar, proteger e divulgar invenções focadas em tendências tecnológicas emergentes. No campo da prospecção tecnológica, tem sido reportado o uso de probióticos na prevenção e tratamento medicamentoso da asma aguda e crônica, ao agirem na inibição do processo inflamatório das vias aéreas e tecido pulmonar, redução do muco e função imunomoduladora. Os probióticos são microrganismos que conferem benefícios à saúde humana, com propriedades dependentes da cepa utilizada. O estudo em questão objetivou realizar uma prospecção tecnológica, analisar os documentos de patentes referentes à utilização dos probióticos no tratamento da asma, sintetizar e expor as principais inovações desenvolvidas para o tratamento. A prospecção tecnológica foi realizada utilizando-se a plataforma *Orbit Intelligence*. Assim, as patentes foram analisadas de forma quantitativa e qualitativa. Dito isso, das 141 patentes obtidas, 7 foram selecionadas. Evidenciou-se que a maior parte das patentes foi depositada no ano de 2021, sendo a China o país com maior origem das invenções. Os depósitos predominantes advêm da iniciativa privada. Além disso, constatou-se prevalência dos probióticos do gênero *Lactobacillus* (70%), seguido de *Bifidobacterium* (20%). Desse modo, entre os principais efeitos observados com o uso dos probióticos foram a imunomodulação, redução da resposta inflamatória na via aérea e redução dos sintomas clínicos evidenciados na terapêutica da asma. Portanto, a aplicação de probióticos no tratamento da asma é uma alternativa promissora diante do tratamento de base convencionais, apresentando-se em processo de expansão no

mercado tecnológico com boas perspectivas de eficácia terapêutica e segurança biológica.

**Palavras-chave:** asma; probióticos; prospecção tecnológica; patentes. tratamento.

## ABSTRACT

Asthma is a multifactorial respiratory disease that involves a process of episodic and reversible bronchoconstriction, associated with chronic airway inflammation. It is triggered by environmental allergies and airborne infections. Its main clinical manifestations are: cough, wheezing, dyspnea and chest opening. It is one of the most common respiratory diseases in the world, affecting mainly children. In Brazil, it affects approximately 10% of the population and causes around 350,000 hospitalizations annually. Current treatment, based on GINA – Global Initiative for Asthma, recommends the use of inhaled corticosteroids,  $\beta$ 2-agonists and leukotriene receptor antagonists, detailed according to the symptoms and phase of the disease, combined with the control of environmental triggers. The development of technological prospecting studies has the importance of creating, protecting and disseminating inventions focused on emerging technological trends. In the field of technological prospecting, the use of probiotics in the prevention and drug treatment of acute and chronic asthma has been reported, as they act to inhibit the inflammatory process in the airways and lung tissue, reduce mucus and have an immunomodulatory function. Probiotics are microorganisms that provide benefits to human health, with properties depending on the strain used. The study in question aimed to carry out technological research, analyze patent documents relating to the use of probiotics in the treatment of asthma, synthesize and expose the main innovations developed for the treatment. Technological prospecting was carried out using the Orbit Intelligence platform. Therefore, the patents were analyzed quantitatively and qualitatively. That said, of the 141 patents obtained, 7 were selected. It was evident that the majority of patents were filed in 2021, with China being the country with the greatest origin of inventions. The predominant deposits come from the private sector. Furthermore, there was a prevalence of probiotics of the genus *Lactobacillus* (70%), followed by *Bifidobacterium* (20%). Thus, among the main effects observed with the use of probiotics were immunomodulation, reduction of the inflammatory response in the airway and reduction of clinical symptoms evidenced in asthma therapy. Therefore, the application of probiotics in the treatment of asthma is a promising alternative to conventional basic treatment, presenting itself in a process of expansion in the technological market with good prospects for therapeutic efficacy and biological safety.

**Keywords:** asthma; probiotics; technological prospecting; patents; treatment.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma da busca e elegibilidade das patentes relacionadas a aplicação de probióticos na Asma .....	17
Figura 2 - Patentes depositadas por ano de aplicação .....	21
Figura 3 - Distribuição das patentes depositadas por país de origem (A), por instituição depositante (B) e status legal (C) .....	22
Figura 4 - Porcentagem de distribuição das patentes segundo a Classificação Internacional de Patentes (IPC) (A) e por seção (B) .....	24
Figura 5 - Microrganismos probióticos utilizados no tratamento da asma por gênero (A) e espécie de bactéria (B).....	25
Figura 6 - Esquema ilustrativo do efeito de formulações probióticas na modulação da resposta imune em pacientes com asma. ....	30

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Patentes relativas ao uso de probióticos para o tratamento da asma nos últimos 5 anos.....	18
---	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CN	China
EP	Organização Europeia de Patentes
IFN- $\gamma$	Interferon- $\gamma$
IFN- $\alpha$	Interferon- $\alpha$
IGE	Imunoglobulina E
IGG	Imunoglobulina G
IL	Interleucina
INPI	Instituto Nacional de Propriedade Industrial do Brasil
IPC	Classificação Internacional de Patentes
KR	República da Coréia
LBA	Lavado broncoalveolar
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1
MPO	Mieloperoxidase
NF- $\kappa$ B	Fator nuclear $\kappa$ B
NPL	Literatura não patenteada
SUS	Sistema Único de Saúde
UFAL	Universidade Federal de Alagoas
US	Estados Unidos da América
WIPO	World Intellectual Property Organization

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>16</b>
2.1	COLETA DOS DADOS.....	16
2.2	ANÁLISE DESCRITIVA E DE CONTEÚDO DAS PATENTES.....	16
<b>3</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>18</b>
3.1	ANÁLISE DESCRITIVA DAS PATENTES.....	18
3.1.1	Distribuição temporal dos depósitos patentários .....	20
3.1.2	Distribuição geográfica dos documentos patentários .....	21
3.1.3	Patentes segundo a Classificação Internacional de Patentes (IPC).....	23
3.2	DESCRIÇÃO DO CONTEÚDO DAS PATENTES .....	25
3.2.1	Distribuição dos microrganismos probióticos utilizados para o tratamento e prevenção dos sintomas da asma.....	25
3.3	AValiação das patentes.....	26
<b>4</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>31</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>34</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>35</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A asma pode ser entendida como uma condição patológica respiratória na qual ocorre um processo de broncoconstrição de modo episódico e reversível, concomitante a uma inflamação crônica da via aérea, que decorre de fatores como exposição a alérgenos ambientais e infecções (RODRIGUES *et al.*, 2021). Dessa maneira, a asma é caracterizada pela presença de sintomas do trato respiratório como tosse, variando ao longo do tempo e com diferentes intensidades, além de presença de chiado ou sibilo, dispneia, aperto no peito e limitação variável do fluxo respiratório expiratório (BOULET *et al.*, 2019).

É uma doença multifatorial, imunomediada, de apresentação clínica variada e complexa (RODRIGUES *et al.*, 2021). A via aérea apresenta células inflamatórias proliferadas e ativadas por citocinas como as interleucinas IL4, IL5 e IL13 produzidas por linfócitos T-helper 2. Dessa maneira, eosinófilos, mastócitos e macrófagos alveolares infiltram-se na via aérea e tecidos adjacentes, secretam vários mediadores inflamatórios e promovem o processo inflamatório local, bem como a constrição brônquica (JAE *et al.*, 2023).

A asma é uma das doenças respiratórias mais frequentes no mundo e acomete principalmente crianças, mas pode manifestar-se em qualquer idade (SCHRAMM NETO *et al.*, 2022). Os fatores de riscos mais conhecidos incluem o histórico prévio de alergias, contato com poluição do ar, exposições ocupacionais e infecções respiratórias virais. Além disso, é considerada um problema de saúde global, cuja prevalência, entre outros fatores, se dá de acordo com fatores climáticos, localização geográfica e estilo de vida (SANTOS *et al.*, 2018). No ranking global das doenças respiratórias crônicas, a asma fica em segundo lugar no tocante à prevalência, perdendo apenas para rinite alérgica crônica, sendo estimada em mais de 270 milhões de casos, além de ocupar a segunda causa de morte entre doenças respiratórias crônicas (DEL ROIO *et al.*, 2021).

No Brasil, a asma acomete cerca de 20 milhões de pessoas, sendo responsável por aproximadamente 350.000 internações hospitalares anualmente, correspondendo a terceira maior causa de hospitalizações no Sistema Único de Saúde (SUS) (RODRIGUES *et al.*, 2021). Tratando-se dos adolescentes brasileiros, a prevalência da doença chega a 20%, sendo considerada uma das mais altas do mundo, fato que impacta em alto custo para o sistema público de saúde e para as famílias (PIZZICHINI

*et al.*, 2020). A prevalência alta da asma evidencia a sua importância para a saúde pública de modo geral (SCHRAMM NETO *et al.*, 2022).

O tratamento farmacológico atual, baseado no GINA – *Global Initiative for Asthma*, na fase de controle ocorre em cinco etapas que dependem de características como os sintomas, fatores de risco, custo e preferência do paciente pelos dispositivos inalatórios, em que cada etapa se define a posologia e o fármaco de escolha, que é baseado no uso de corticoides inalatórios e  $\beta_2$ -agonistas (BOULET *et al.*, 2019). Para todos os pacientes, é preciso ter o controle de fatores ambientais desencadeadores, rever o controle da doença, analisar o risco futuro. Já para casos específicos, deve-se considerar o uso de fármacos como  $\beta_2$ -agonistas de curta duração no resgate da crise e antagonista de receptores de leucotrienos em outras situações (PIZZICHINI *et al.*, 2020).

Para a maioria dos asmáticos, o tratamento pode ser direcionado a partir dos sintomas, podendo-se aumentar ou diminuir a dose da medicação anti-inflamatória para controlar a doença (PIZZICHINI *et al.*, 2020). Desse modo, o tratamento anti-inflamatório precoce é fundamental no manejo da asma (BOULET *et al.*, 2019). Assim, é necessário evidenciar que não há uma droga, dose ou dispositivo inalatórios ideal, que se apliquem em todos os pacientes, além disso, a adesão ao tratamento é o principal limitador para abordagem da asma devido a situações como a dificuldade no uso de dispositivos ou falta de acesso ao tratamento de base, o que torna o tratamento atual, de certo modo, permeado por desafios diante da adesão terapêutica (PIZZICHINI *et al.*, 2020).

Contemporaneamente, o desenvolvimento de estudos de prospecção tecnológica atrelado ao entendimento do cenário patentário liderado pelas indústrias farmacêuticas e instituições de pesquisa possui a importância de criar, proteger e divulgar invenções que tenham o foco em novas tecnologias ou tecnologias melhoradas, ou seja, é um estudo de mapeamento tecnológico que pode ter diversos objetivos, como a difusão de informação técnica, possibilitando assim a expansão do conhecimento (PARANHOS; RIBEIRO, 2018). Desse modo, a descrição dos documentos de patentes se correlaciona com o fornecimento de informação sobre tendências de tecnologias em âmbito mercadológico mundial, pois possui organização de dados auxiliares nos estudos prospectivos e leva em consideração a relação com tendências tecnológicas emergentes (FERREIRA; FERREIRA; HASNER, 2016).

Abordagens recentes, como um estudo clínico randomizado, duplo cego, com grupo controle com placebo por Sadrifar *et al.* (2023), reporta que a suplementação com formulação probiótica com *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Streptococcus thermophilus* e fructooligosacarídeo em pacientes asmáticos apresentou efeito imunomodulador, com redução de sinais e sintomas em um período curto de tratamento. E, no campo da prospecção tecnológica, o uso de probiótico a base de *Akkermansia muciniphila* tem sido reportado, por atuar na prevenção e tratamento medicamentoso da asma aguda e crônica, pois agem na inibição do processo inflamatório das vias aéreas e no tecido pulmonar, levando a redução da secreção de muco e promovendo uma função imunomoduladora benéfica (HUI *et al.*, 2022).

Os probióticos são conhecidos como microrganismos passíveis de administração em quantidade adequada, definida e tem como característica fundamental conferir benefício à saúde do hospedeiro, cujas propriedades dependem da cepa bacteriana usada. Além disso, é preciso que esses microrganismos cumpram com requisitos necessários como ausência de toxicidade e uso viável, bem como é fundamental encontrar cepas cujo desempenho seja o esperado para manter a eficácia de proporcionar benefícios à saúde (LAL *et al.*, 2020). Nesse sentido, os probióticos podem promover múltiplos benefícios que auxiliam no bom funcionamento do organismo, entre eles está justamente a capacidade de promover uma resposta anti-inflamatória (TAVARES *et al.*, 2022).

Com isso, a pergunta norteadora deste estudo é: será que existem diferentes produtos e processos relacionados ao desenvolvimento de probióticos visando à aplicação em pacientes asmáticos no cenário patentário mundial? Assim, essa pesquisa visa sintetizar e expor as principais inovações tecnológicas patentárias desenvolvidas contemporaneamente para o tratamento da asma, com ênfase no uso terapêutico de probióticos que possuam ação contra a fisiopatologia da doença. Além disso, almeja construir um estudo de prospecção tecnológica que tenha a potencialidade de servir como estudo base para a inovação do tratamento da asma.

## 2 METODOLOGIA

O presente estudo se trata de uma revisão patentária com caráter prospectivo, que tem por objetivo basilar mapear o cenário de patentes relacionadas ao uso de probióticos para o tratamento e prevenção de sintomas relacionados aos diversos tipos de asma. Para isso, a busca de patentes foi realizada utilizando-se a plataforma Orbit Intelligence, software líder global na análise e pesquisa de patentes, possuindo o maior banco de dados de patentes, com mais de 100 milhões de amostras, 17 milhões de designs e 150 milhões NPL incluindo: ensaios clínicos, projetos e documentos científicos (QUESTEL, 2023).

### 2.1 COLETA DOS DADOS

A coleta de dados foi definida por um período delimitado dos últimos 5 anos, englobando documentos depositados entre 03 de junho de 2018 a 03 de junho de 2023, uma vez que a busca foi iniciada em 03 de junho do corrente ano. A estratégia de pesquisa empregada nas bases tecnológicas foi definida a partir dos descritores relacionados ao tema proposto, “ASTHMA” e “PROBIOTICS”, associados por meio do operador booleano “AND”.

### 2.2 ANÁLISE DESCRITIVA E DE CONTEÚDO DAS PATENTES

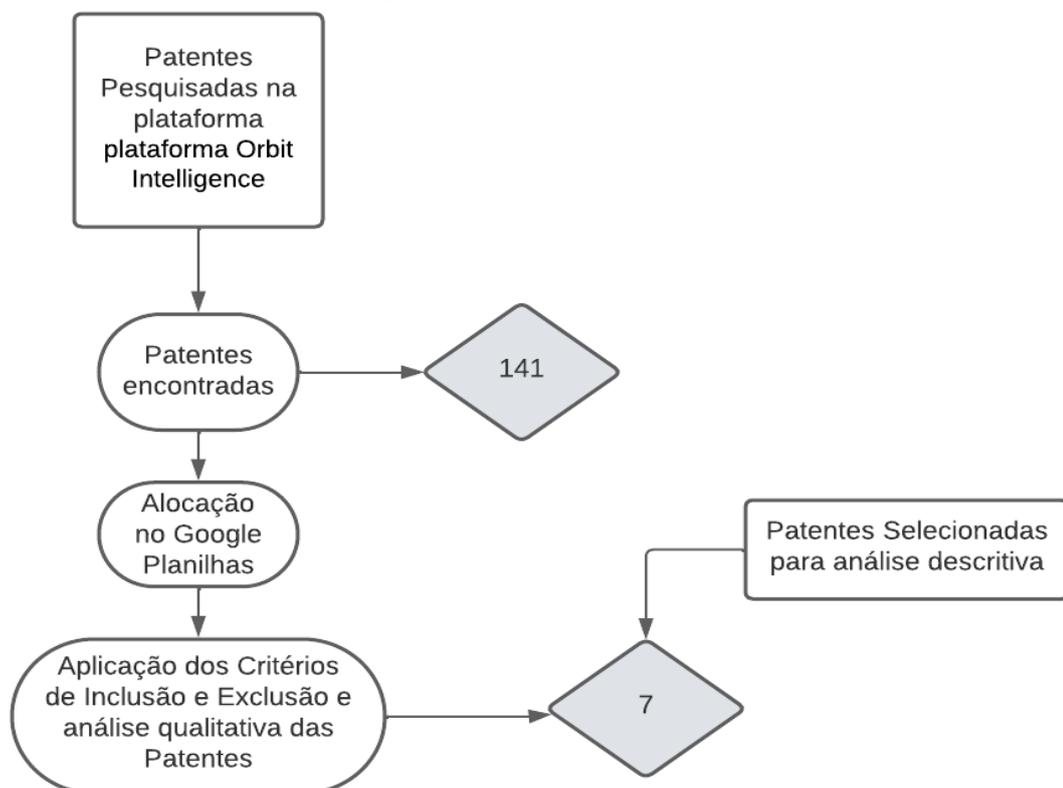
Inicialmente, foi realizada uma seleção de caráter quantitativo dos documentos patentários, através da combinação de descritores utilizados durante as buscas. Faz-se necessário salientar que o próprio software Orbit Intelligence faz a exclusão de patentes duplicadas. Ademais, os documentos obtidos na busca foram alocados para o aplicativo Google planilhas, onde foi realizada, inicialmente, a análise qualitativa dos documentos patentários, sendo assim, cada patente foi abordada individualmente considerando os critérios de inclusão e de exclusão definidos para o estudo.

Os critérios de inclusão e exclusão da referida pesquisa foram aplicados durante a análise das patentes obtidas na prospecção. Dessa forma, foi verificado se as informações disponíveis nos documentos patentários eram de relevância para o estudo, descartando-se as que apresentaram divergência ou tangenciamento do tema proposto. Foram inspecionadas as patentes com status depositadas/aplicadas ou concedidas, realizando a exclusão das que não foram concedidas na base de dados

utilizada. Patentes com “status” legal inativo ou expirado também foram excluídas do referido estudo. Outra característica que deve ser considerada é se as patentes selecionadas possuem texto disponível completo. Ademais, a presença de testes ou ensaios experimentais em laboratório, animais e/ou humanos, foram tidos como de caráter vital para esse estudo, pois elevam a confiabilidade dos produtos depositados.

Na análise descritiva foram analisadas variáveis: ano de depósito e concessão, país de origem, depositante (inventor), instituição e classificação internacional da patente, ou seja, sua classificação IPC, a qual agrupa as patentes por similaridades de aplicação. Em relação ao conteúdo das patentes, foram analisadas as informações específicas da inovação e diferencial tecnológico, sendo, por exemplo, analisado o composto com ação farmacológica, os tipos de ensaios farmacológicos, se houve estudo clínico, dentre outros aspectos de relevância na área de estudo e desenvolvimento de probióticos para o tratamento e prevenção de sintomas ocasionados pelos diversos tipos de asma. A figura 1 mostra o fluxograma dos passos metodológicos da referida pesquisa.

Figura 1 - Fluxograma da busca e elegibilidade das patentes relacionadas a aplicação de probióticos na Asma.



Fonte: Os autores (2023).

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 ANÁLISE DESCRITIVA DAS PATENTES

Foi obtido um total de 141 documentos e por meio da análise de conteúdo das patentes e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 7 patentes foram selecionadas, as quais se encontram representadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Patentes relativas ao uso de probióticos para o tratamento da asma nos últimos 5 anos.

Título	Ano de Publicação	Inventores	País de Origem	IPC	Referência
Application of probiotics and outer membrane vesicles thereof in preparation of preparation for preventing and treating bronchial asthma	2022	XIE HUI, HU XINYUE, ZHU SHENG, WANG ZHENXING	CN	A23L-033/135 A61K-035/741 A61P-011/06 A61P-037/08 C12N-001/20 C12R-001/01	(HUI <i>et al.</i> , 2022)
Composition containing probiotics and application of composition to trachitis asthma	2020	LIU PINGXIANG	CN	A23L-002/39 A23L-002/52 A23L-033/125 A23L-033/135 A61K-035/744 A61K-035/745 A61K-035/747 A61P-011/06	(PINGXIANG, 2020)
Composition of prebiotics and probiotics and use thereof	2021	ZHAO YUEMING, WU TONG, ZHAO YIQING, HOU YANMEI	CN, EP, WO	A23L-033/00 A23L-033/135 A23L-033/21	(YUEMING <i>et al.</i> , 2023)

				A61K-035/741 A61P-001/10 A61P-001/12 A61P-001/14 A61P-017/00 A61P-031/04 A61P-037/0	
Probiotic composition for enhancing lung function as well as preparation and application thereof	2021	LIU CHENG, PENG HAO	CN	A23L-033/105 A23L-033/135 A23L-033/155 A61K-035/747 A61P-011/00 A61P-011/06 A61P-011/14 C12N-001/20 C12R-001/01 C12R-001/225	(CHENG; HAO, 2021)
<i>Lactobacillus reuteri</i> capable of preventing and relieving allergic asthma symptoms and application of <i>lactobacillus reuteri</i>	2021	DUAN ZHI, ZHANG JINGYAN, CUI HONGCHANG, GUO CHAOQUN, ZHANG LUXIA	CN	A23L-033/135 A61K-035/747 A61P-011/06 A61P-037/04 C12N-001/20 C12R-001/225	(ZHI <i>et al.</i> , 2021)

Composition using novel <i>Lactobacillus plantarum</i> kc3 strain for prevention or treatment of immune impairment, respiratory inflammatory disease, allergy, and asthma and use thereof	2020	SHIN HAN JAE, LEE MOON YONG, KIM YOUNG SIN, KIM DO HOON, LEE DONG HOON, LEE IN OCK, SEO MIN HO, HEO BO HYE, KIM WOO RI, KIM BYOUNG KOOK, CHOI IN SUK	KR, CN, US, WO	A23L-002/52 A23L-033/135 A61K-035/747 A61P-011/00 A61P-037/00	(JAE <i>et al.</i> , 2021)
<i>Bifidobacterium longum</i> subsp. <i>infantis</i> ccfm1192 strain, leavening agent and preparation method and application thereof	2021	LU WENWEI LIU XIAOMING ZHANG HAO FANG ZHIFENG	CN	A23C-009/123 A23C-013/16 A23C-019/032 A23C-019/06 A23L-011/50 A23L-029/00 A23L-033/00 A61K-035/745 A61P-011/06 C12N-001/20 C12R-001/01	(WENWEI <i>et al.</i> , 2021)

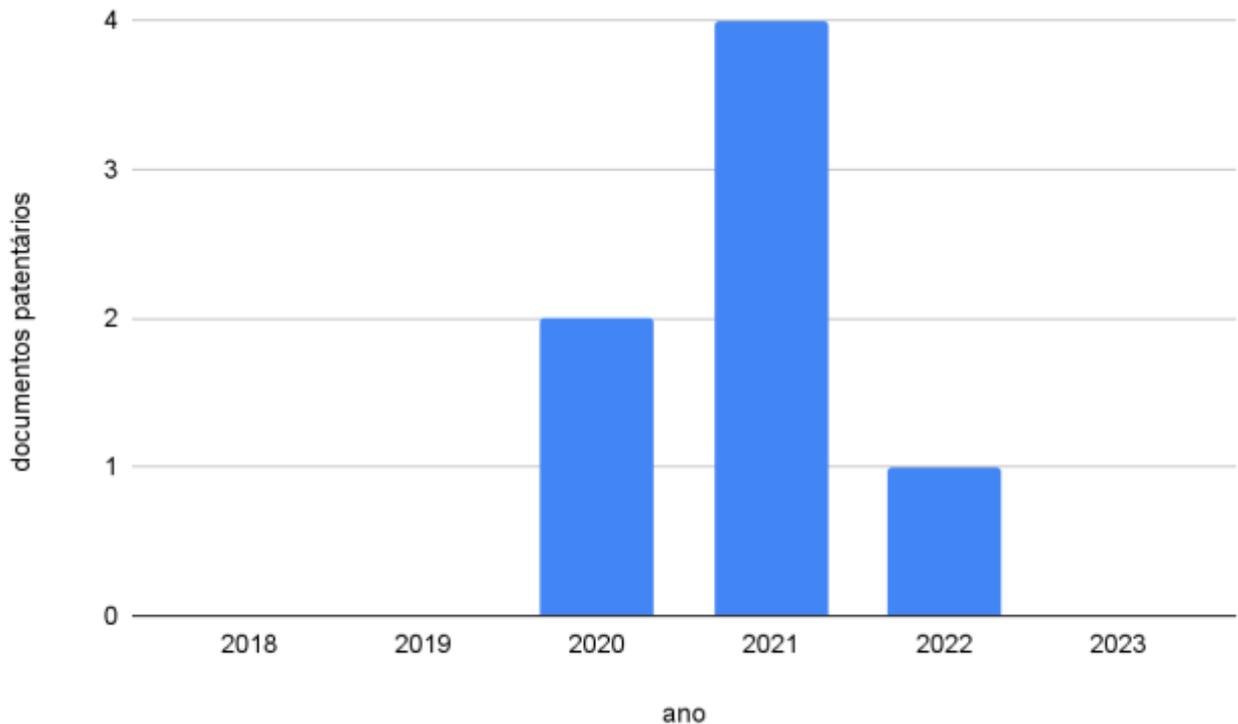
Fonte: Os autores (2023).

### 3.1.1 Distribuição temporal dos depósitos patentários

A evolução temporal do número de patentes depositadas foi avaliada entre 2018 a 2023 e observa-se que 2020 foi o ano em que ocorreram os primeiros depósitos de patentes sobre o tema, com 2 documentos registrados. Ademais, 2021 foi o ano em ocorreu o maior número de depósitos registrados, com 4 documentos, ocorrendo um aumento de 100% no número de patentes depositadas se comparado ao ano de 2020 (Figura 2). Já no ano de 2021 só houve o depósito de uma patente, representando desse modo, uma redução de 75% no número de depósitos se

comparado ao ano anterior. Além disso, percebe-se que não houve nenhum registro de patente no ano de 2023 (até junho).

Figura 2 - Patentes depositadas por ano de aplicação.



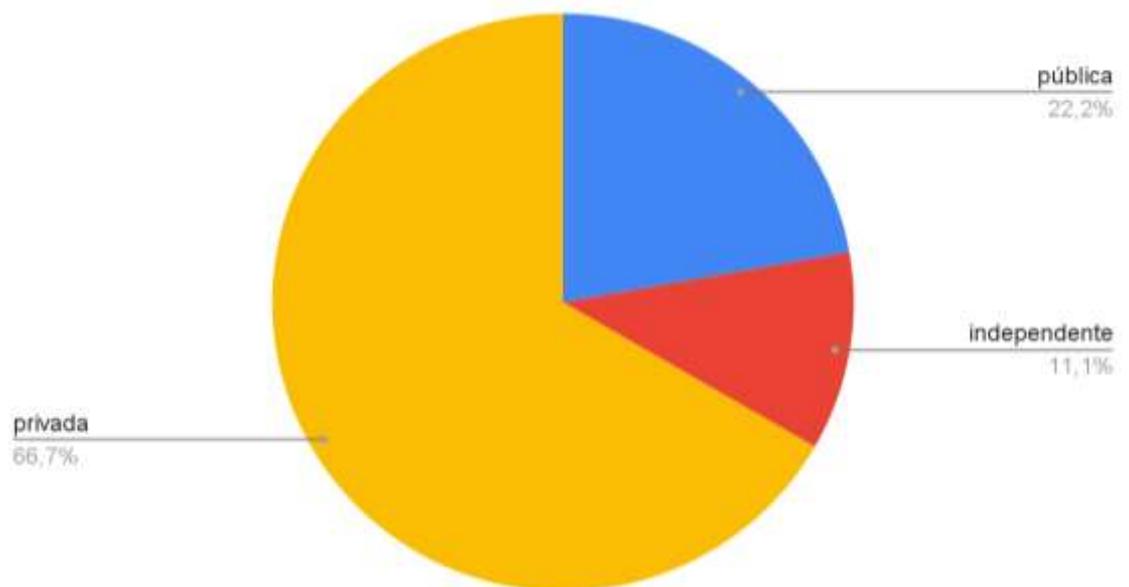
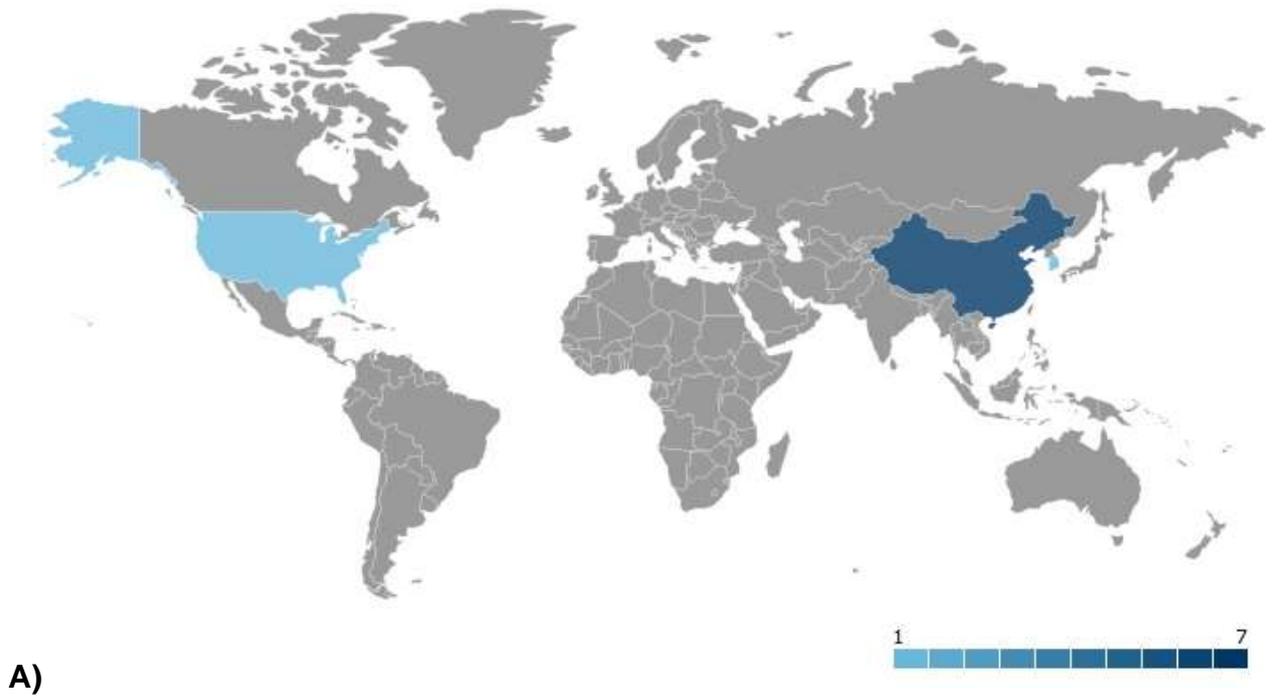
Fonte: Os autores (2023).

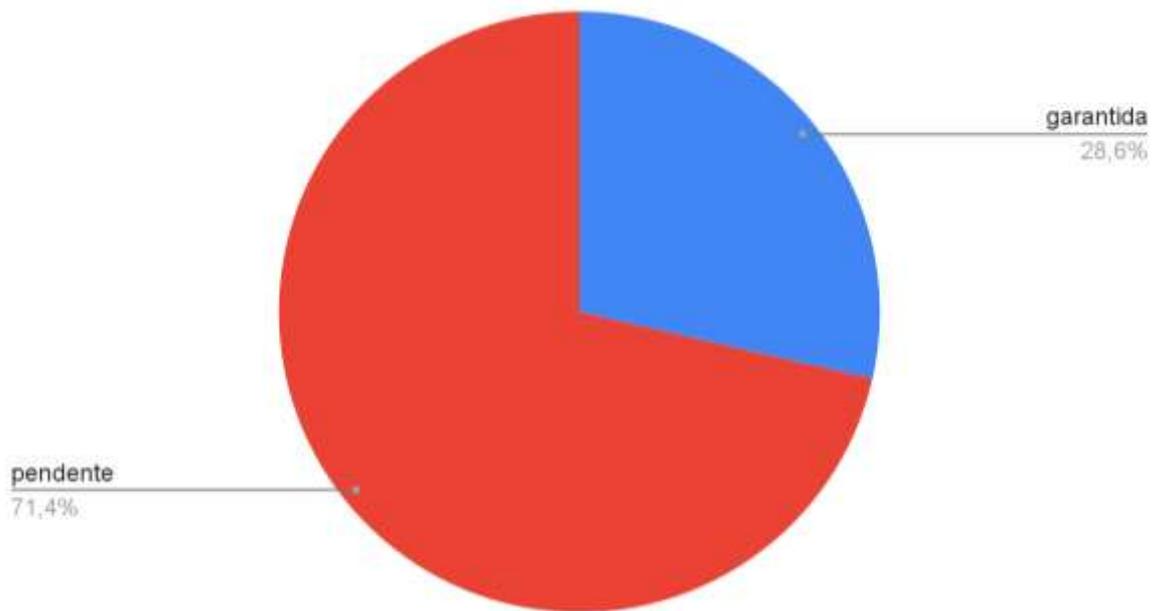
### 3.1.2 Distribuição geográfica dos documentos patentários

O escritório com maior número de depósitos foi o Chinês, em que todas as 7 patentes analisadas possuíam algum vínculo com o país, representando 100% dos registros (Figura 3A). Ademais, Estados Unidos da América e República da Coréia aparecem com 1 patente cada. Faz-se necessário ressaltar que as patentes pertencentes aos Estados Unidos da América e a República da Coréia, também fazem parte da Organização Mundial da Propriedade Intelectual (WO). Desse modo, observa-se que a China se apresenta como a principal potência inovadora no que concerne ao uso de probióticos no tratamento de doenças da asma, com participação em 100% das inovações tecnológicas. E o maior investimento advém da iniciativa privada, representando 66,7% dos depositantes. Em segundo lugar nos investimentos, está a iniciativa pública, com 22,2%, os inventores que realizam

depósitos de maneira autônoma, constituem o terceiro lugar no perfil, com 11,1% das invenções, com os menores investimentos na área (3B).

Figura 3 - Distribuição das patentes depositadas por país de origem (A) e por instituição depositante (B) e status legal (C).





**C)**

Fonte: Os autores (2023).

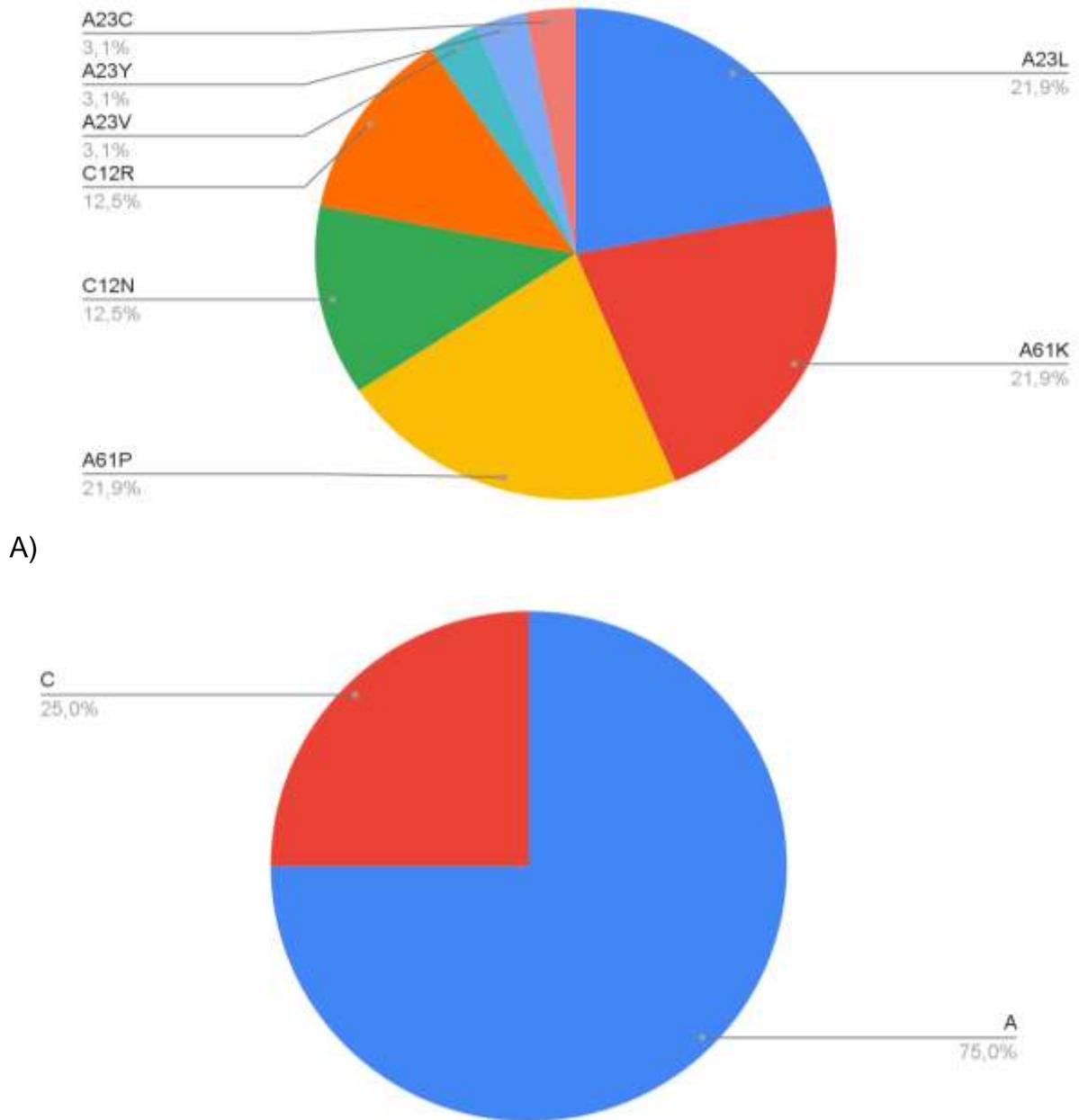
É possível perceber que 71,4% dos documentos patentários depositados ainda apresentam seu status legal pendente (Figura 3C). Enquanto 28,6% possuem caráter legal garantido/aprovado. Um adendo é que a patente US20230076310 possui aprovação somente na Coréia do Sul, apresentando status pendente no resto do mundo. Os resultados observados a partir da análise do status legal das patentes é muito interessante, pois mostra que há um real interesse no desenvolvimento de novas tecnologias para contribuir com o tratamento da asma.

### 3.1.3 Patentes segundo a Classificação Internacional de Patentes (IPC)

É possível visualizar os códigos segundo a Classificação Internacional de Patentes (IPC), tal sistema visa a uniformização dos documentos patentários por meio de uma classificação de forma hierarquizada, com o intuito de fornecer uma ferramenta de busca para recuperação dos documentos por meio da alocação das patentes em diversas áreas.

Dito isso, percebe-se que as subclasses A61K, A61P e A23L se apresentaram como as mais frequentes neste estudo, estando presentes em todos os 7 documentos patentários analisados no estudo, correspondendo cada uma a 21,9% do total (Figura 4 A).

Figura 4 - Porcentagem de distribuição das patentes segundo a Classificação Internacional de Patentes (IPC) (A) e por seção (B).



B)

Fonte: Os autores (2023).

A Subclasse A61K, 21,9% diz respeito a Preparações medicinais contendo materiais ou produtos de reação dos mesmos com constituição indeterminada. Ademais, a subclasse A61P, 21,9% incorpora Medicamentos para distúrbios do trato alimentar ou do sistema digestivo. Já a subclasse A23L, 21,9%, corresponde a Especiarias; agentes aromatizantes ou condimentos; adoçantes artificiais; sais de mesa; substitutos dietéticos do sal; preparação ou tratamento. Desse modo, percebe-

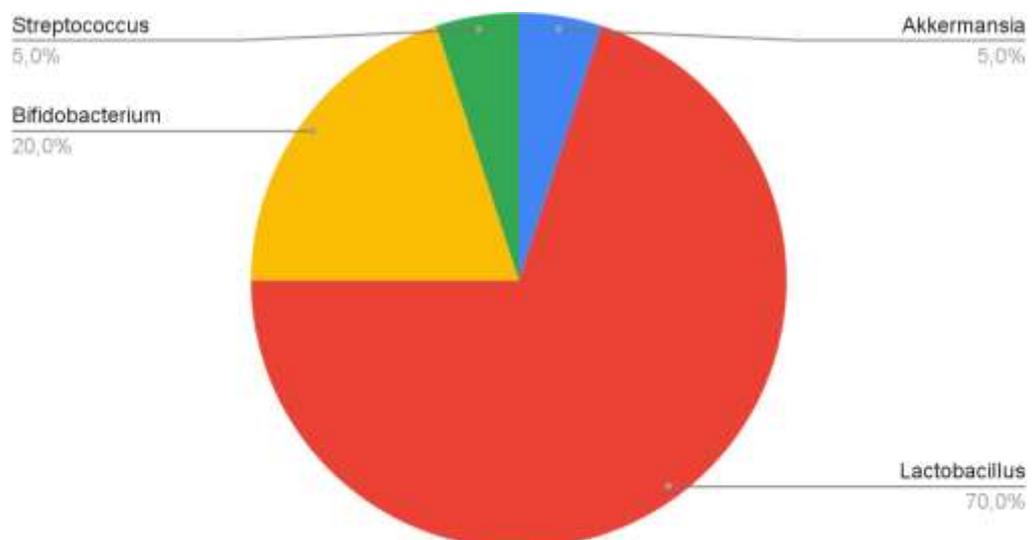
se que uma mesma invenção pode compartilhar mais de um código, podendo pertencer a mais de uma área tecnológica. Além disso, outra característica observada (Figura 3B) é que a maior parte dos códigos pertence à seção A (Necessidades Humanas), com 75%, e o restante figuram na seção C (Química e Metalurgia), com 25%.

### 3.2. DESCRIÇÃO DO CONTEÚDO DAS PATENTES

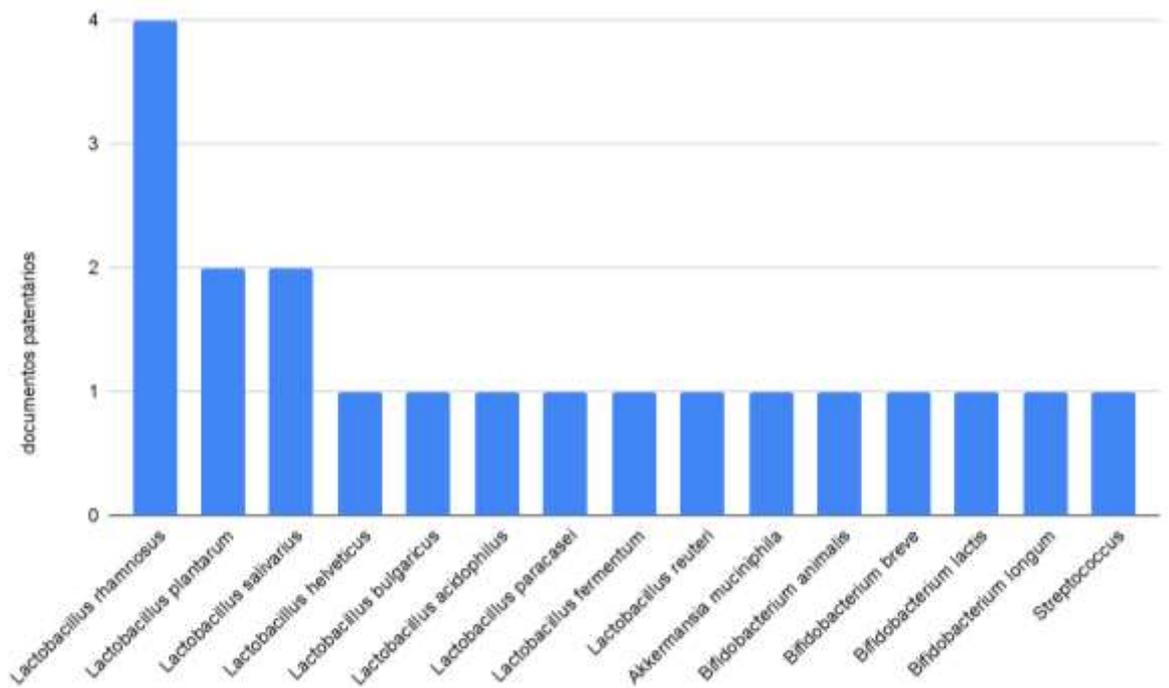
#### 3.2.1 Distribuição dos microrganismos probióticos utilizados para o tratamento e prevenção dos sintomas da asma

O gênero de bactérias *Lactobacillus* é o que mais reportado nos documentos patentários, representando cerca de 70% dos probióticos presentes nas invenções, seguido de *Bifidobacterium*, presente em 20%, além de *Akkermansia* e *Streptococcus*, ambos com 5% cada (Figura 5A). Dentre as espécies, 16 microrganismos probióticos para o tratamento e prevenção de sintomas da asma foram mencionadas, com destaque a *Lactobacillus rhamnosus*, presente em 4 compostos, representando 20% dos microrganismos verificados. As espécies *Lactobacillus plantarum* e *Lactobacillus salivarius* também recebem bastante destaque na medida em que se encontram presentes, em 2 documentos, representando, cada um, 10% dos achados (Figura 5B).

Figura 5 - Microrganismos probióticos utilizados no tratamento da asma por gênero (A) e espécie de bactéria (B).



A)



B)

Fonte: Os autores (2023).

### 3.3 AVALIAÇÃO DAS PATENTES

O documento da patente CN115518079 (HUI *et al.*, 2022), reivindica a utilização de um preparado contendo bactérias mucolíticas gram-negativas da espécie *Akkermansia muciniphila*, presentes no trato gastrointestinal dos seres humanos, e suas vesículas de membrana externa como probióticos para a prevenção e tratamento da asma brônquica. A invenção pertence ao campo técnico de aplicação de transformação probiótica e pode ser formulada como preparado injetável, líquido oral, cápsula, comprimido, spray ou pomada. Esse composto é obtido através do subcultivo e ativação de cepas de *Akkermansia muciniphila* ATCC BA-835, adição das mesmas a um meio de cultura anaeróbio por 4 dias, centrifugação, coleta de sobrenadante, filtragem, concentração do filtrado, extração com reagente de extração de exossomo e coleta de precipitado para obtenção de vesículas de membrana externa.

Ademais, foram realizados testes com o preparado em camundongos com asma e os resultados obtidos provaram que as *Ackermanomyces muciniphila* e suas vesículas de membrana externa atuam na inibição da inflamação das vias aéreas na medida em que reduziram o número de granulócitos eosinofílicos no fluido de lavagem alveolar pulmonar, bem como atuaram na redução da inflamação do tecido pulmonar

e da infiltração de células inflamatórias nas vias aéreas na asma aguda e crônica; redução da secreção de muco das vias aéreas na asma aguda e crônica e redução da remodelação das vias aéreas na asma crônica. Mais estudos são necessários para provar que esse preparado pode ser utilizado para o tratamento de prevenção de outras doenças alérgicas.

O documento de patente CN111840335 (PINGXIANG, 2020) apresenta uma composição probiótica que contém probióticos, prebióticos e materiais auxiliares para o alívio de sintomas da asma com traqueíte. A invenção pertence ao campo técnico de medicamentos e pode ser formulada como cápsula, comprimido bucal e bebida sólida. Os probióticos presentes na medicação são cepas de *Lactobacillus salivarius* PM-A0006, *Lactobacillus rhamnosus* LGG, *Lactobacillus acidophilus* DSM13241, *Bifidobacterium animalis* Bb-12, *Streptococcus thermophilus* NJ21, *Lactobacillus plantarum* 299V, *Lactobacillus helveticus* Rosell-52 e *Lactobacillus bulgaricus* LB-G40.

Os prebióticos compreendem dois ou mais compostos combinados de fruto-oligossacarídeo, galacto-oligossacarídeo, xilitol, xilo-oligossacarídeo, lactose e inulina e servem para a nutrição dos probióticos. Além disso, os materiais auxiliares compreendem um ou mais compostos combinados de celulose microcristalina, pó de laranja, pó de suco de pêssago, amido medicinal e estearato de magnésio. Os autores citam que o medicamento pode ser utilizado no tratamento de asma crônica com traqueíte, entretanto poucos estudos que provem a eficácia do medicamento foram realizados. Diante disso, faz-se necessário que mais ensaios sejam realizados para comprovar os benefícios da medicação.

Já o documento da patente WO202370512 (YUEMING *et al.*, 2021) descreve uma composição de probióticos e prebióticos que podem ser utilizados com diversas finalidades, incluindo o alívio dos sintomas da asma alérgica. A invenção pertence ao campo da nutrição alimentar. O composto é formado por probióticos da espécie *L. rhamnosus* e os prebióticos são frutooligossacarídeo FOS, galactooligossacarídeo GOS e dextrina resistente. Para provar a eficácia do composto, foram realizados testes em camundongos em que se percebeu uma redução nos níveis de IgG1, bem como nos níveis de IL-4, IL-5, IL-13, IL-17a nos camundongos que fizeram uso do composto se comparados com o grupo modelo.

Além disso, o composto diminui a exsudação de eosinófilos no tecido pulmonar de camundongos asmáticos e atua na inibição da resposta inflamatória por meio da

secreção de fatores reguladores imunonegativos IL- 10 e IFN- $\gamma$ , possuindo, desse modo, efeito positivo no alívio da asma. Faz-se necessário comentar que a patente carece da realização de estudos em humanos para confirmação dos efeitos benéficos do composto no alívio dos sintomas da asma.

O documento CN114164141 (CHENG; HAO, 2021) demonstra um composto que possui como finalidade melhorar as funções pulmonares e prevenir e/ou tratar sintomas de desconforto pulmonar, como traqueíte, pneumonia, asma, tosse e semelhantes. O composto é formado por probióticos das espécies *bifidobacterium breve*, *lactobacillus salivarius*, *bifidobacterium lactis*, *lactobacillus rhamnosus*, *lactobacillus paracasei* e *lactobacillus fermentum* associados a materiais auxiliares que compreendem extrato de *folium Eriobotryae*, que é uma substância oxidante obtida da folha de nêspera, e vitamina D. O composto pertence ao campo dos medicamentos e pode ser formulado como cápsula, bebida sólida, comprimido mastigável ou comprimido bucal. Sobre a preparação, experimentos com ratos demonstraram que ela é capaz de reduzir fatores inflamatórios, principalmente TNF e IL-6, no fluido de lavagem alveolar. Além disso, atuou na inibição da atividade enzimática da mieloperoxidase, freando a reação inflamatória mediada pelos neutrófilos e na redução de níveis de IgE, fatores esses que atuam no alívio de sintomas da asma.

O documento patentário CN114717127 (ZHI *et al.*, 2021) refere-se ao uso da cepa de *Lactobacillus reuteri* VHProbi M07 com potencialidade em prevenir e aliviar a asma alérgica ao ser administrada por via oral. Tem potencial para ser utilizado como fonte de matéria-prima alimentar, sem risco de overdose ou efeitos colaterais. A patente pertence ao campo técnico de triagem e aplicação de probióticos. O isolamento do probiótico é feito a partir do leite materno de mulheres lactantes saudáveis, tem como efeito desejável o poder de regulação da imunidade, melhorar a função imunológica humana e, por consequência, prevenir e aliviar os sintomas alérgicos da asma.

Desse modo, testes realizados em camundongos com asma alérgica prévia mostram que a cepa administrada por 6 semanas aliviou os sintomas de asma nesses animais, reduziu a contagem de eosinófilos e neutrófilos, assim como reduziu citocinas inflamatórias presentes no lavado broncoalveolar. Em testes *in vitro*, a cepa mostrou-se resistente à ação do suco gástrico, não causa lise de células sanguíneas e mostrou-

se sensível a antibióticos comuns, como ampicilina e eritromicina, fato que comprova boa segurança biológica.

Ainda assim, é preciso enfatizar que os probióticos existentes usados com o intuito para prevenção e alívio dos sintomas alérgicos de asma apresentam alguns problemas como mecanismo de ação ainda pouco esclarecido, efeito lento ou efeito fraco. Portanto, é de fundamental importância encontrar uma nova cepa probiótica com mecanismo de ação claro e efeito significativo no uso contra a asma.

A patente US20230076310 (JAE *et al.*, 2021) trata do uso da nova cepa de *Lactobacillus plantarum* KC3 como ingrediente ativo, para tratar distúrbios imunológicos e doenças inflamatórias respiratórias como a asma. A cepa foi isolada a partir do Kimchi coreano, que é uma alimentação fermentada a partir da couve-chinesa, rabanete e outros ingredientes, obtida por meio de cultura, concentrado da cultura ou um material seco da cultura, com potencial uso em composição farmacêutica ou em alimentos. O presente estudo traz que a cepa pode ser administrada em várias vias como: via oral, retal; injeção intravenosa, intramuscular, subcutânea; na forma de pó, comprimidos, líquidos e soluções.

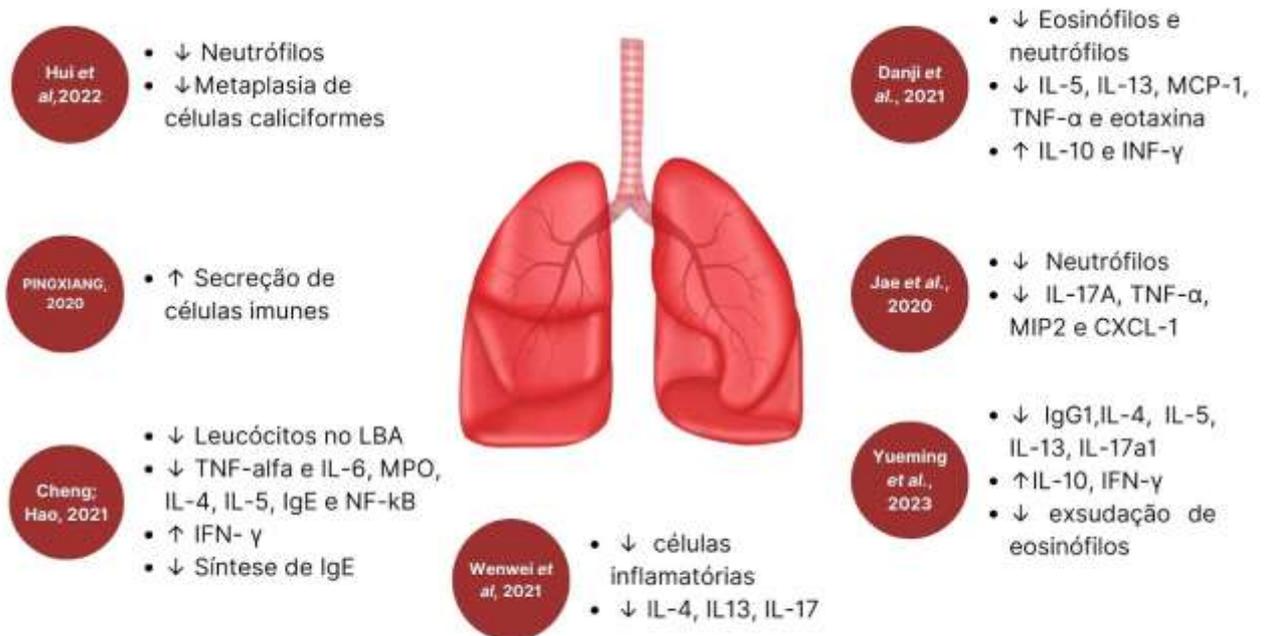
Nesse sentido, a atividade contra a asma pode ser assimilada mediante testes feitos com camundongos para comprovar o efeito protetor contra danos respiratórios induzidos por poluentes atmosféricos, que são potenciais desencadeadores de crise asmática, cujos resultados foram analisados a partir de uma amostra de lavado broncoalveolar dos animais. Dessa maneira, tal experimento evidenciou que os danos ocasionados nos brônquios de camundongos foi menor devido a administração do probiótico, comprovados por uma menor contagem de neutrófilos presentes no lavado broncoalveolar e, por consequência, uma menor proporção de biomarcadores inflamatórios presentes.

A patente CN114276961 (WENWEI *et al.*, 2021) descreve uma cepa de *Bifidobacterium longum* subespécie *infantis* CCFM1192, cujo produto da fermentação obtido pode melhorar as características patológicas da asma, bem como aliviar os sintomas ocasionados pela doença. O seu uso potencial pode ser feito por meio de alimentos, medicamentos e outros produtos de saúde a serem desenvolvidos. A invenção pertence ao campo técnico de microrganismos.

Nesse contexto, foi evidenciado em testes envolvendo camundongos asmáticos que, após quatro semanas, há melhora nas características patológicas da

asma após administração do probiótico, como alívio da infiltração inflamatória pulmonar ou supressão do nível de expressão de citocinas pró-inflamatórias no pulmão, o fato é que ocorre reduções nos níveis de expressão de IL-4, IL-13 e IL-17. Portanto, tal produto obtido da cepa bacteriana possui alta potencialidade de aplicação na melhoria das características patológicas da asma, mediante alimentos ou remédios, tendo em vista que as técnicas de produção e aplicação envolvem inúmeras modalidades de implementação.

Figura 6 - Esquema ilustrativo do efeito de formulações probióticas na modulação da resposta imune em pacientes com asma.



Fonte: Os autores (2023).

## 4 DISCUSSÃO

Os probióticos são suplementos à base de microrganismos vivos, que ao serem administrados em quantidades adequadas, possuem efeitos benéficos a saúde humana (SANDRIFAR *et al.*, 2023). Para ser considerado um probiótico, o microrganismo deve atender alguns requisitos, como ter origem humana, não ser patogênico, possuir resistência ao processamento digestivo, apresentar estabilidade, permanecer viável após exposição aos sucos digestivos, conseguir persistir no trato gastrointestinal e ser capaz de influenciar atividade metabólica local (NOGUEIRA; GONÇALVES, 2011).

Os principais organismos utilizados como probióticos são as bactérias do gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Nesse contexto, há os alimentos probióticos, os quais se destacam o queijo, leite fermentado, iogurte, chucrute, kombucha, coalhada, kefir, kimchi, missô e shoyu, que são alimentos historicamente apreciados na culinária oriental (TAVARES *et al.*, 2022). Esses microrganismos podem ser formulados em uma variedade de produtos como comprimidos, tabletes, pós, cápsulas ou sachês, pastilhas, soluções e suspensões. Entre os mecanismos de ação dos probióticos, destaca-se a competição por sítios de adesão no trato gastrointestinal, favorecendo a criação de uma barreira física contra agentes patogênicos e estímulo da produção de substâncias antibacterianas contra cepas patogênicas (LAZADO *et al.*, 2011). Dessa maneira, os probióticos atuam ativamente no processo de imunomodulação.

Entre os usos relevantes dos probióticos, destacam-se o controle de infecções gastrointestinais, aumento da tolerância à lactose, propriedades anticarcinogênicas e antimutagênicas, redução na absorção de colesterol e glicose, melhora de sintomas de depressão e ansiedade, modulação de mecanismos imunológicos (LIN *et al.*, 2018). Nesse contexto, experimentos demonstraram que os probióticos têm um efeito claro em doenças alérgicas como asma, diminuindo a inflamação pulmonar e atuando na melhora de sintomas e redução do número de ataques da doença (WANG; XIE; YUAN, 2023).

Tratando-se das doenças alérgicas como a asma, ainda não se sabe totalmente os mecanismos que causam essas doenças. Entretanto, uma causa provável é a microbiota intestinal, pois a sua composição interage com o sistema imunológico humano em seu desenvolvimento e maturação ao longo da vida e pode

levar a respostas alérgicas do tipo T2 (SANDRIFAR *et al.*, 2023). Nesse sentido, o uso dos probióticos na asma se baseiam nessa relação entre o sistema imunológico do paciente e imunomodulação desempenhada por esses microrganismos a partir do trato gastrointestinal, explanados em documentos patentários analisados.

Patentes, por sua vez, são meios de divulgação de conhecimento científico e tecnológico. Elas são obtidas mediante depósito do documento, contendo a descrição da invenção a ser patenteada nas instituições capacitadas para tal, sendo que a propriedade sobre os conteúdos é concedida a quem a deposita e seu uso por terceiros envolve pagamentos ao detentor dos direitos sobre a patente (MUELLER; PERUCCHI, 2014). Assim, as patentes são um título de propriedade sobre a invenção ou um modelo de utilidade, que proporciona a implementação de tecnologias. Desse modo, há estímulo ao desenvolvimento tecnológico e econômico, pois as patentes têm como atributo mensurar e promover inovação, bem como gerar propriedade intelectual, disseminação de conhecimento e difusão tecnológicas (RAINATTO *et al.*, 2022).

No contexto da asma, as patentes analisadas inovam ao abordar o uso promissor dos probióticos como forma de terapêutica dessa patologia, que até então possui como base de tratamento fármacos como corticoides,  $\beta$ 2-agonistas de longa duração e antileucotrienos. No contexto de uso e aplicação, diversas são as vias de administração potenciais como a oral, tópica e subcutânea. Tratando-se da via oral, os probióticos quando ingeridos são conduzidos até trato gastrointestinal através dos movimentos peristálticos e atuam por mecanismos ainda não bem elucidados de imunomodulação. Uma das hipóteses é que os probióticos afetam a capacidade de regulação e expressão de microRNAs, cujo processo é crítico para manter a homeostase gastrointestinal, proporcionando uma regulação da imunidade em nível sistêmico (SANDRIFAR *et al.*, 2023). À nível pulmonar há redução do número de granulócitos eosinofílicos, diminuição da infiltração de células que atuam no processo inflamatório, diminuição da secreção de muco e redução da remodelação da via aérea. Por essa atuação, os sintomas respiratórios como tosse, sibilos e dispneia são reduzidos, o que proporciona uma melhor qualidade de vida para os pacientes, fatos que impactam positivamente nas atividades diárias dos pacientes asmáticos.

Além da aplicação de probióticos no contexto do tratamento da asma, as novas aplicações dessas substâncias mostram-se promissoras e benéficas em diversas áreas da saúde humana. Os probióticos podem ser utilizados em diferentes situações

além do uso com finalidade protetora do trato gastrointestinal, na tentativa de restabelecer a microbiota saudável em situações em que há disbiose, mas também podem reduzir a recidiva de doenças crônicas ou autoimunes, além de melhorar a absorção intestinal. Esses usos amplos se baseiam na capacidade intrínseca dos microrganismos administrados em restabelecer o equilíbrio e permeabilidade da barreira intestinal, redução de citocinas inflamatórias e, por consequência, de processos inflamatórios sistêmicos, além da estimulação do crescimento de bactérias benéficas a microbiota (RODRIGUES *et al.*, 2021). As inovações nos usos de probióticos traz ainda boas perspectivas como uso de cepas recombinantes de *Lactobacilos Plantarum*, *Lactobacillus gasseri* e *Staphylococcus* coagulase-negativa usadas, respectivamente, contra patologias como hipertensão arterial sistêmica, diabetes tipo I e obesidade (REIS, 2020).

Embora as patentes tragam novas perspectivas tecnológicas para a abordagem do tratamento da asma, elas não descrevem detalhadamente sobre o processo imunomodulador à nível biomolecular no qual agem os probióticos necessário para elucidar com clareza os mecanismos de ação. Trata-se de um mecanismo ou estratégia evidentemente de caráter de proteção dos documentos patentários, evidenciado nos artigos utilizados nesta pesquisa por meio da limitação de informações. Dessa maneira, na vigência de sistemas de patentes fechado, pode haver impacto na disponibilidade de conhecimentos tecnológicos, limitação e interferência na capacidade de inovação, tendo em vista que, em muitos casos, há benefícios diretos ao se revelar livremente as informações, devido à explanação de conhecimento (CORRÊA *et al.*, 2017).

Além disso, certos mecanismos protecionistas podem ir contra a própria origem etimológica do termo patente, proveniente do latim, que tem significado de aberto, evidente, manifesto, etc (CORRÊA *et al.*, 2017). Nesse sentido, não há como abordar com detalhes os devidos mecanismos imunomoduladores nos quais agem os probióticos para o controle e tratamento da asma, devido a limitação dessas informações nas patentes analisadas.

## 5 CONCLUSÃO

A partir da análise dos resultados observados nesta prospecção tecnológica fica evidente os benefícios do uso de probióticos na asma, pois nos estudos desenvolvidos foram comprovados que podem promover, de modo geral, a inibição do processo inflamatório na via aérea, redução da secreção de muco, redução da remodelação das vias aéreas, melhora da imunidade e, por consequência, alívio dos sintomas característicos ocasionados pela apresentação da doença. Assim, apresentam-se como um tratamento alternativo e promissor contra essa patologia.

O uso dos probióticos pode se dar de várias maneiras como a própria ingestão oral ou aplicação tópica, em diversos tipos de formulações, desde alimentos a medicamentos propriamente ditos. Podem proporcionar uma ação sistêmica mediante o processo de imunomodulação, bem como uma melhora local quando na vigência do uso tópico. O fato é que os benefícios não são exclusivos da via de administração.

De acordo com a classificação internacional de patentes (IPC), neste estudo, observou-se que as subclasses A61K, A61P e A23L foram as mais frequentes estudadas, cujo respectivo uso como probiótico pode se dá na forma de preparações medicinais, medicamentos ou especiarias na modalidade de agente aromatizantes, condimentos e outros usos estabelecidos. Tratando-se dos microrganismos, a espécie *Lactobacillus rhamnosus* é a mais frequente estudada nessas prospecções, assim como a espécie *Lactobacillus plantarum*. O gênero de bactérias *Lactobacillus* é o de maior importância destacada dos probióticos presentes nas invenções, seguido do gênero *Bifidobacterium*.

Os depósitos contemporâneos de patentes que tratam do uso de probióticos no tratamento da asma ocorre predominantemente na China, país que vem se apresentando como uma potência mundial no campo da prospecção tecnológica. A maior parte do investimento no desenvolvimento dessas novas tecnologias advém principalmente da iniciativa privada. É necessário ressaltar que muitos desses trabalhos requerem ainda estudos mais específicos para comprovar a segurança e os reais benefícios do uso dos probióticos na asma, assim como realizar estudos em humanos e elucidar o real mecanismo de ação de cada microrganismo específico. Por fim, os mecanismos de imunomodulação que os probióticos desempenham no tratamento da asma não são totalmente elucidados pelas patentes analisadas.

## REFERÊNCIAS

BOULET, Louis-Philippe *et al.* The Global Initiative for Asthma (GINA): 25 years later. **European Respiratory Journal**, Sheffield UK: European Respiratory Society (ERS), v. 54, n. 2, p. 1900598, 4 jule 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00598-2019>.

CHENG, Liu; HAO, Peng. **Probiotic composition for enhancing lung function as well as preparation and application thereof**. Titular: Beijing Billion Congruel Biotechnology Ltd Company. CN. CN114164141. Depósito: 29 mar. 2022. Concessão: 09 sept. 2022.

CORRÊA, L. D. P.; MARINHO, B. C.; VIEIRA, A. L. Mecanismos de proteção da propriedade intelectual de ativos intangíveis de produtos e sistemas de defesa. **Revista Militar de Ciência e Tecnologia**, v. 34, p. 35-46, 2017.

DEL ROIO, Lavinia Clara *et al.* Work-related asthma. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, DF: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, v.47, n.4, p. 20200577, 31 ago. 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.36416/1806-3756/e20200577>.

FERREIRA, Patrícia; FERREIRA, Victor; HASNER, Cecilia. Patentes como fonte de informação estratégica na análise de cenários tecnológicos e mercados potenciais. *In*: CONGRESSO NACIONAL DE EXCELÊNCIA EM GESTÃO, 12.; INOVARSE, 3., 2016, Rio de Janeiro. **Anais [...]**. Rio de Janeiro: [s.n.], 2016.p. [1-11].

HUI, Xie *et al.* **Application of probiotics and outer membrane vesicles thereof in preparation of preparation for preventing and treating bronchial asthma**. Titular: Xiangya Hospital Central South Univ. CN. CN115518079A. Depósito: 15 sept. 2022. Concessão: 27 dec. 2022.

JAE, Shin Han *et al.* **Composition using novel lactobacillus plantarum kc3 strain for prevention or treatment of immune impairment, respiratory inflammatory disease, allergy, and asthma and use thereof**. Titular: Kt & G Corp [Kr]; Ckd Bio Corp [Kr]. USA. US2023076310A1. Depósito: 13 feb. 2020. Concessão: 26 jan. 2021.

LAL, Charitharth Vivek *et al.* **Inhaled respiratory probiotics for lung diseases of infancy, childhood and adulthood**. Titular: Uab Res Found. US. EP3609512. Depósito: 04 apr. 2018. Concessão: 19 feb. 2020.

LAZADO, Carlo C. *et al.* In vitro adherence of two candidate probiotics from Atlantic cod and their interference with the adhesion of two pathogenic bacteria. **Veterinary Microbiology**, [S.l.]: Elsevier BV, v. 148, n. 2-4, p. 252-259, 24 mar. 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2010.08.024>.

LIN, Jilei; ZHANG, Yin; HE, Chunyan; DAI, Jihong. Probiotics supplementation in children with asthma: a systematic review and meta-analysis. **Journal Of Paediatrics And Child Health**, [S.l.]: Wiley, v. 54, n. 9, p. 953-961, 27 jule 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jpc.14126>.

MUELLER, Suzana Pinheiro Machado; PERUCCHI, Valmira. Universidades e a produção de patentes: tópicos de interesse para o estudioso da informação tecnológica. **Perspectivas em Ciência da Informação**, São Paulo: FapUNIFESP, v. 19, n. 2, p. 15-36, jun. 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1981-5344/1828>.

NOGUEIRA, Janaína Cândida Rodrigues; GONÇALVES, Maria da Conceição Rodrigues. Probióticos: revisão da literatura. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 15, n. 4, p. 487-492, 22 set. 2011.

PARANHOS, Rita de Cassia Santos; RIBEIRO, Núbia Moura. Importância da prospecção tecnológica em base de patentes e seus objetivos da busca. **Cadernos de Prospecção**, Salvador, BA: UFBA, v. 11, n. 5, p. 1274, 10 dez. 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.9771/cp.v11i5.28190>.

PINGXIANG, Liu. **Composition containing probiotics and application of composition to trachitis asthma**. Titular: Liu Pingxiang. CN. CN111840335A. Depósito: 07 jule 2020. Concessão: 07 jule 2020.

PIZZICHINI, Marcia Margaret Menezes *et al.* Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – 2020. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 46, n. 1, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190307>.

RAINATTO, Giuliano Carlo *et al.* O investimento na pesquisa: um estudo sobre a produção de patentes das universidades federais. **Revista Ibero-Americana de Estudos em Educação**, Araraquara, SP, v. 17, n. 1, p. 0576-0595, jan./mar. 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.21723/riaee.v17i1.16156>.

REIS, Ana Raquel. **Probióticos, potencialidades e desafios**. 2019. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, PO, 2019. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/handle/10284/8703>. Acesso em: 04 set. 2023.

RODRIGUES, Amanda Santos *et al.* Abordagem geral da asma: uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 1, n. 2, p. 9129, 5 nov. 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.25248/reamed.e9129.2021>.

RODRIGUES, Rafaela Aparecida *et al.* Probióticos e suas aplicações clínicas: uma abordagem multidisciplinar. **Revista Saúde Multidisciplinar**, Mineiros, GO, v. 7, n.1, p. 101-107, 23 fev. 2021.

SADRIFAR, Sina *et al.* Immunomodulatory effects of probiotic supplementation in patients with asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, [S.l.]: Springer Science and Business Media LLC, v. 19, n. 1, 2 jan. 2023. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13223-022-00753-4>.

SANTOS, Felipe Moraes dos *et al.* Trend of self-reported asthma prevalence in Brazil from 2003 to 2013 in adults and factors associated with prevalence. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. São Paulo: FapUNIFESP v. 44, n. 6, p. 491-497, dez. 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37562017000000328>.

SCHRAMM NETO, Fernando Antônio Ramos *et al.* Asma e seus aspectos fisiopatológicos: revisão integrativa da literatura. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 14, p. 186111436267, 24 out. 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i14.36267>.

TAVARES, Fábio Henrique Leite *et al.* A importância dos probióticos e prebióticos na saúde nutricional durante a fase adulta. **Research, Society And Development**, v. 11, n. 14, p. 318111436289, 28 out. 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i14.36289>.

WANG, Yaoweng; XIE, Qiwei; YUAN, Jiatian. Treating asthma patients with probiotics: a systematic review and meta-analysis. **Nutrición Hospitalaria**, [S.l.]: ARAN Ediciones, v.40, n.4, p. 829-838, 28 aug. 2023. DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04360>.

WENWEI, Lu *et al.* **Bifidobacterium longum subsp. Infantis CCFM1192 strain, leavening agent and preparation method and application thereof**. Titular: Brightness Milk Industry Stock Ltd Company. CN. CN114276961. Depósito: 30 dec. 2021. Concessão: 05 apr. 2022.

YUEMING, Zhao *et al.* **Composition of prebiotics and probiotics and use thereof**. Titular: Hyproca Nutrition Co Ltd. CN. WO2023070512A1. Depósito: 29 oct. 2021. Concessão: 29 oct. 2021.

ZHI, Duan *et al.* **Lactobacillus reuteri capable of preventing and relieving allergic asthma symptoms and application of lactobacillus reuteri**. Titular: Qingdao Vland Biotech Inc; Vland Biotech Group Co Ltd. CN. CN114717127. Depósito: 31 mar. 2021. Concessão: 26 jule 2022.