

CAMILA SAMPAIO DOS SANTOS

*Instituto Nacional de Cursos, INCURSOS,
Brasil.*

GUSTAVO MIRANDA PIRES SANTOS

*Universidade Federal da Bahia, UFBA,
Salvador, BA, Brasil.*

JOÃO RENATO PIO PAES FIUZA

*Instituto Universitario Italiano de Rosario,
IUNIR, Argentina.*

MONIZE APARECIDA MARQUES PEIXOTO

*Instituto Nacional de Cursos, INCURSOS,
Brasil.*

NÁSSARA BORGES MESQUITA OLIVEIRA

*Instituto de Especialização e Pós-Graduação,
IEPG, Brasil.*

RICARDO THIAGO PANIZA AMBROSIO

*Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa
de São Paulo, FCM/Santa Casa, São Paulo, SP,
Brasil.*

PAOLO RUGGERO ERRANTE

*Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP,
São Paulo, SP, Brasil.*

FRANCISCO SANDRO MENEZES RODRIGUES

*Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP,
São Paulo, SP, Brasil.*

*Recebido em maio de 2019.
Aprovado em agosto de 2019.*

EVOLUÇÃO DA FOTOTERAPIA DE BAIXA INTENSIDADE, SEUS FOTOFÁRMACOS E O IMPACTO SOBRE PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS: ESTUDO PROSPECTIVO

RESUMO

A biofotônica é um novo vetor da ciência biomédica que surgiu com o advento do LASER, há pouco mais de 55 anos, e que vem crescendo regularmente ao longo dos últimos anos. Na laserterapia, podem ser utilizados lasers de alta e baixa potência, todavia apenas os lasers de baixa potência têm seu uso associado a compostos fotossensíveis. Portanto o objetivo deste trabalho foi realizar um monitoramento tecnológico para avaliar o panorama mundial da proteção de processos e produtos relacionados à fototerapia associada aos fotofármacos no cuidado da pele e suas aplicações na estética, analisando documentos de patente. Para tanto, foi realizada uma busca no banco de patentes 'Espacenet Patent Search' utilizando três códigos descritores: 'A61K41', 'A61N5/06' e 'A61Q19'. Ao avaliar os depósitos de patentes utilizando os três descritores pode-se perceber que a maioria dos documentos de patente trata de terapias antitumorais e utilizam fotossensibilizadores que liberam radicais livres. Estes documentos, por sua vez, têm como principais depositantes empresas privadas norte americanas e o Brasil não foi identificado como depositante de qualquer patente nesta busca. Além disso, os documentos relacionados à estética representam menos 5% de todas as patentes depositadas. Portanto, pode-se concluir que a pesquisa de fotofármacos é uma área promissora e com um vasto campo para exploração visto sua irrisória quantidade de documentos depositados.

Palavras-Chave: laserterapia; biofotônica; laser de baixa potência; fotofármacos.

DEVELOPMENT OF LOW-INTENSITY PHOTOTHERAPY, PHOTOCHEMICALS AND IMPACTS ON AESTHETIC PROCEDURES: A PROSPECTIVE STUDY

ABSTRACT

The biophotonics is a new vector of biomedical science that emerged with the advent of the laser, just over 55 years, and has been growing steadily over the past few years. In laser therapy can be used in high and low-power lasers, but only the low-power lasers has its use associated with photosensitive compounds. Therefore the aim of this study was a technological monitoring to assess the global picture of the protection processes and products related to phototherapy associated with photochemicals in skin care and their applications in aesthetics, analyzing patent documents. Therefore, a search of the database of patents 'Espacenet Patent Search' using three codes descriptors was held: 'A61K41', 'A61N5 / 06' and 'A61Q19'. When evaluating the patent applications using the three descriptors can be seen that most of the patent documents and this is anti-tumor therapy using photosensitisers that release free radicals. These documents have as main depositors North American private companies and Brazil was not identified as a depositor of any patent this search. In addition, the aesthetic-related documents represent at least 5% of all patents filed. It can be concluded that the research photochemicals a promising area with a vast field for exploration seen his paltry amount of deposited documents.

Keywords: laser therapy; biophotonics; low power laser; photochemicals.

INTRODUÇÃO

Ao tratar de terapias luminosas culturas, há mais de 2000 anos, já demonstravam seu interesse pelo sol, através de cultos religiosos e que em alguns momentos atribuíam a cura de determinada patologia ao Deus Sol. Atualmente, sabe-se que a luz solar é composta por diferentes comprimentos de onda e que os mesmos podem exercer modulações distintas em sistemas biológicos (DANIELL; HILL, 1991; MCDONAGH, 2001).

Uma das aplicações mais comuns da fototerapia utilizando a luz solar é o banho de luz para recém-nascidos com icterícia leve. Nesta terapia a luz solar auxilia a excreção de bilirrubina acumulada por fotoconverter esta molécula insolúvel em um composto hidrossolúvel. Biomodulações induzidas pela luz, tais como: anestesia, aumento do metabolismo celular, redução de processos inflamatórios são relatados na literatura (SILVA; NASCIMENTO, 2006).

A capacidade da luz em interagir com moléculas distintas proporcionou o advento de outra terapêutica baseada nos princípios da luz, que é conhecida como Terapia Fotodinâmica (TFD ou em inglês Photodynamic Therapy - PDT). Inicialmente esta terapia foi desenvolvida para o tratamento de tumores que não respondiam aos protocolos estabelecidos e posteriormente foi expandido à contensão de outros organismos que, porventura, causavam transtorno à fisiologia do corpo humano. Esta nova abordagem foi chamada de Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana (TFDAc ou em inglês Photodynamic Antimicrobial Therapy - PACT) (WANG et al., 2002), que promove liberação de oxigênio 'singleto' e/ou outras espécies oxidativas a partir de fotorreceptores atóxicos (AGOSTINIS et al., 2011; DANIELL; HILL, 1991).

Atualmente, terapias baseadas nos princípios de interação entre a luz e a matéria estão sendo aplicadas à estética e produzindo efeitos significativos. Como exemplos destas abordagens podem ser citados o estímulo na produção de colágeno, terapias antiacne, terapias 'anti-idade', tratamentos capilares, dentre outros (MANOEL; PAOLILLO; MENEZES, 2014). Contudo, na busca por resultados mais expressivos os profissionais desenvolvem e aperfeiçoam protocolos terapêuticos combinados, que apresentem efeitos sinérgicos e aperfeiçoem o tratamento.

O uso de cosméticos, assim como a fototerapia, é uma prática milenar que pode ser encontrada em diversos registros e associada a figuras históricas como Cleópatra, que viveu em 69 a.C. e ficou conhecida com seus banhos de leite (BRENNER; FERRARI, 2011). O uso de cosméticos não se restringe ao profissional, tendo em vista que, muitas pessoas utilizam estes produtos. Os cosmeceúticos são amplamente utilizados pela estética para diferentes fins, tais como, por exemplo, terapêutica anti-idade, antiacne, protocolos de redução de estrias, e muitas vezes associados com diversos protocolos terapêuticos os quais agregam outras ciências, como a biofotônica (MARTINS et al., 2013).

A estética é um campo de vasto de estudo com caráter multiprofissional e disciplinar que movimenta bilhões de dólares por ano (BRENNER; FERRARI, 2011). Portanto, o objetivo desta prospecção foi realizar um monitoramento tecnológico para avaliar o panorama mundial da proteção de processos e produtos relacionados à fototerapia associada aos fotofármacos no cuidado da pele e suas aplicações na estética, analisando documentos de patente.

METODOLOGIA

Para a realização do presente estudo foram elaboradas duas buscas: a primeira utilizando palavras-chave, objetivando determinar os principais códigos relacionados ao tema proposto; e a segunda utilizando os códigos elencados visando à seleção das patentes a serem estudadas. Para estas buscas, utilizou-se o banco de

patentes ‘Espacenet Patent Search’. O detalhamento dos critérios da busca realizada e análise das estratégias de busca estão descritas nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1: Critérios de análise utilizados como objetivos diretos no estudo prospectivo.

Critérios de análise	
Tipos de monitoramento	Identificar
Internacional	País de prioridade
	Evolução temporal da tecnológica
	Depositantes Envolvidos
	Códigos

Fonte: acervo do autor.

Na primeira busca foram utilizadas as seguintes palavras-chave (photochemicals; LED; laser e cosmetics) para a identificação de códigos determinantes. Os códigos identificados foram: ‘A61K41’, ‘A61N5/06’ e ‘A61Q19’. Estes códigos representam, respectivamente, ‘obtenção de materiais por tratamento com ondas ou partículas’, ‘terapias por emissão de radiação luminosa’ e ‘cosméticos específicos para o cuidado com a pele’. Portanto, na busca dos documentos de patentes foram utilizados os três descritores uma vez que os mesmos albergam os fotocompostos, os aparelhos de emissão de luz e cosméticos para o cuidado da pele (‘A61K41’, ‘A61N5/06’ e ‘A61Q19’) (tabela 2).

Tabela 2: Resumo das possíveis estratégias de busca de patentes utilizando códigos como elementos descritores, sendo a estratégia ‘6’ a elencada para o presente estudo.

Estratégias de busca	Códigos determinantes			Total de patentes
	A61K41	A61N5/06	A61Q19/00	
1	X			14.067
2		X		34.924
3			X	+100.000
4	X	X		1207 (326)
5			X	+100.000
6	X	X	X	10

Fonte: acervo do autor.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao realizar a busca de documentos de patentes utilizando os códigos separadamente, pode-se observar que existe um número considerável de patentes em geral superior a 14.000 depósitos. Contudo, como esperado, o número de documentos depositados reduz à medida que o tema se torna mais específico (tabela 2).

Para a construção do banco de dados, houve a necessidade de exclusão de documentos em réplica. Este evento foi realizado na primeira fase, onde foram utilizados os códigos: A61K41 e A61N5/06, quando foram encontradas 1207 patentes e após a exclusão de réplicas foram visualizados 326 documentos de patente. Na busca com os três códigos apenas 10 patentes foram encontradas (tabela 2).

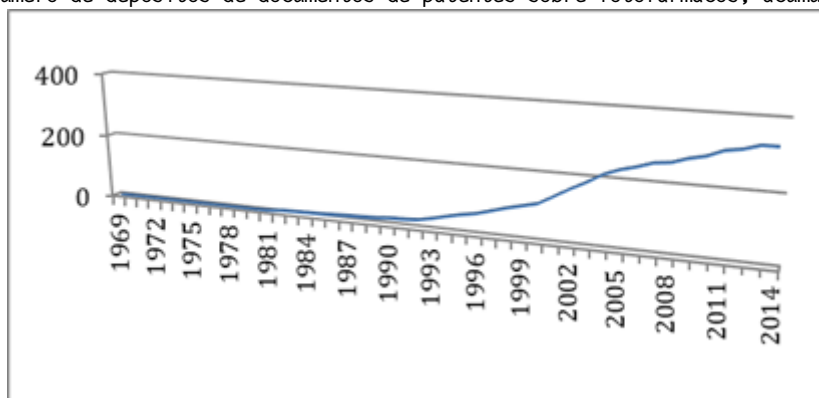
Para a análise, os mesmos foram segregados por ano, país, depositantes envolvidos e códigos relacionados (tabela 1). Avaliando o período de publicação, é possível observar que o número total de depósitos de patentes aumenta com relação ao tempo, sem a formação de zonas horizontais que indicariam estagnação (gráfico 1). O

pico de produção de patentes ocorreu a primeira década dos anos 2000 (gráfico 2). Na estética, contudo, existem poucos registros (tabela 2). Estes registros ocorrem em um curto período de tempo e após 2009 não há mais registros de patentes depositados relacionados aos cuidados com a pele, caracterizando uma estagnação atual no setor.

Diferentemente da parada, em 2009, dos estudos envolvendo cuidados com a pele, os estudos com biofotônica continuam crescendo e isso pode estar ligado aos sucessos obtidos pelos aparelhos, materiais e protocolos propostos. Este fato, no entanto, provavelmente ocorreu em função da evolução contínua da biofotônica em outras áreas da saúde, como a cirurgia e oncologia, tendo em vista que a maioria dos 'fotofármacos' podem ser classificados como fotossensibilizadores antitumorais (gráfico 4). Na avaliação dos códigos determinantes sem qualquer viés, os dois códigos iniciais de busca foram excluídos das análises.

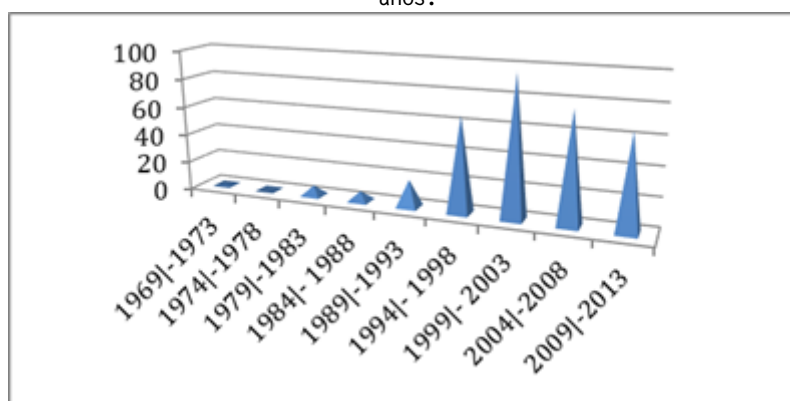
Ao avaliar os registros segregados por ano de depósito pode-se perceber que o pico de depósitos de documentos de patentes ocorreu entre 1999 e 2003, onde o número de depósitos foi de aproximadamente 500% quando comparado ao número de depósitos da década anterior (gráfico 3). Vale a pena ressaltar que, o ápice dos depósitos de patentes sobre os fotocompostos concentra também as patentes sobre 'fotofármacos' de cuidados a pele (gráficos 3 e 5), que por sua vez são aplicados à estética.

Gráfico 1: Número de depósitos de documentos de patentes sobre fotofármacos, acumulados por ano.



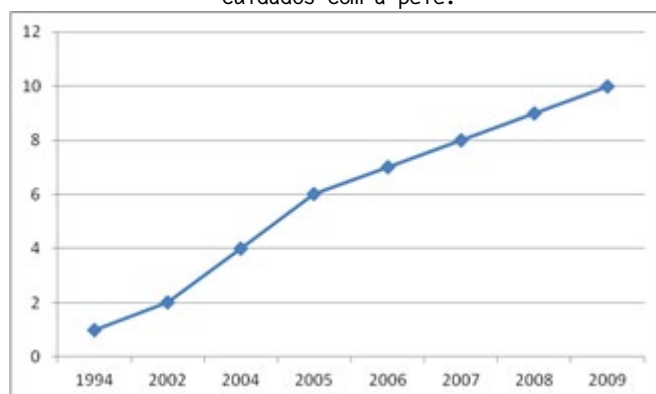
Fonte: acervo do autor.

Gráfico 2: Número de depósitos de documentos de patentes sobre fotofármacos, segregados em intervalos de 5 anos.



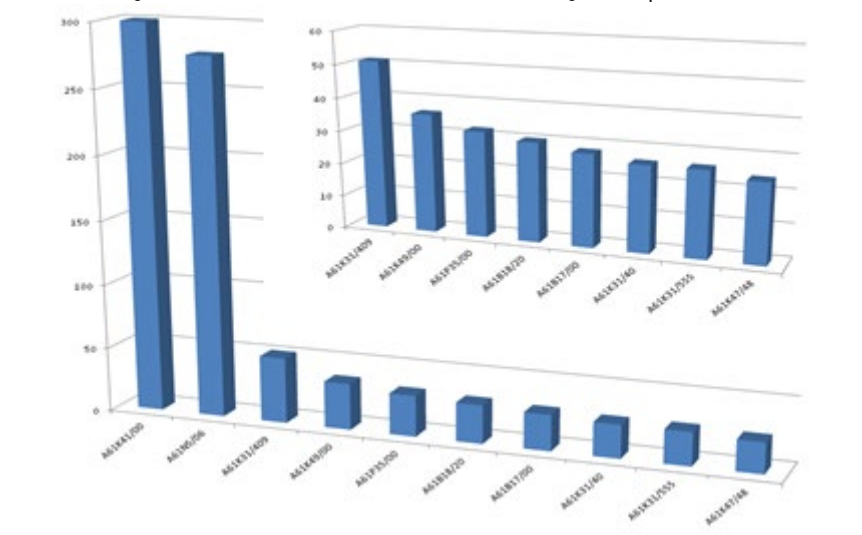
Fonte: acervo do autor.

Gráfico 3: Progressão anual acumulada dos depósitos de documentos de patentes relacionadas à biofotônica e cuidados com a pele.



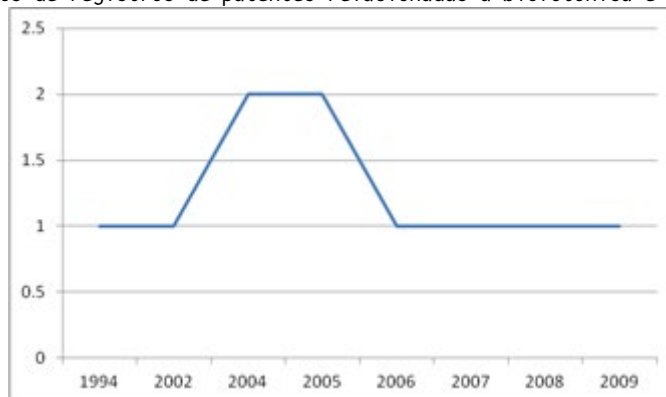
Fonte: acervo do autor.

Gráfico 4: Depósitos de registros de patentes relacionadas à biofotônica segregados por códigos determinantes. O gráfico no detalhe exclui o artefato gerado pela busca dos documentos.



Fonte: acervo do autor.

Gráfico 5: Depósitos de registros de patentes relacionadas à biofotônica e cuidados com a pele.

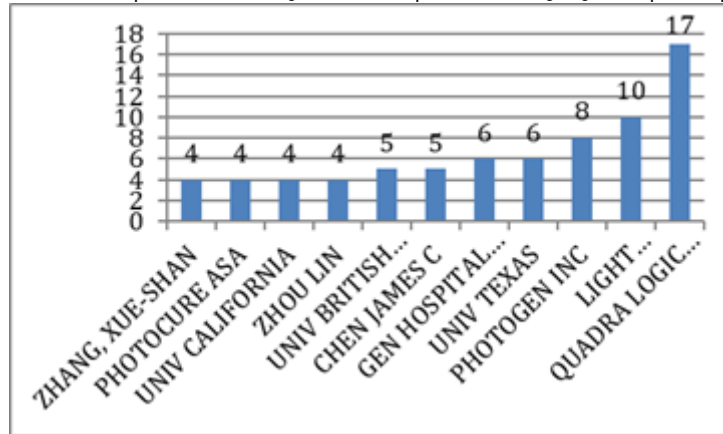


Fonte: acervo do autor.

Em relação aos registros de patentes, relacionadas à estética, pode-se perceber inicialmente que, aproximadamente, 50% dos depósitos estão ligados às empresas privadas e indústria farmacêutica. Esta análise desconsiderou os documentos que não revelaram os depositantes, que, por sua vez, representam 50% de todos os documentos selecionados. Logo, tem-se que pelo menos 25% das patentes ligadas à

biofotônica e aos cuidados com a pele pertencem à indústria farmacêutica (dado não mostrado). As empresas privadas, também, dominam os registros de patentes quando o tema é fotossensibilizadores/fotofármacos (gráfico 6), em que sete dos dez maiores depositantes de patentes são empresas privadas.

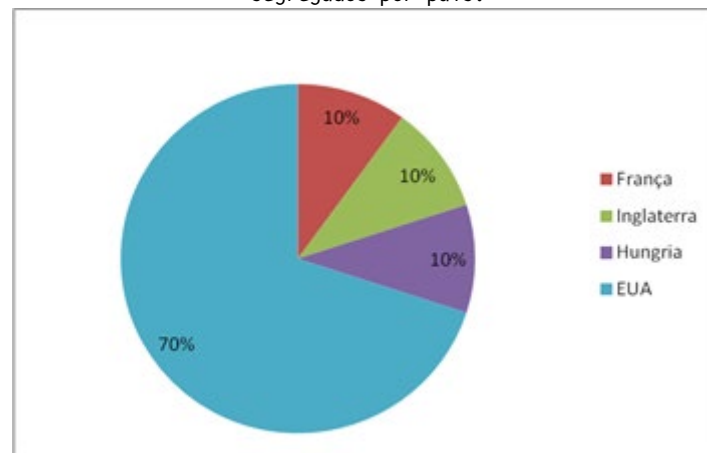
Gráfico 6: Número depósitos de registros de patentes segregados por depositantes.



Fonte: acervo do autor.

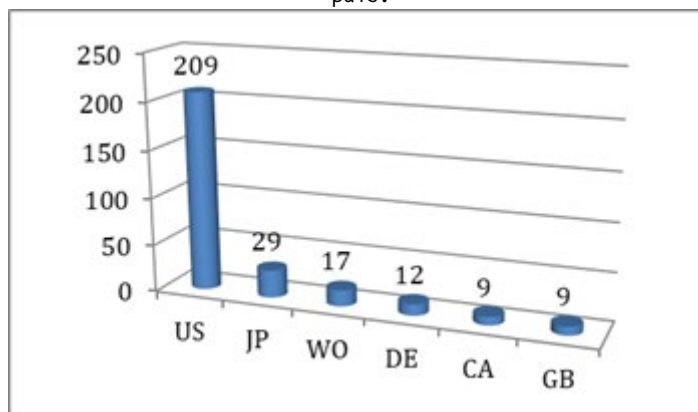
Em relação ao país que detêm os registros de patente, têm-se os EUA como principal depositante, com 70% de todas as patentes (gráfico 7). Os outros países que também depositaram patentes apresentaram cerca de um sétimo dos depósitos dos EUA. Uma realidade semelhante ocorre quando se avalia apenas fotossensibilizadores e utilização de aparelhos capazes de emitir radiações luminosas (gráfico 8).

Gráfico 7: Percentual de depósitos de registros de patentes relacionados à fotofármacos e cuidados com a pele segregados por país.



Fonte: acervo do autor.

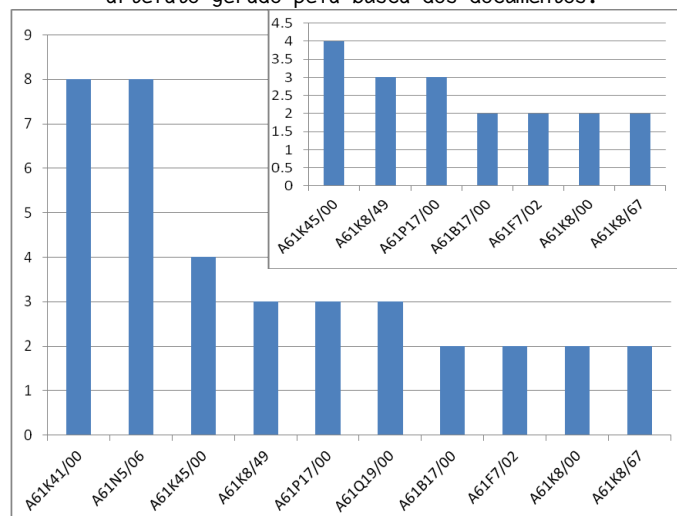
Gráfico 8: Número de depósitos de registros de patentes relacionados à terapia fotodinâmica segregados por país.



Fonte: acervo do autor.

Vale apenas ressaltar que, o Brasil não apresentou depósitos de patentes nesta área, apesar de possuir centros de pesquisa voltados para a mesma. Portanto, corroborando dados apresentados por Quintella e colaboradores (2011), a produção de ciência nesta área não tem sido convertida em patentes como ocorre no cenário científico como um todo.

Gráfico 9: Número de códigos descritos em registros de patentes segregados. O gráfico no detalhe exclui o artefato gerado pela busca dos documentos.



Fonte: acervo do autor.

Na avaliação dos códigos pode-se perceber a predominância dos seguintes códigos: A61K41/00 e A61N5/06. Em que suas respectivas ocorrências são, pelo menos, duas vezes maior que os outros códigos (gráfico 9). Contudo, este artefato foi gerado pela ferramenta de busca de documentos de patente que se utilizou dos códigos citados como parâmetros de determinação. Portanto, para uma análise, do tema proposto, sem algum viés, estes dois códigos foram excluídos das análises, bem como o código A61Q19, assim como ocorrido no gráfico 4.

Após a exclusão dos artefatos, os três principais códigos de busca citados referiam-se a: ativos orgânicos derivados das porfirinas; porfirinas utilizadas nas terapias fotodinâmicas para tratamentos in vivo; agentes antineoplásicos, que correspondem, respectivamente aos códigos A61K31/409; A61K49/00 e A61P35/00. Estes parâmetros associam-se, intimamente, às premissas desta tecnologia, que são: utilização de moléculas fotossensíveis; produção de radicais livres através de reações

fotoquímicas e a determinação de alvos específicos, como exemplo a terapia anticâncer (ESPECENET, 2014).

Inicialmente, a terapia fotodinâmica utilizava, principalmente, como fotossensibilizadores as porfirinas e seus derivados, e este fato amplificava a utilização de comprimentos na banda do azul. Outros comprimentos de onda, como 630 nm, somente eram utilizados em casos de tumores mais profundos. Esta alternativa era possível, pois algumas porfirinas apresentam um pequeno pico de absorção nesta faixa e por um feixe de luz de $\lambda=630$ nm, com o comprimento de onda com maior penetrância, contudo esta mudança no comprimento de onda reduz a ativação do fotossensibilizador e por consequente a liberação de radicais livres (ZELICKSON, 2007).

Ao restringir o tema, relacionando apenas documentos de patentes ligados à estética, podemos citar como principais códigos determinantes: A61K45/00; A61K8/49 e A61P17/00. Estes parâmetros associam-se, respectivamente, a compostos ativos não contemplados dos grupos A61K31 ao A61K41 (como preparações imunológicas para estímulo de organelas ou mesmo mistura de substâncias ativas sem caracterização química), aos componentes heterocíclicos e o último deles está relacionado a medicamentos para desordens dermatológicas (ESPECENET, 2014). Dentre estas patentes, estão as citações aos códigos referentes a antiaging e crescimento capilar, por exemplo, que por sua vez, foram pouco citados.

De modo geral, na atualidade, existem novos estudos utilizando outros comprimentos de onda e fotossensibilizadores antitumorais inéditos, que apresentam diferentes origens e formas de produção. Este fato pode aumentar o interesse pelo tema, bem como, as aplicações das terapias que utilizam radiações luminosas, como as terapias fotodinâmicas antimicrobianas (que apresentam letalidade contra bactérias, fungos e parasitos) (WAINWRIGHT, 2002; WAINWRIGHT, 2005). Neste mesmo sentido, a fototerapia associada aos fotofármacos aplicados na estética, ainda, é restrita e os poucos depósitos de patentes apresentados representam cerca de 3% dos registros de patentes. Contudo, com o crescimento do número das publicações em biofotônica e com o crescimento constante da estética, possivelmente haverá um aumento no número dos depósitos de patente.

CONCLUSÃO

A fração da biofotônica que utiliza fotossensibilizadores e emissores de radiação de baixa intensidade está em desenvolvimento. O foco inicial dos pesquisadores desta ciência são as terapias antitumorais. Sendo que, os depósitos de patente de fotofármacos estéticos representam menos de 5% desta área. Portanto, a pesquisa de fotofármacos uma área promissora com um vasto campo para exploração visto sua irrisória quantidade de documentos depositados.

REFERÊNCIAS

- AGOSTINIS P, et al. Photodynamic therapy of cancer: an update. CA Cancer J Clin., Atlanta, Vol. 61, n. 4, p. 250-281. 2011.
- BRENNER, E., FERRARI, M. COSMETOLOGIA: beleza e saúde. Pharmacia Brasileira. Brasília. Vol. 1, n 82, p. 17-28. 2011.
- DANIELL M. D.; HILL J. S. A history of photodynamic therapy. Aust N Z J Surg. Melbourne, Vol. 61 n. 5. p. 340-348. 1991.
- EUROPEAN PATENT OFFICE. What is the difference between the IPC and the CPC? DISPONÍVEL EM: < <http://worldwide.espacenet.com/>>. ACESSADO EM 02 jun. 2014.

MANOEL, C. A., PAOLILLO, F. R. e MENEZES, P. F. C. Conceitos fundamentais e práticos da fotoestética. São Carlos: Compacta Gráfica e Editora. 2014.

MARTINS, G. et al. A cosmiatria na perspectiva das mulheres: Estudo piloto em três estados do Brasil. Surg Cosmet Dermatol. Rio de Janeiro. Vol. 5. n. 3. p. 226-233. 2013.

MCDONAGH, A.F. Phototherapy: from ancient Egypt to the new millennium. J Perinatol. Nova York. Vol. 21. p. 7-12. 2001.

QUINTELLA, C. M. et al. Prospecção Tecnológica como uma Ferramenta Aplicada em Ciência e Tecnologia para se Chegar à Inovação. Rev. Virtual Quim. Niterói. Vol. 3, n. 5, p. 406-415. 2011.

SILVA, M. P. G. e NASCIMENTO, M. J. P. Fototerapia no tratamento das hiperbilirrubinemias neonatais, Rev Enferm UNISA. Santo Amaro. Vol. 7. p. 44-47. 2006.

WAINWRIGHT, M. The development of phenothiazinium photosensitisers. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. Oxford. Vol. 2, p. 263-272. 2005.

WAINWRIGHT, M. The emerging chemistry of blood product desinfection. Chem. Soc. Rev. Londres. Vol. 31. p.128-136. 2002.

WANG S. S., et al. New technology for deep light distribution in tissue for phototherapy. Cancer J. Filadélfia. Vol. 8. p. 154-163. 2002.

ZELICKSON, B. D. Mecanismo de ação do ácido aminolevulínico tópico in Jeffrey S. Dover. Terapia Fotodinâmica. Ed. Elsevier. 2007