

PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA SOBRE O USO DE RETINÓIDES EM FORMULAÇÕES DESPIGMENTANTES

Mateus Freire Leite¹; Eduardo Bruno Macêdo Viana¹; Gessyka Rayana Silva Pereira¹; Ana Carolina Dias Viana de Andrade¹; Juliano Geraldo Amaral¹

¹Instituto Multidisciplinar em Saúde, Universidade Federal da Bahia, UFBA, Vitória da Conquista, BA, Brasil. (mateusfl@uol.com.br)

Rec.: 03.08.2014. Ace.: 09.10.2015

RESUMO

Os retinóides tópicos têm sido utilizados no tratamento de várias patologias da pele como acne, melasma, fotoenvelhecimento, queratose actínica há mais de 30 anos. O *peeling* de ácido retinóico é considerado superficial, pois pode atingir o estrato córneo, granuloso, camada de células basais, até a junção dermo epidérmica. A presente prospecção analisou 110 patentes ao utilizar retin* e o código A61Q19/02 da Classificação Internacional de Patentes. Concluiu-se que uso de retinóides para o tratamento da pele é conhecido desde a década de 1970 e que a indústria Unilever possui maior número de depósitos.

Palavras chave: Retinóides. *Peeling*. Despigmante.

ABSTRACT

Topical retinoids have been used in the treatment of various skin disorders such as acne, melasma, photoaging and actinic keratosis for over 30 years. The retinoic acid is considered a superficial peel because it can reach the stratum corneum, granulosum, stratum basal cell layer, until the dermo ephidermal junction. This forecast examined 110 patents using retin* and IPC A61Q19/02 as keyword. It was concluded that use of retinoids for the treatment of skin is known since the 1970's and Unilever industry has the largest number of deposits.

Keywords: Retinoids. *Peeling*. Depigmentation.

Área Tecnológica: Tecnologia Farmacêutica

INTRODUÇÃO

Os retinóides tópicos têm sido utilizados há mais de 30 anos no tratamento de várias patologias da pele, tais como: acne, melasma, fotoenvelhecimento, queratose actínica (NASCIMENTO, 2011; BALDWIN et al., 2013) e são ainda considerados como tratamento ouro em casos de acne leve, moderada ou ainda em casos de acne grave (NAST et al., 2010; MASSA et al., 2011) sendo utilizados de forma isolada ou não (FIGUEIREDO et al., 2011).

Muitos estudos clínicos avaliaram a eficácia e segurança do seu uso e não foi encontrada nenhuma evidência clara de relação entre o uso da tretinoína tópica e o desenvolvimento de efeitos adversos sistêmicos (BALDWIN et al., 2013); no entanto, seu uso é contraindicado em gestantes e deve ser orientado o uso de métodos contraceptivos em mulheres em idade fértil (WILLIAMS et al., 2012; HAIDER, SHAW, 2012). Dentre os efeitos adversos, a irritação da pele é um dos mais relatados; no entanto, ao longo dos dois ou três primeiros meses de tratamento, uma boa tolerabilidade tem sido observada (YENTZER et al., 2009; SMITH et al., 2011).

A tretinoína ou ácido retinóico é uma molécula derivada da vitamina A e tem como função a dispersão dos grânulos de pigmento nos queratinócitos, interferência na transferência dos melanossomas e aceleração do turnover celular, aumentando a perda do pigmento (MAGALHÃES et al., 2011). Além disso, há evidências de que ele possa inibir melanogênese, podendo ter um efeito inibidor da tirosinase, por inibição da transcrição da enzima, bem como sobre o fator de conversão do dopacromo e, conseqüentemente, interrupção da síntese de melanina (RENDON et al., 2006).

Os retinóides tópicos possuem ação comedolítica bastante efetiva no tratamento da acne, pois além de promover uma regressão dos microcômédos já existentes e prevenir sua reincidência, também facilita a penetração de substâncias, tais como aquelas com atividade antimicrobiana (CHALKER et al., 1983; WEISS, 1997; BERGFELD, 1998; KATSAMBAS et al., 2004; THIBOUTOT et al., 2009).

No caso dos retinóides tópicos, vários são os veículos utilizados para aplicação desse produto na pele, destacando-se o uso do *peeling* químico, que consiste em uma tecnologia indicada em diversas condições, tais como acne, melasma, fotoenvelhecimento cutâneo, além de seu uso também ser aplicado em casos de cicatrizes, estrias e queratose actínica, dentre outros (ROTTA, 2008; ZANINI, 2007; VELASCO et al., 2004). O mecanismo de ação do *peeling* químico envolve a aplicação de um ou mais agentes químicos tópicos na pele, que resultam em vários graus de lesão à epiderme e à derme, dependendo do tipo e da concentração dos agentes utilizados (PIMENTEL, 2008; GOMES, DAMASIO, 2009; BORGES et al., 2010). Decorrente desta lesão, a pele será estimulada a renovar suas células, ocorrendo uma rápida recuperação cutânea (OBAGI, 2004).

O *peeling* de ácido retinóico é considerado um *peeling* superficial, pois pode atingir o estrato córneo, granuloso, camada de células basais, até a junção dermo epidérmica (GADELHA; COSTA, 2009). O uso do *peeling* de ácido retinóico é bem descrito e documentado na literatura (CUCE et al., 2001); em virtude disso várias indústrias desenvolveram produtos com essa proposta, embora escassas sejam as informações a respeito de quais são esses produtos e a quem pertence as suas patentes. Baseada nessa premissa, a proposta dos autores do presente estudo foi realizar uma busca de depósitos de patentes de produtos contendo retinóides para uso na despigmentação da pele.

METODOLOGIA

A prospecção tecnológica foi norteada de acordo com a elucidação das palavras-chave e código de classificação internacional de interesse, utilizando como fonte de dados a *European Patent Office* (ESPACENET – Advanced Search).

Inicialmente foi realizada uma busca para recuperar documentos de depósitos de patentes enquadrados no código de classificação internacional (IPC) A61Q19/02. O código de classificação internacional (IPC) escolhido possui como descrição: preparações para o cuidado da pele; para branqueamento e/ou clareamento da pele. Seu uso permitiu a seleção da busca para o alvo de proteção das patentes com esta finalidade.

Como o número de depósitos de patentes enquadrados nesta classificação é muito grande, procurou-se refinar a busca utilizando-se diferentes palavras-chave presentes no título ou resumo ("Title or abstract"). Foram utilizadas estratégias de busca com palavras-chaves tais como: *Peel**; *"Chem* Peel*"*; *"Retinoic acid"*; *Retin**; *Keratolytic**; *Melasma*.

A partir do número de depósitos de patentes recuperados nas buscas, determinou-se, conforme justificado a seguir, que a referência base para o procedimento seria o uso da palavra-chave *"retin*"* no campo *"Title or abstract"*, associado ao código de classificação internacional (IPC) A61Q19/02. A palavra-chave *retin** abrangeu toda a classe dos retinóides, atendendo o objetivo da prospecção. Foi determinado o idioma inglês como o idioma padrão de busca para o EPO, e usufruindo da ferramenta asterisco no final da mesma, que inclui todas as possíveis terminações.

Extraíram-se, em formato XML e CSV, os dados obtidos e processados para posterior análise. Para tanto, utilizou-se os softwares Microsoft Office Excel 2007 e *Comma Separated Values* (CSV) para otimizar o processamento e armazenamento os dados obtidos, bem como para a geração dos gráficos. A presente busca foi realizada no intervalo entre novembro de 2013 e janeiro de 2014 e abrangeu todos os documentos encontrados, baseado na estratégia de busca referida.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A tabela 1 apresenta o número de documentos de depósitos de patentes recuperados utilizando-se como estratégia de busca diferentes palavras-chave no campo *"Title or abstract"*, associado ao código de classificação internacional (IPC) A61Q19/02.

Tabela 1 - Relação entre palavras-chave/código de classificação internacional (IPC) de interesse.

Palavra chave / Código de Classificação Internacional (IPC)	Total	
A61Q19/02	14.421	
A61Q19/02	<i>Peel*</i>	115
A61Q19/02	<i>"Chem* Peel*"</i>	10
A61Q19/02	<i>"Retinoic acid"</i>	27
A61Q19/02	<i>Retin*</i>	112
A61Q19/02	<i>Keratolytic*</i>	14
A61Q19/02	<i>Melasma</i>	66

Fonte: Autoria própria, 2014.

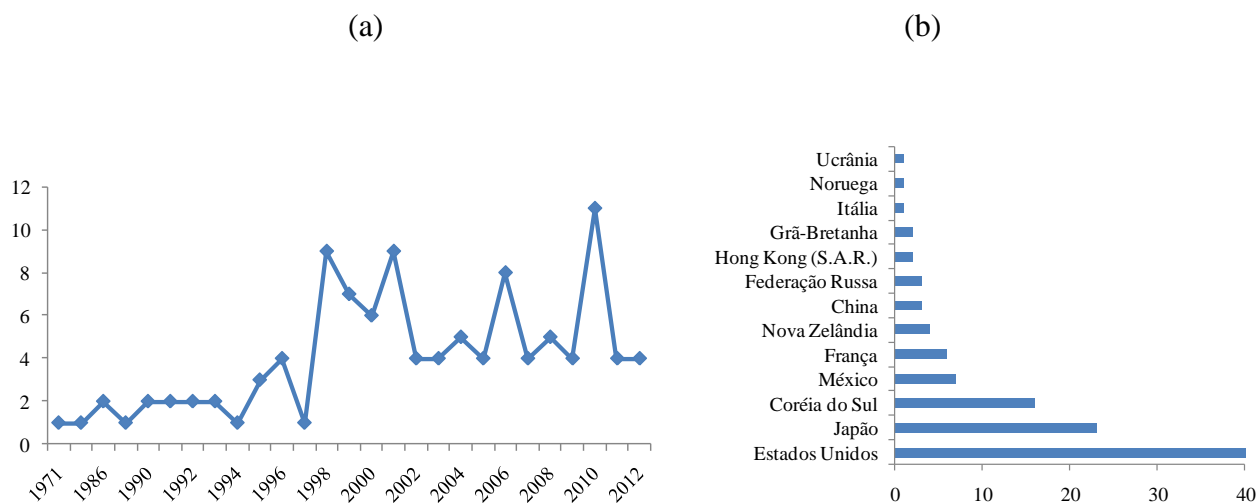
Com base na estratégia de busca traçada, de todos os documentos encontrados, foram analisados aqueles decorrentes do resultado de busca da palavra-chave *"Retin*"* associado ao IPC A61Q19/02, uma vez que este grupo abrange os dados de interesse da pesquisa. Assim, um total de 112 depósitos de patente foram encontrados, no entanto, analisaram-se 110 documentos, já que 2 depósitos de patente foram retirados do banco de dados devido ao distanciamento do objetivo

proposto. Os números de publicação referentes a estes dois depósitos de patente são: ZA200005026(A) US2003113281 (A1); o foco destes documentos é a identificação de composto que aprimoram a produção de melanina.

A análise dos 110 depósitos de patente indicou que os países que possuem maior volume de depósitos de patentes são os Estados Unidos, com 40 patentes, seguido por Japão e Coreia do Sul, com 23 e 16 patentes, respectivamente, conforme pode ser observado na figura 1 (b). Alguns depósitos estavam conferidos para o World Intellectual Property Organization (WIPO), o European Patent Office (EPO) e o Eurasian Patent Office (EAPO), com 14, 5 e 1 depósitos, respectivamente. Com a finalidade de visualizar a evolução da tecnologia no país optou-se por inferir que o país de origem do inventor seria também o país detentor do depósito. A figura 1 (b) demonstra o cenário internacional no que se refere ao número de depósitos de patentes segundo o país do inventor.

A primeira patente depositada data de 1971, na Grã-Bretanha. Em relação à variação anual do número de depósitos de patentes que se enquadram nesta busca, houve uma regularidade de 1 a 2 depósitos por ano, até 1998, quando houve um pico de 9 depósitos naquele ano. Desde então houve variações; contudo observa-se uma tendência sempre crescente do número de depósitos de patentes por ano. O ano que registrou o maior número de depósitos foi 2010, com 11 patentes. A figura 1 (a) retrata o número de depósitos de patentes por ano.

Figura 1 - (a) Número de depósitos de patentes por ano. (b) Número de depósitos de patentes segundo o país do inventor



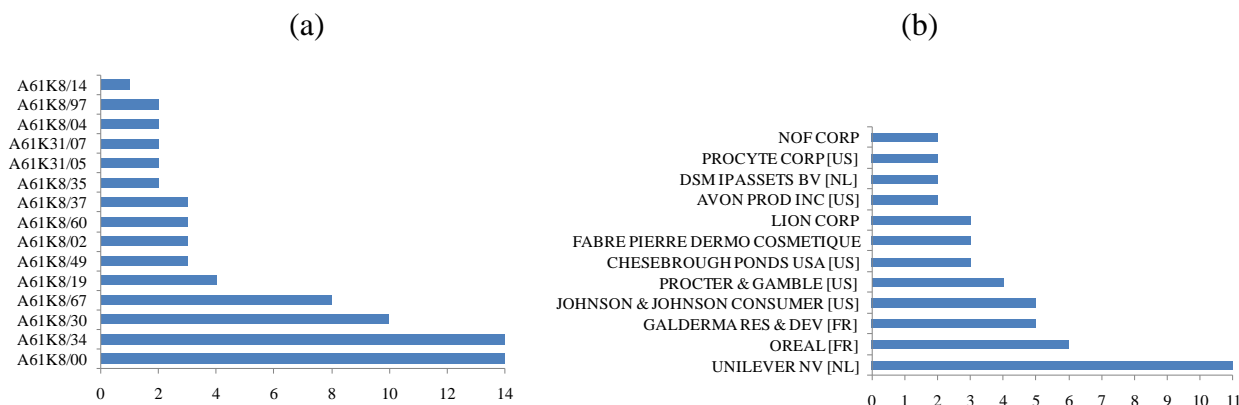
Fonte: Autoria própria, 2014.

Além do código de classificação internacional A61Q19/02 que norteou a pesquisa, os códigos de classificação internacional que predominaram nos documentos de depósitos de patentes analisados foram: A61K8/00, que consiste em "cosméticos ou preparações similares para higiene pessoal", com 14 depósitos; A61K8/34, "alcoóis", também com 14 depósitos; A61K8/30, "contendo compostos orgânicos", com 10 depósitos; e A61K8/67, "vitaminas", com 8 depósitos. A figura 2 (a) possui informação acerca de todos os códigos de classificação internacional encontrados em mais de um depósito de patente.

As indústrias que realizaram maior número de depósitos de patentes relacionados à tecnologia são: Unilever, com 11 depósitos; seguida por Oreal, com 6 depósitos. As demais indústrias possuem cinco ou menos patentes depositadas, como demonstrado na figura 2 (b). Já com relação aos

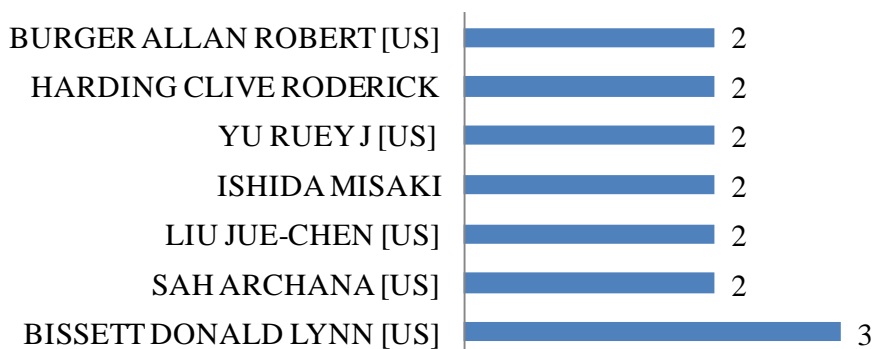
inventores, a partir da figura 3 pode ser observado o elenco de inventores que possuem 2 ou mais patentes, sendo que o maior número de patentes por inventor é atribuída a Bissett Donald Lynn, com um total de 3 patentes.

Figura 2 - (a) Códigos de classificação internacional e número de depósitos de patentes em que foram encontrados. (b) Número de depósitos de patentes por depositante



Fonte: Autoria própria, 2014.

Figura 3 - Gráfico da relação dos principais inventores



Fonte: Autoria própria, 2014.

CONCLUSÃO

A partir da realização deste estudo, Pode-se concluir que o uso de retinóides para o tratamento da pele é conhecido desde a década de 1970, e apesar disso, ainda não há registro de empresa brasileira envolvida no desenvolvimento desta tecnologia. Esta área tecnológica demonstra estar em desenvolvimento dado o crescente número de depósitos ao longo dos últimos anos e os Estados Unidos demonstram pioneirismo e liderança com relação ao uso desta tecnologia, sendo que a Unilever é a indústria que possui maior número de depósitos de patentes contendo tal classe de substância.

AGRADECIMENTOS

À FAPESB pelo apoio financeiro concedido.

REFERÊNCIAS

- BALDWIN, H. E.; NIGHLAND, M.; KENDALL, C.; MAYS, D. A.; GROSSMAN, R.; NEWBURGER, J. 40 years of topical tretinoin use in review. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 12, p. 638-642, 2013.
- BERGFELD, W. F. The evolving role of retinoids in the management of cutaneous conditions. **Clinician**. v. 16, p. 1-32, 1998.
- BORGES, F. S.; SCORZA, F. A.; JAHARA, R. S. Modalidades terapêuticas nas disfunções estéticas. **Phortes**, São Paulo, 2010.
- CHALKER, D. K.; SHALITA, A.; SMITH, J. G. JR.; SWANN, R.W. A double-blind study of the effectiveness of a 3% erythromycin and 5% benzoyl peroxide combination on the treatment of acne vulgaris. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 9, n. 6, p. 933-6, 1983.
- CUCE, L. C.; BERTINO, M. C.; SCATTONE, L.; BIRKENHAUER, M. C. Tretinoin peeling. **Dermatology Surg**; v. 27, p. 12-14, 2001.
- FIGUEIREDO, A.; MASSA, A.; PICOTO, A.; SOARES, A.P.; BASTO, A. S.; LOPES, C.; RESENDE, C.; REBELO, C.; BRANDÃO, F. M.; MARQUES-PINTO, G.; SCHONENBERGER DE OLIVEIRA, H.; SELORES, M.; GONÇALO, M.; BELLO, R. T. Avaliação e tratamento do doente com acne – Parte II: Tratamento tópico, sistêmico e cirúrgico, tratamento da acne na grávida, algoritmo terapêutico. **Revista Portuguesa Clínica Geral**, v. 27 p. 66- 76, jan-feb, 2011.
- GADELHA, A. R.; COSTA, I. M. C. **Cirurgia Dermatológica em Consultório**. São Paulo: Atheneu; 2009. 728p.
- GOMES, R. K.; DAMASIO, M. G. **Cosmetologia descomplicando os princípios ativos**. São Paulo: Livraria Médica Paulista, 2009.
- HAIDER, A.; SHAW, J. C. Treatment of acne vulgaris. **JAMA**, v. 292, n. 6, p. 726-35, 2004.
- KATSAMBAS, A. D.; STEFANAKI, C.; CUNLIFFE, W. J. Guidelines for treating acne. **Clin Dermatology**, v. 22, n. 5, p. 439-44, sep-oct, 2004.
- MASSA, A.; MASSA, A.; PICOTO, A.; SOARES, A. P.; BASTO, A. S.; LOPES, C.; RESENDE, C.; REBELO, C.; BRANDÃO, F. M.; PINTO, G. M.; SCHÖNENBERGER DE OLIVEIRA, H.; SELORES, M.; GONÇALO, M.; BELLO, R. T. Avaliação e tratamento do doente com acne: Parte 1. **Revista Portuguesa Clínica Geral**, v. 27, p. 59-65, 2011.
- MAGALHÃES, G. M.; BORGES, M. F. M.; QUEIROZ, A. R. C.; CAPP, A. A.; PEDROSA, S. V.; DINIZ, M. S. Double-blind randomized study of 5% and 10% retinoic acid peels in the treatment of melasma: clinical evaluation and impact on the quality of life. **Surg Cosmet Dermatology**, v.3, p. 7-22, 2011.
- NASCIMENTO, C. Recidiva da acne após tratamento com isotretinoína oral: seguimento de cinco anos. **Surg Cosmet Dermatology**, v. 3, n. 3, p. 188-191, 2011.
- NAST, A.; BAYERL, C.; BORELLI, C.; DEGITZ, K.; DIRSCHKA, T.; ERDMANN, R.; FLUHR, J.; GIELER, U.; HARTWIG, R.; MEIGEL, E. M.; MÖLLER, S.; OCHSENDORF, F.; PODDA,

M.; RABE, T.; RZANY, B.; SAMMAIN, A.; SCHINK, S.; ZOUBOULIS, C.; GOLLNICK, H. S2k-leitlinie zur therapie der akne [S2kguideline for therapy of acne]. **Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft**, v. 8 n. 2, p. 1-59, 2010.

OBAGI, Z. E. **Restauração e rejuvenescimento da pele incluindo classificação básica dos tipos de pele**. Rio de Janeiro. Ed. Revinter Ltda, 2004.

PARDO, M. E. N. **Peeling após puerpério**. 2010. 16f. Monografia (Curso de Pós Graduação de Medicina Estética) Universidade de Tuiuti, Curitiba, SC, 2010.

PIMENTEL, A. S. **Peeling, máscara e acne**. São Paulo: Livraria Médica Paulista Editora, 2008.

RENDON, M.; BERNEBURG, M.; ARELLANO, I.; PICARDO, M. Treatment of melasma. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 54, p. S272-281, 2006.

ROTTA, O. Guia de dermatologia: clínica, cirúrgica e cosmiátrica. Barueri- São Paulo. Manole. 2008.

SMITH, E. V.; GRINDLAY, D. J.; WILLIAMS, H. C. What's new in acne? An analysis of systematic reviews published in 2009-2010. **Clinical Experimental Dermatology**; v. 36, n. 2, p. 119-22; quiz 123, 2011.

THIBOUTOT, D.; GOLLNICK, H.; BETTOLI, V.; DRÉNO, B.; KANG, S.; LEYDEN, J. J.; SHALITA, A. R.; LOZADA, V. T.; BERSON, D.; FINLAY, A.; GOH, C. L.; HERANE, M. I.; KAMINSKY, A.; KUBBA, R.; LAYTON, A.; MIYACHI, Y.; PEREZ, M.; MARTIN, J. P.; RAMOS-E-SILVA, M.; SEE, J. A.; SHEAR, N.; WOLF, J. JR. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to improve outcomes in Acne group. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 60, n. 5, p. S1-50, May 2009.

VELASCO, M. V. R.; OKUBO, F. R.; RIBEIRO, M. E.; STEINER, D.; BEDIN, V. Rejuvenescimento da pele por peeling químico: enfoque no peeling de fenol. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 79, n. 1, p. 91-9, Rio de Janeiro, 2004.

YENTZER, B. A.; MCCLAIN, R. W.; FELDMAN, S. R. Do topical retinoids cause acne to "flare"? **Journal Drugs Dermatology**, v. 8, n. 9, p. 799-801, 2009.

WEISS, J. S. Current options for the topical treatment of acne vulgaris. **Pediatr Dermatology**, v. 14, n. 6, p. 480-8, 1997.

WILLIAMS, H. C.; DELLAVALLE, R. P.; GARNER, S. Acne vulgaris. **The Lancet**, v. 379, n. 9813, p. 361-72, 2012.

ZANINI, M. Gel de ácido tricloroacético- Uma nova técnica para um antigo ácido. **Medicina Cutânea Ibero Latino Americana**, v. 35, n. 1, p. 14-17, 2007.