

MAPEAMENTO TECNOLÓGICO DE TRATAMENTOS DA OBESIDADE USANDO COMPOSTOS NATURAIS DE FRUTAS

TECHNOLOGICAL MAPPING OF OBESITY TREATMENTS USING NATURAL COMPOUNDS OF FRUITS

Josileide Gonçalves Borges¹; Juliana Anielle Ribeiro de Sá²; Kaline Stela Pires Bezerra³; Larissa Araújo Rolin⁴; Jackson Roberto Guedes da Silva Almeida⁵.

¹Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia (PPGBIOTEC), Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, Bahia, Brasil

josileide.borges@univasf.edu.br

²Colegiado de Farmácia, Universidade Federal do Vale do São Francisco, Petrolina, Pernambuco, Brasil

july_anielle@hotmail.com

³Colegiado de Farmácia, Universidade Federal do Vale do São Francisco, Petrolina, Pernambuco, Brasil

kstelinha@hotmail.com

⁴Programa de Pós-Graduação em Recursos Naturais do Semiárido, Universidade Federal do Vale do São Francisco, Petrolina, Pernambuco, Brasil

larissa.rolim@univasf.edu.br

⁵Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia (PPGBIOTEC), Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, Bahia, Brasil

jackson.guedes@univasf.edu.br

Resumo

A obesidade tem se tornado um problema global de saúde pública devido ao fato de haver uma clara evidência entre obesidade e diversas patologias. Novos enfoques para o tratamento da obesidade envolvem a inibição da absorção de triglicerídeos através da inibição da lipase pancreática. Os produtos naturais merecem destaque como inibidores da enzima lipase, principalmente aqueles encontrados em frutas comestíveis. O objetivo deste trabalho foi avaliar tratamentos contra a obesidade, com ênfase no uso de extratos de resíduos de frutas e seus metabólitos secundários para inibição de enzimas relacionadas à absorção de nutrientes pelo corpo. Foi utilizado o Espacenet, pois este banco de dados engloba patentes nacionais e internacionais depositadas e concedidas em mais de 90 países, incluindo o Brasil. No Espacenet foram realizadas buscas em relação a tratamentos da obesidade com ênfase nos inibidores

enzimáticos utilizando resíduos de frutas. A pesquisa de patentes demonstrou que de 1996 a 2013 houve um aumento considerável no depósito de patentes envolvendo tratamentos antiobesidade. As áreas de maior relevância para proteção patentária foram aplicações para fins medicinais, terapêuticos e farmacêuticos, somando 91 patentes, sendo A61K a classificação internacional de patente mais recorrente. Os códigos CO7D e A23L também aparecem referindo-se a compostos químicos e constituintes de alimentos usados em tratamentos físicos. Sendo que estudos e pesquisas nesse tema têm tido muitos avanços e existe um grande potencial no Brasil para essas pesquisas devido à grande diversidade vegetal.

Palavras- Chave: tratamentos da obesidade; metabólitos secundários de frutas; polifenóis.

Abstract

Obesity has become a global public health problem due to the fact a clear evidence of the association between obesity and several pathologies. New approaches to the treatment of obesity involve the inhibition of uptake of triglycerides by inhibition of pancreatic lipase. Natural products worth mentioning as lipase inhibitors primarily those found in edible fruit. The aim of this study was to evaluate treatments against obesity, with emphasis on the use of waste from fruit extracts and their secondary metabolites for inhibition of enzymes related to the absorption of nutrients by the body. Espacenet was used, since this database encompasses national and international patents filed and granted in more than 90 countries, including Brazil. On Espacenet, searches were carried out in relation to obesity treatments with emphasis on enzyme inhibitors using fruit waste. The patent search demonstrated that of the 1996 there was a considerable increase in 2013 deposit patents involving anti-obesity treatments. The areas of greatest relevance to patent protection were applications for medicinal purposes, pharmaceutical and therapeutic adding 91 patents and patent international classification A61K more applicant. CO7D codes and A23L also appear referring to chemical compounds and organic constituents of foods used in physical treatments. These studies and research on this subject has had many advances and there is great potential in Brazil for these studies due to large vegetable diversity.

Keywords: Obesity treatments; fruit secondary metabolites; polyphenols.

1. Introdução

A obesidade é uma doença metabólica crônica causada por um desequilíbrio entre ingestão e gasto energético, e é caracterizada pela deposição excessiva de gordura no tecido adiposo e outros órgãos internos como fígado, coração, músculo esquelético e pâncreas. O sobrepeso e a obesidade são definidos como o anormal ou excessivo acúmulo de gordura, o qual representa um risco para a saúde. A absorção de ácidos graxos e triglicerídeos e as respostas biológicas dependem da atividade lipolítica de enzimas presentes no metabolismo dos ácidos graxos do tecido adiposo (ADENEYE et al., 2010).

Um considerável interesse tem sido despertado em todo o mundo no potencial de fitoquímicos para ajudar a combater a obesidade. Independente de ser estabelecida a relação entre adiposidade e inflamação, está havendo gradualmente um reconhecimento de que os tecidos

adiposos também produzem citocinas inflamatórias, sugerindo que a obesidade induz a um estado inflamatório, que pode levar à progressão da doença (WILLIAMS et al., 2013).

A obesidade tem sido tratada com o medicamento Xenical®, que tem como princípio ativo o Orlistat, um derivado hidrogenado de lipstatina de *Streptomyces toxitricini* e que tem sido considerado eficaz no tratamento da obesidade humana. No entanto, o consumo prolongado desse medicamento tem causado efeitos colaterais desagradáveis, tais como diarreia, náuseas, irritação gástrica, manchas na pele, flatulência, incontinência fecal e pele seca (CHANMEE et al., 2013). Esses efeitos têm motivado várias pesquisas objetivando encontrar um substituto eficiente e menos agressivo para tratar a obesidade e seus efeitos.

Os polifenóis constituem, dentre as classes de produtos naturais, os mais prováveis candidatos como agentes antiobesidade. Diversos estudos sugerem que esses compostos podem modular o ciclo de vida dos adipócitos. A evidência mais forte para este efeito vem de: derivados dos ácidos fenólicos (ácido clorogênico, por exemplo), flavonóis (quercetina) e flavonas (luteolina). Essas classes de polifenóis são amplamente distribuídas nas plantas e, portanto, são consumidos regularmente como parte da dieta humana (CHANGHYUN; UHEE, 2013; JADEJA et al., 2011; MEZADRI et al., 2008).

Nakai e colaboradores (2005) realizando estudos *in vitro* com chá oolong (*Camellia sinensis*), demonstraram a atividade inibitória de 54 polifenóis sobre a lipase pancreática, sendo que destes polifenóis, se destacaram por sua maior atividade inibitória, compostos como a epigallocatequina galato e a galocatequina galato. Em estudos recentes foi detectada relevante ação antioxidante em resíduos da vinicultura, carambola, maracujá, abacaxi, acerola, em casca de manga, entre outros. Vale ressaltar que algumas frutas podem conter um teor mais elevado de compostos antioxidantes nas sementes e cascas do que na polpa, e, em geral o perfil dos fitoquímicos é diferenciado nestas partes do vegetal (NASCIMENTO et al., 2010).

Novos enfoques para o tratamento da obesidade envolveram a inibição da absorção de triglicerídeos oriundos da dieta, principal fonte de calorias em excesso, através da inibição da lipase pancreática. Para encontrar efeitos menos agressivos do que os observados nas drogas sintéticas, os inibidores da lipase encontrado em várias espécies de plantas e frutas foram investigados (HAN, 2003; ADENEYE et al., 2010; OLIVEIRA; BASTOS, 2011).

Um número crescente de enzimas envolvidas no metabolismo lipídico está sendo identificado e caracterizado, bem como uma série de alvos potencialmente terapêuticos para tratamento da obesidade e outras desordens metabólicas (SHI; BURN, 2004). A lipase pancreática é a enzima chave para absorção de lipídeos. É conhecido que os lipídeos não são diretamente absorvidos no intestino, pois antes eles ficam sujeitos à ação da lipase pancreática (HILL, 1999). A

lipase pancreática é responsável pela hidrólise de 50-70% da gordura total da dieta (SHI; BURN, 2004; MUKHERJEE, 2003).

A inibição da lipase pancreática é um mecanismo de interesse para estudos e desenvolvimento de diversas drogas para o tratamento da obesidade. Fitoquímicos presentes em plantas medicinais tradicionais são uma excelente alternativa para o desenvolvimento de novos coadjuvantes terapêuticos para o tratamento da obesidade. Pesquisas têm explorando o potencial inibidor de compostos naturais na atividade das lipases digestivas (BIRARI et al., 2007).

Considerando o Brasil como grande detentor de diversidade vegetal, este trabalho teve como objetivo principal realizar uma prospecção tecnológica de tratamentos contra a obesidade, dando atenção especial aos extratos de resíduos de frutas e seus metabólitos secundários, entre eles, os compostos fenólicos usados na inibição de enzimas relacionadas ao mecanismo de absorção de nutrientes. Essa prerrogativa foi usada ao analisar os depósitos de pedidos de patentes entre os anos de 1973 e 2014.

2. Metodologia

O estudo prospectivo foi realizado com base nos pedidos de patentes depositados na base de patentes europeia Espacenet, por meio do seu sistema de buscas online, contando com patentes nacionais do Instituto Nacional de Propriedade Industrial do Brasil (INPI) e internacionais (European Patent Office (EPO), na World Intellectual Property Organization (WIPO), no United States Patent and Trademark Office (USPTO) englobando cerca de 90 países, evitando assim duplicidade de resultados. A prospecção foi realizada em outubro de 2014, utilizando um conjunto de palavras-chave e descritores relacionados a tratamentos da obesidade e uso de metabólitos secundários de frutas.

Os dados foram tratados utilizando os programas CSV Editor 2.2.3 e Microsoft Excel, onde foi possível a produção dos gráficos. A prospecção foi realizada através da pesquisa, coleta e tratamento dos dados nos documentos de patente entre os anos de 1973 e 2014.

3. Resultados e Discussão

A Tabela 1 mostra os descritores utilizados e o número de patentes referentes à pesquisa realizada com cada um deles no banco de dados de patentes Espacenet. Foram utilizadas apenas palavras-chave, os códigos de classificação internacional e europeu não foram utilizados, uma vez que o objetivo do trabalho foi justamente vislumbrar os diversos enfoques no tratamento da obesidade com recursos naturais.

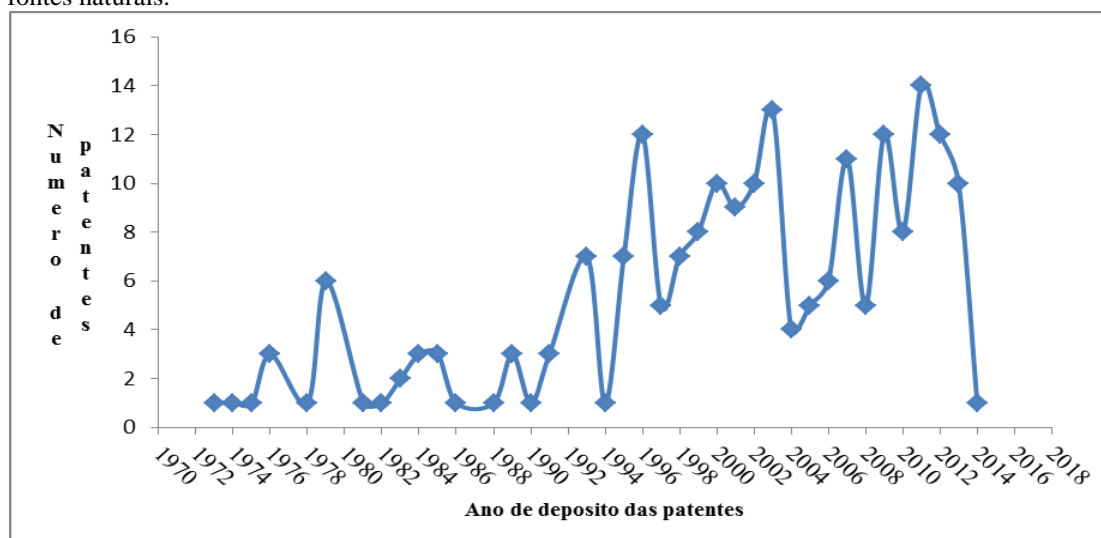
Tabela 1: Descritores e números de patentes na base de dados Espacenet.

Descritores	Número de patentes
Treating obesity	26.770
Anti-obesity agents	238
Lipase inhibitor	579
Fruit extract	7.671
Fruit waste	1.382
Fruit extract * obesity	63
Polyphenols	2.858
Polyphenols and obesity	15

Fonte: Aatoria própria (2014).

A pesquisa das patentes, realizada primeiramente através de descritores resultou em um conjunto de dados composto por 39.576 registros referente ao assunto de interesse. Entretanto, é importante destacar que o número encontrado não representa o total de invenções protegidas nesta área, visto que uma mesma patente pode ser depositada em diferentes países para garantir a ampla proteção da tecnologia empregada. Para o tratamento de dados foram utilizadas as palavras-chave agentes antiobesidade, extratos de frutas e obesidade, polifenóis e obesidade, resultando em 316 documentos entre os anos de 1973 a 2014, conforme evolução anual de depósitos de patentes demonstrada na figura 1.

Figura 1: Perspectiva histórica da publicação de patentes referentes à utilização de agentes antiobesidade de fontes naturais.



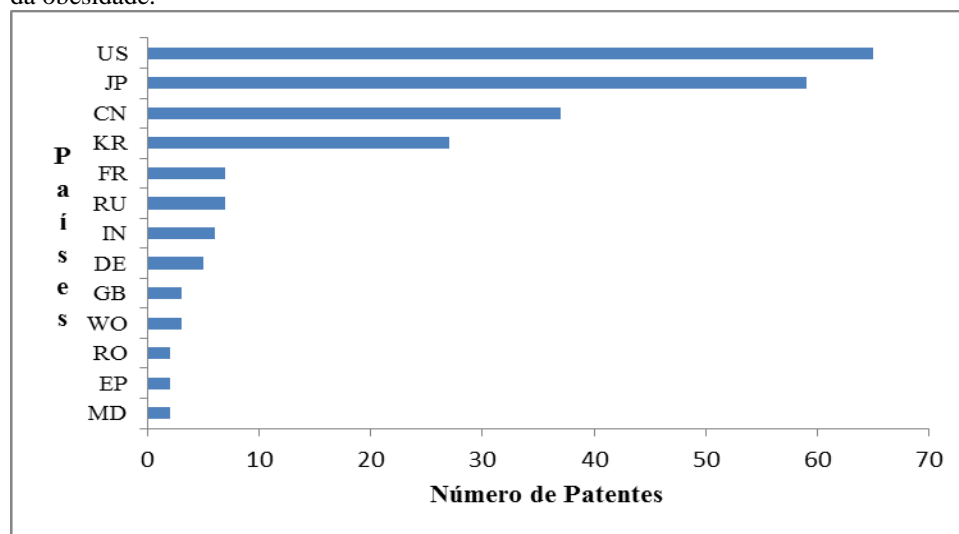
Fonte: Aatoria própria (2014).

Entre os anos de 1973 a 1990 o número de patentes depositadas sobre esse tema era irrelevante, e entre 1996 a 2013 foram depositadas 161 patentes no total, sendo o ano de 2011 o ano de maior destaque, com 14 patentes depositadas. No ano de 2014 foi identificado apenas um documento. Isso se deve ao período de sigilo, que é de 18 meses após o depósito para que os documentos sejam publicados. Esse aumento progressivo pode ser atribuído ao aumento no número de casos de obesidade e seus fatores de risco como doença cardiovascular, diabete mellitus tipo 2,

dislipidemia e doença da vesícula biliar e aos efeitos colaterais associados ao tratamento convencional com Xenical[®]. Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2007) cerca de 38% da população, algo estimado em mais de 60 milhões de brasileiros, têm colesterol elevado. Esse é um dos principais fatores de risco para a morte súbita por infarto, e é apontado como principal responsável por milhares de óbitos na faixa etária de 15 a 44 anos, atingindo pessoas jovens e produtivas. O Brasil ocupa o 6º lugar no ranking mundial de países com problemas de obesidade. Os gastos diretos com esta doença, o que inclui internações, consultas e medicamentos, chega a 1,1 bilhão de reais por ano, que equivale a 12% do total de gastos anuais do Sistema Único de Saúde (SUS) com internações (GIGANTE et al., 2009).

Sobre os países produtores da tecnologia protegida por patente envolvendo o uso de fenólicos para tratamento de obesidade, destacam-se os Estados Unidos (65 patentes), Japão (59 patentes), China (37 patentes) e República da Coreia (27 patentes). Países como Suécia, Suíça, Irlanda, Holanda, Itália, Malásia, México e Grécia possuem apenas uma patente cada um e não foram retratados no gráfico da figura 2.

Figura 2: Países detentores de patentes envolvidas na utilização de compostos naturais de frutas no tratamento da obesidade.

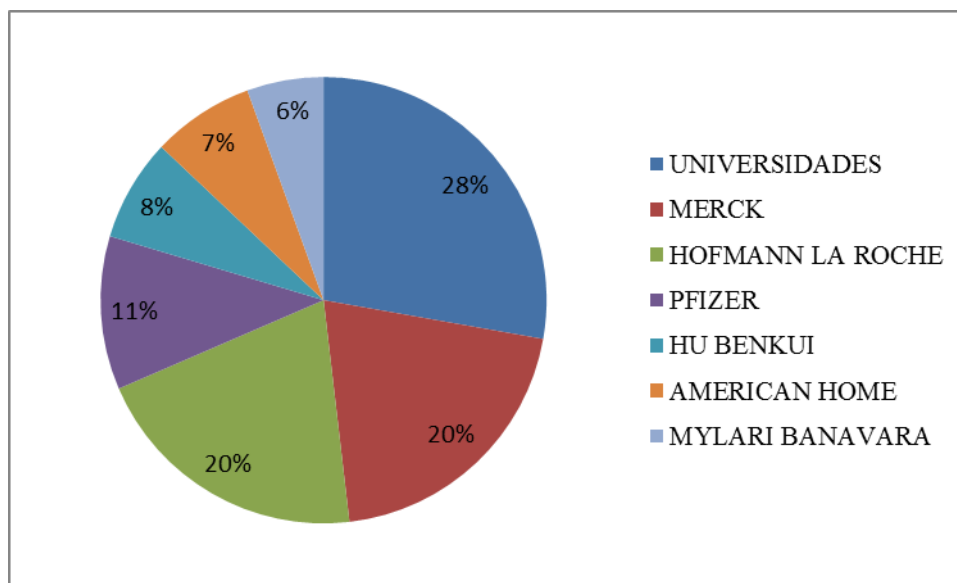


*US (Estados Unidos), JP (Japão), CN (China), KR (Coreia do Sul), FR (França), RU (Rússia), IN (Índia), DE (Alemanha), GB (Grã-Bretanha), WO (Japão), RO (Romênia), EP (Organização Europeia de Patentes), MD (Moldova). Fonte: Autoria própria (2014).

O Brasil não aparece nessa lista, embora existam vários artigos científicos publicados nessas áreas, o que se pode indicar o uso de tecnologias já patenteadas ou uma falta de costume em proteger as tecnologias desenvolvidas no país. Acerca dos aplicantes das tecnologias desenvolvidas, foram observados empenhos individuais de empresas e centros de pesquisas em buscar um tratamento alternativo para o problema da obesidade e suas consequências, sendo que as universidades e centros de pesquisa possuem o maior número de patentes, 15 patentes no total, o

que corresponde a 28% das patentes depositadas, seguido pelas empresas e depositantes individuais conforme Figura 3.

Figura 3: Principais aplicantes das tecnologias protegidas para tratamento de obesidade.



Fonte: Autoria própria (2014).

As empresas Merck e Hoffmam La Roche tiveram 11 patentes depositadas cada uma (20%), seguida pela Pfizer com seis patentes depositadas (11%), Hu Benkui com quatro patentes, American Home e Mylari Banavara com três patentes cada uma. Esses empenhos refletem que as tecnologias pesquisadas são fonte de interesse econômico e tem alto potencial de mercado.

Ao se analisar os inventores, pode-se notar que o Cheng Peter lidera os depósitos com nove patentes. Três inventores apresentaram quatro patentes cada um, sendo eles Dow Robert, Hu Benkui e Adams Alan. Os códigos da classificação internacional que mais aparecem nas patentes pesquisadas são A61K, CO7D e A23L1. A classificação A61K é referente a fins medicinais, terapêuticos e farmacêuticos; o código CO7D é referente a compostos químicos orgânicos e o código A23L1 refere-se a alimentos, constituintes e tratamentos físicos com esses compostos.

4. Conclusão

O estudo mostrou o grande potencial de pesquisas que envolvam tratamentos antiobesidade, sendo um grande destaque para as pesquisas envolvendo compostos naturais extraídos de plantas e frutas. A proteção patentária envolvendo estes estudos concentra-se em sua maioria na área médica, embora as áreas de compostos químicos orgânicos, alimentos e seus constituintes sejam contemplados. Nota-se que as pesquisas aparecem na área de alimentos devido à ação funcional e nutracêutica dos compostos isolados, como os compostos fenólicos.

Os Estados Unidos aparecem como o país de maior interesse na proteção da tecnologia pesquisada, possuindo também o maior número de patentes depositadas relacionadas à produção de compostos antiobesidade, demonstrando o alto grau de desenvolvimento nas pesquisas nessa área. Observa-se ainda a necessidade no Brasil de proteger as metodologias e compostos obtidos, uma vez que não foi constatado nenhum depósito de patentes, embora muitos artigos com essa temática sejam publicados por pesquisadores brasileiros. Nota-se ainda que os centros de pesquisas e universidades liderem os aplicantes de patentes, o que indica o grande interesse acadêmico nesse tema. Espera-se que esse trabalho se torne um incentivo para os pesquisadores brasileiros, para desenvolver pesquisas sobre o tema e proteger pelo depósito de patentes suas descobertas.

Agradecimentos

Ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia (PPGBiotec) com ênfase em Recursos Naturais da Região Nordeste da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS).

Referências

ADENEYE, A. A. Anti-obesity and antihyperlipidaemic effect of *Hunteria umbellata* seed extract in experimental hyperlipidaemia. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 130, p. 307-314, 2010.

BIRARI, R.B.; BHUTANI, K.K. Pancreatic lipase inhibitors from natural sources: unexplored potential. **Drug Discovery Today**, v. 20, n. 12, p. 879-889, 2007.

CHANMEE, W et al. Lipase inhibitor from fruits of *Solanum stramonifolium* Jacq. **Food and Nutrition Sciences**, v. 4, p. 554-558, 2013.

CHANGHYUN, R.; UHEE, J. Screening of crude plant extracts with anti-obesity activity. **International Journal of Molecular Sciences**, v.13, n. 2, p. 1710-1719, 2013.

GIGANTE, D. P.; MOURA, E. C.; SARDINHA, L. M. V. Prevalência de excesso de peso e obesidade e fatores associados, Brasil, 2006. **Revista Saúde Pública**, v.43, n.2, p.83-89, 2009.

HILL, J.O. Orlistat, a lipase inhibition, for weight maintenance after conventional dieting: A 1-y study. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.69, p. 1108-1116, 1999.

HAN, L.K.; SUMIYOSHI, M.; ZHANG, J.; LIU, M.X.; ZHANG, X.F.; ZHENG, Y.N.; OKUDA, H.; KIMURA, Y. Anti-obesity action of *Salix matsudana* leaves (Part 1). Anti-obesity action by polyphenols of *Salix matsudana* in high fat-diet treated rodent animals. **Phytotherapy Research** v.17, p.1188-1194, 2003.

JADEJA, R. N.; THOUNAOJAM, M.C.; RAMANI, U.V.; DEVKAR, R.V.; RAMACHANDRAN, A.V. Anti-obesity potential of *Clerodendron glandulosum* Coleb leaf aqueous extract. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 135, p.338-343, 2011.

MEZADRI, T.; VILLAÑO, D.; FERNÁNDEZ-PACHÓN, M. S.; GARCÍA-PARRILLA, M. C.; TRONCOSO, A. M. Antioxidant compounds and antioxidant activity in acerola (*Malpighia*

emarginata DC.) fruits and derivatives. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 21, p. 282-290, 2008.

MUKHERJEE, M. Human digestive and metabolic lipases - a brief review. **Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic**, v. 22, p. 369-376, 2003.

NASCIMENTO, J. R.; ARAÚJO, R. C.; MELO, A. E. Atividade antioxidante de extratos de resíduo agroindustrial de goiaba (*Psidium guajava* L.). **Alimentos e Nutrição**, v. 21, n. 2, p. 209-216, 2010.

NAKAI, M.; FUKUI, Y.; ASAMI, S., TOYODA-ONO, Y.; IWASHITA, T.; SHIBATA, H.; MITSUNAGA, T.; HASHIMOTO, F.; KISO, Y. Inhibitory effects of Oolong tea polyphenols on lipase *in vitro*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 53, n. 11, p. 4593-4598, 2005.

OLIVEIRA, D. M.; BASTOS, D. H. M. Biodisponibilidade de ácidos fenólicos. **Química Nova**, v. 34, n. 6, p.1051-1056, 2011.

SHI, Y.; BURN, P. Lipid metabolic enzymes: emerging drug targets for the treatment of obesity. **Nature Reviews**, v. 3, n. 8, p. 695-710, 2004.

SOCIEDADES BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia** – v. 88, Suplemento I, 2007. Disponível em: <http://www.cardiol.br>.

WILLIAMS, D. J.; EDWARDS, E et al. Vegetables containing phytochemicals with potential anti-obesity properties: A review. **Food Research International**, v. 52 p. 323-333, 2013.

Recebido: 04/02/2015

Aprovado: 11/12/2016