



**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE ALAGOAS**

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

**KARLLYSON INGRID MARTINS MELO
WILLIAMS ANTONIO DA SILVA**

**APLICAÇÃO DOS PROBIÓTICOS EM DOENÇAS DO TRATO RESPIRATÓRIO
SUPERIOR: UMA PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA**

**ARAPIRACA
2022**

Karllyson Ingrid Martins Melo
Williams Antonio da Silva

Aplicação dos probióticos em doenças do trato respiratório superior: uma
prospecção tecnológica

Trabalho de Conclusão de Curso 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.^a Dr.^a Aline Cavalcanti de
Queiroz

Arapiraca
2022



Universidade Federal de Alagoas – UFAL
Campus Arapiraca
Biblioteca Campus Arapiraca - BCA

M528a Melo, Karlyson Ingrid Martins
Aplicação dos probióticos em doenças do trato respiratório superior: uma
prospecção tecnológica / Karlyson Ingrid Martins Melo, Williams Antonio da Silva. –
Arapiraca, 2022.
49 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Alysson Wagner Fernandes Duarte.
Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Aline Cavalcanti de Queiroz.
Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina) - Universidade
Federal de Alagoas, Campus Arapiraca, Arapiraca, 2022.
Disponível em: Universidade Digital (UD) – UFAL (Campus Arapiraca).
Referências: f. 45-49.

1. Trato respiratório superior - Doenças. 2. Probióticos. 3. Prospecção
tecnológica. 4. Patentes. I. Silva, Williams Antonio da. II. Duarte, Alysson Wagner
Fernandes. III. Queiroz, Aline Cavalcanti de. IV. Título.

CDU 61

Karllyson Ingrid Martins Melo

Williams Antonio da Silva

Aplicação dos probióticos em doenças do trato respiratório superior: uma
prospecção tecnológica

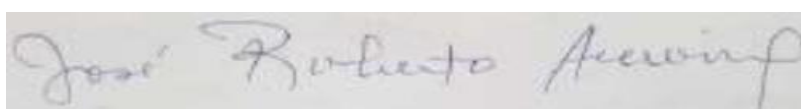
Trabalho de Conclusão de Curso (TCC),
submetido ao corpo docente do curso de
Medicina Bacharelado, da Universidade
Federal de Alagoas – UFAL, *campus*
Arapiraca.

Data de aprovação: 14/02/2022.

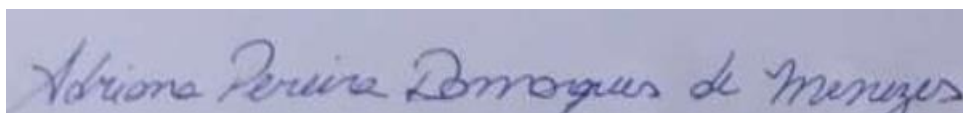
Banca Examinadora



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



Prof. Esp. José Roberto Amorim
Universidade Federal de Alagoas – UFAL
Campus Arapiraca
(Examinador)



Dr.^a Adriana Pereira Domarques de Menezes
(Examinadora)

Dedicamos esta obra primeiramente a Deus, as nossas famílias, aos nossos orientadores e a todos aqueles que contribuíram para nossa formação.

AGRADECIMENTOS

A Deus toda a honra e toda a glória. Sem a sua infinita misericórdia, com certeza não seríamos capazes de concluir nossos objetivos, visto que somos totalmente dependentes de sua graça e provisão.

À minha esposa, todo meu amor, respeito e admiração. Sua ternura, comprometimento, carinho e apoio me incentivaram a levantar todos os dias para trabalhar na realização e na construção desse projeto. “O que acha uma esposa acha o bem e alcançou a benevolência do Senhor”. *Provérbios 18:22*

Aos meus pais, que me ensinaram a andar nos caminhos do Senhor, formando o homem o que sou. Com certeza não mediram esforços para investir no meu crescimento intelectual e profissional. Toda vossa dedicação gerou frutos vistosos em minha vida. Sem vocês nada faria sentido. Sempre guardarei no meu coração: “honra a teu pai e a tua mãe, como o Senhor, teu Deus, te ordenou, para que se prolonguem os teus dias e para que te vá bem na terra que o Senhor, teu Deus, te dá”. *Deuteronômio 5:16*

Aos meus irmãos, muito obrigado pelo apoio, torcida e incentivos. Vocês sempre me estimularam a ser um ser humano melhor.

Ao meu companheiro de trabalho e amigo Williams, que com muito esforço e parceria realizou este projeto com muita dedicação, não medindo esforços para a realização deste trabalho. Estou certo de que nossa parceria foi muito satisfatória. Com certeza formamos uma excelente dupla.

Aos nossos orientadores, Prof. Dr. Alysson Wagner Fernandes Duarte e Profa. Dra. Aline Cavalcanti de Queiroz, que nos deram todo o apoio científico nesse projeto. A experiência e o conhecimento adquiridos a partir desse trabalho possibilitaram a aquisição de habilidades que julgo serem de extrema importância para nossas vidas profissionais. Estou certo de que realizamos uma excelente escolha.

Ao nosso amigo Igor, que agiu com solidariedade e altruísmo no desenvolvimento desse trabalho. Sua experiência e apoio nos ajudaram a trilhar mais facilmente os caminhos desse projeto.

Aos nossos amigos e colegas que nos incentivaram na realização desse trabalho.

Karllyson Ingrid Martins Melo

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, que sempre conduziu os meus passos durante essa jornada de estudos e me proporcionou a realização de mais um sonho em minha vida. Por sempre me dar forças, coragem e iluminar meus caminhos. “A tua palavra é lâmpada que ilumina os meus passos e luz que clareia o meu caminho”. *Salmos 119:105*

À minha família por sempre acreditar em mim. Em especial minha mãe e minhas irmãs, incentivadoras constantes de meu aprimoramento acadêmico, pessoal e profissional. Sempre estando presentes em todos os momentos dessa caminhada.

À minha dupla e amigo Karllyson por todo empenho, criatividade e compreensão durante essa jornada.

Ao Prof. Dr. Alysson Wagner Fernandes Duarte e à Profa. Dra. Aline Cavalcanti de Queiroz, sábios orientadores, sempre disponíveis em contribuir para a realização desse trabalho. “A sabedoria é a coisa principal; adquira, pois, a sabedoria; sim, com tudo o que possuis, adquira o conhecimento”. *Provérbios 4:7*

Aos demais professores que tive a oportunidade de ser aluno durante o curso, certo da real contribuição destes para o meu desenvolvimento acadêmico.

Aos colegas e amigos, que compartilharam dos momentos de estudos, alegrias e dificuldades no decorrer do curso. Em especial ao acadêmico Igor, pela disponibilidade nesse grande desafio.

Enfim, a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

Williams Antonio da Silva

*“Porque todo o que é nascido de Deus
vence o mundo; e esta é a vitória que
vence o mundo, a nossa fé.”*

1 João 5:4

RESUMO

A aplicação de probióticos no contexto da saúde é fundamentada em resultados bem estabelecidos no cenário mundial, tanto na prevenção quanto no tratamento de doenças, principalmente as relacionadas ao trato gastrointestinal. Mais recentemente, essa alternativa terapêutica tem sido expandida para outras aplicações clínicas, incluindo alguns distúrbios relacionados ao trato respiratório superior, evidenciado por diferentes abordagens em estudos científicos, assim como no desenvolvimento de novas tecnologias. O presente estudo objetivou realizar uma prospecção tecnológica e analisar os documentos de patentes alusivos à utilização dos probióticos em doenças do trato respiratório superior. Desta forma, a prospecção tecnológica foi realizada em cinco plataformas de depósito de documentos patentários: Instituto Nacional de Propriedade Industrial do Brasil (INPI), The LENS, European Patent Office (EPO), World Intellectual Property Organization (WIPO) e Patente Inspiration (PI). Logo, as patentes encontradas nas referidas plataformas foram analisadas quantitativamente e qualitativamente. Frente a isso, identificou-se 339 patentes, das quais apenas 30 foram selecionadas. Ficou evidenciado que o número de registros por ano apresentou característica de crescimento no contexto mundial, sendo a China o país com mais origens de invenções, além de ser o maior detentor de depósitos de patentes relacionadas ao tema. Predominaram os depósitos com origem na iniciativa privada, sendo que a rinite alérgica, seguido da amigdalite e da faringite, representaram os distúrbios mais relacionados ao tratamento com probióticos. Observou-se também a prevalência dos probióticos dos gêneros *Lactobacillus* (54,95%) e *Bifidobacterium* (24,18%), com destaque às espécies *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, *B. bifidum* e *B. longum*. Dentre os principais efeitos observados com o uso dos probióticos, a modulação imunológica dos sintomas clínicos foi a aplicação mais reportada na terapêutica das doenças do trato respiratório superior. Portanto, a aplicação de probióticos nesses distúrbios é uma alternativa promissora frente aos tratamentos convencionais, apresentando-se em expansão no mercado tecnológico com garantia de eficácia terapêutica e segurança biológica.

Palavras chaves: doenças do trato respiratório superior; probióticos; prospecção tecnológica; patentes.

ABSTRACT

The application of probiotics in the context of health care is based on well-established results in the world scenario, both in the prevention and treatment of diseases, especially those related to the gastrointestinal tract. More recently, this therapeutic alternative has been expanded to other clinical applications, including some disorders related to the upper respiratory tract, evidenced by different approaches in scientific studies, as well as in the development of new technologies. The present study aimed to perform a technology prospection and analyze the patent documents alluding to the use of probiotics in upper respiratory tract diseases. Thus, technological prospection was performed in five platforms for the filing of patent documents: National Institute of Industrial Property of Brazil (INPI), The LENS, European Patent Office (EPO), World Intellectual Property Organization (WIPO) and Patent Inspiration (PI). Therefore, the patents found on these platforms were analyzed quantitatively and qualitatively. As a result, 339 patents were identified, of which only 30 were selected. It became evident that the number of registrations per year showed a characteristic growth in the world context, with China being the country with more origins of inventions, besides being the largest holder of patent deposits related to the theme. There was a predominance of private filings, and allergic rhinitis, followed by tonsillitis and pharyngitis, represented the disorders most related to treatment with probiotics. We also observed the prevalence of probiotics of the genera *Lactobacillus* (54,95%) and *Bifidobacterium* (24,18%), especially the species *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, *B. bifidum* and *B. longum*. Among the main effects observed with the use of probiotics, the immune modulation of clinical symptoms was the most reported application in the therapy of upper respiratory tract diseases. Therefore, the application of probiotics in these disorders is a promising alternative to conventional treatments, presenting itself in expansion in the technological market with guaranteed therapeutic efficacy and biological safety.

Keywords: upper respiratory tract diseases; probiotics; technological prospection; patents.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de pesquisa e seleção dos documentos de patentes.....	18
Figura 2 - Patentes depositadas por ano de aplicação.	22
Figura 3 - Patentes distribuídas por local de depósito.....	23
Figura 4 - Número de patentes depositadas por país de origem.....	24
Figura 5 - Distribuição das patentes segundo a Classificação Internacional de Patentes (IPC).	25
Figura 6 - Quantidade de patentes por depositantes.	26
Figura 7 - Total (n) de microrganismos probióticos por doenças do trato respiratório superior.	27
Figura 8 - Principais microrganismos probióticos utilizados no tratamento das doenças do trato respiratório superior. A) Gênero. B) Espécie.....	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Palavras-chave e combinações utilizadas nas buscas de documentos de patentes referente a probióticos de utilização em doenças do trato respiratório superior.	17
Tabela 2 - Patentes relativas ao uso de probióticos em doenças do trato respiratório superior.	20
Tabela 3 - Relação dos principais microrganismos probióticos por doenças do trato respiratório superior.	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

a.C.	Antes de Cristo
EPO	<i>European Patent Office</i>
FAO	<i>Food and Agriculture Organization of the United Nations</i>
IFN- γ	Interferon-gama
IgE	Imunoglobulina E
INPI	Instituto Nacional de Propriedade Industrial do Brasil
IPC	Classificação Internacional de Patentes
LAB	<i>Lactic acid bacteria</i>
NK	<i>Natural Killer</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PI	<i>Patent Inspiration</i>
RA	Rinite Alérgica
RSC	Rinossinusite Crônica
RSCcPN	Rinossinusite Crônica com Pólipo Nasal
RSCsPN	Rinossinusite Crônica sem Pólipo Nasal
Th2 T	<i>T helper 2</i>
UFAL	Universidade Federal de Alagoas
WIPO	<i>World Intellectual Property Organization</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	METODOLOGIA.....	16
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	22
3.1	Análise Descritiva das Patentes	22
3.1.1	Distribuição temporal dos depósitos patentários.....	22
3.1.2	Distribuição geográfica dos documentos patentários	22
3.1.3	Patentes segundo a Classificação Internacional de Patentes (IPC).....	24
3.1.4	Distribuição segundo os depositantes.....	25
3.1.5	Distribuição dos microrganismos probióticos utilizados para tratamento das doenças do trato respiratório superior	26
3.2	Avaliação das patentes	30
3.2.1	Uso de probióticos na rinite alérgica	30
3.2.2	Aplicação de probióticos na faringite	34
3.2.3	Aplicação de probióticos na amigdalite	37
3.2.4	Aplicação de probióticos na sinusite	40
3.2.5	Uso de probióticos na rinosinusite crônica.....	41
3.2.6	Aplicação de probióticos na laringite.....	42
3.2.7	Uso de probióticos na epiglote, adenoidite e laringotraqueobronquite aguda	43
4	CONCLUSÃO	44
	REFERÊNCIAS.....	45

1 INTRODUÇÃO

A palavra probiótico é derivada do latim e do grego, significando de forma literal “para a vida”. Ela foi expressa pela primeira vez pelo cientista alemão Werner Kollath, em 1953, para denominar “substâncias ativas que são essenciais para um desenvolvimento saudável da vida” (GASBARRINI; BONVICINI; GRAMENZI, 2016). No entanto, o conceito de probióticos foi definido de forma universal através da Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO, *Food and Agriculture Organization of the United Nations*) e da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2001, como “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício à saúde do hospedeiro” (HILL *et al.*, 2014). Apesar disso, a referida definição ainda causa confusão, pois há evidências na literatura e em conferências globais que algumas pessoas ainda buscam refinar essa definição ou não compreendem o que são os probióticos (REID, 2016).

Acredita-se, por meio de diversas fontes médicas e populares, que o uso dos probióticos seja bem antigo, por volta de 2.000 a.C. no momento em que fora descoberta a forma de conservar por mais tempo o leite. Entretanto, com o uso de tecnologias em arqueologia molecular foi possível rastrear até 10.000 anos atrás a utilização de produtos fermentados, sendo estes geralmente descobertos de forma espontânea (OZEN; DINLEYICI, 2015). Já a era moderna dos probióticos teve início com o cientista russo Elie Metchnikoff, em 1900, na tentativa de descobrir os prováveis efeitos no organismo humano causados pelos micróbios responsáveis pelo processo de fermentação. Ele chegou a afirmar que “a dependência dos micróbios intestinais dos alimentos torna possível a adoção de medidas para modificar a microbiota do nosso corpo e substituir os micróbios nocivos por micróbios úteis” (GASBARRINI; BONVICINI; GRAMENZI, 2016).

Neste contexto, fica claro o caráter terapêutico relevante dos probióticos. Com o passar do tempo, foi descoberto que a microbiota intestinal apresenta grande influência sobre diversos processos biológicos consideráveis para a saúde e longevidade humana, e que os probióticos são muito importantes para a constância da composição ideal da referida microbiota. Sendo esta, a principal vantagem dos probióticos, pois garantem um equilíbrio entre os patógenos e as bactérias benéficas (MARKOWIAK; ŚLIZEWSKA, 2017; TRUSH *et al.*, 2020). Os mecanismos envolvidos nas benesses dos probióticos ainda não são bem claros, todavia são considerados

alguns resultados antagônicos sobre os patógenos, como a secreção de substâncias antimicrobianas, aderência competitiva, fortalecimento da barreira epitelial intestinal e modulação do sistema imunológico (EL DIB *et al.*, 2021). Para isso, são utilizadas várias subespécies de microrganismos probióticos pertencentes tanto ao gênero *Bifidobacterium* quanto ao gênero *Lactobacillus*. Pode-se observar que ambos os gêneros estão presentes na microbiota intestinal, e que grande parte das dessas subespécies já foram propostas de forma terapêutica como suporte para diversos quadros clínicos e enfermidades (SANTACROCE; CHARITOS; BOTTALICO, 2019).

Os probióticos têm demonstrado grandes resultados de acordo com ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises no tocante à prevenção e tratamento de certas doenças (TRUSH *et al.*, 2020). Vale ressaltar que esses resultados não se restringem apenas a atuação das cepas de probióticos no sistema gastrointestinal, uma vez que tem sido demonstrado o efeito desses organismos em diferentes sistemas fisiológicos humanos. Existem diversas doenças em que esses microrganismos desempenham papéis de acordo com seu modo de ação, como por exemplo: câncer, intolerância à lactose, diabetes tipo 2, infecções do trato urinário, hipertensão (YADAV; MANDEEP; SHUKLA, 2020), depressão e ansiedade (EL DIB *et al.*, 2021), sobrepeso e obesidade (ÁLVAREZ-ARRAÑO; MARTÍN-PELÁEZ, 2021), doença hepática gordurosa não alcoólica (JIN *et al.*, 2021), bem com infecções do trato respiratório (HAO; DONG; WU, 2015). Este último potencial de aplicação dos probióticos vêm sendo bem explorado em diversos tipos de estudos científicos, principalmente no que diz respeito aos efeitos de produtos lácteos fermentados de forma específica em infecções respiratórias, abordando tanto o trato respiratório superior quanto o trato inferior (RASHIDI *et al.*, 2021).

Embora o uso dos probióticos ainda causem muitas dúvidas no que concerne a sua eficácia, efeitos adversos e sua aplicabilidade terapêutica de forma unânime na prática clínica, uma revisão sistemática realizada recentemente mostrou que a utilização deles apresenta um bom impacto no que diz respeito à diminuição da incidência de infecções das vias aéreas superiores, bem como na redução da gravidade dos sintomas (EMRE *et al.*, 2020). Outros estudos relataram o potencial tratamento utilizando probióticos em rinite alérgica (STEINER; LORENTZ, 2021), rinossinusite crônica, amigdalite (CERVIN, 2018), faringite (DI PIERRO, 2019), entre outras doenças respiratórias do trato superior. Diante disso, é trazida à baila a necessidade de buscar mais informações do ponto de vista tecnológico a nível de

desenvolvimento dessas utilizações. Portanto, o presente estudo objetiva realizar uma prospecção tecnológica e analisar os documentos de patentes alusivos à utilização dos probióticos em doenças do trato respiratório superior.

2 METODOLOGIA

O presente estudo se trata de uma revisão patentária de característica prospectiva, que visa à percepção do cenário tecnológico mundial em relação ao uso de probióticos em doenças do trato respiratório superior. A busca das patentes foi realizada em 5 plataformas de patentes de cunho nacional e internacional. No que concerne às buscas nas bases de dados, utilizou-se uma base nacional e quatro bases internacionais: Instituto Nacional de Propriedade Industrial do Brasil (INPI, www.gov.br/inpi/pt-br), e as demais bases internacionais foram: *The LENS* (www.lens.org), *European Patent Office* (EPO, www.epo.org), *World Intellectual Property Organization* (WIPO, www.wipo.int) e *Patente Inspiration* (PI, www.patentinspiration.com).

Os dados foram coletados em buscas realizadas no período de 20 de novembro de 2021 a 27 de dezembro de 2021, e o período considerado na busca abarcou documentos de patentes depositados entre 10 de novembro de 1977 a 10 de setembro de 2021. A referida prospecção utilizou-se de palavras-chave relacionadas ao tema proposto além dos operadores lógicos “AND” e “OR” (**Tabela 1**). A busca de patentes foi realizada considerando a incidência das palavras-chave limitada ao título e ao resumo, objetivando resultados com mais enfoque no propósito do trabalho. Salienta-se que foram consideradas as individualidades de cada base de patentes em questão, como idiomas e limitações no que diz respeito aos meios disponíveis para busca de uma forma geral.

Tabela 1 - Palavras-chave e combinações utilizadas nas buscas de documentos de patentes referente a probióticos de utilização em doenças do trato respiratório superior.

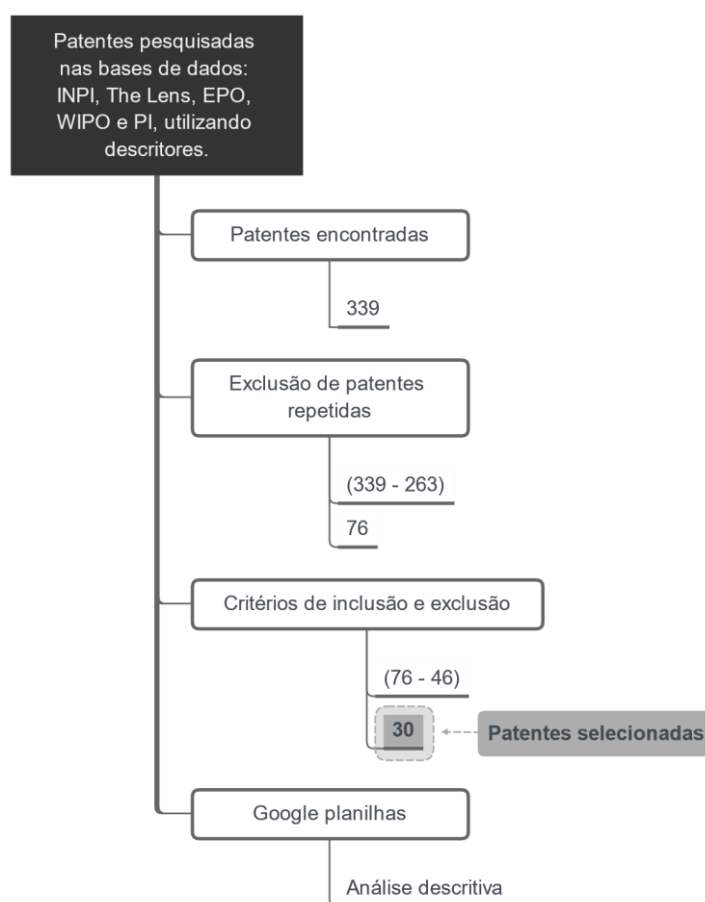
Doenças do Trato Respiratório Superior	Combinações de Palavras-chave
Rinite Alérgica	(Probiotic agent OR Probiotic OR Probiotics OR <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG OR <i>Lactobacillus rhamnosus</i> OR <i>L. rhamnosus</i> OR <i>Streptococcus thermophilus</i> OR <i>S. thermophilus</i> OR <i>Lactobacillus acidophilus</i> 145 OR <i>L. acidophilus</i> OR <i>Lactobacillus acidophilus</i> OR <i>Bifidobacterium</i> sp. OR <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> OR <i>Bifidobacterium animalis</i> OR <i>B. animalis</i> OR <i>Bifidobacterium</i> OR <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> OR <i>Lactobacillus delbrueckii</i> OR <i>L. delbrueckii</i> OR <i>Lactobacillus paracasei</i> subsp. <i>paracasei</i> OR <i>Lactobacillus paracasei</i> OR <i>L. paracasei</i> OR <i>Streptococcus thermophilus</i> OR <i>S. thermophilus</i> OR <i>Lactobacillus plantarum</i> OR <i>L. plantarum</i> OR <i>Lactobacillus gasseri</i> OR <i>L. gasseri</i> OR <i>Bifidobacterium longum</i> OR <i>B. longum</i> OR <i>Corynebacterium</i> Co304 OR <i>Corynebacterium</i> OR <i>Streptococcus sanguinis</i> OR <i>S. sanguinis</i> OR
Sinusite	AND <i>Streptococcus mitis</i> OR <i>S. mitis</i> OR <i>Lactobacillus casei</i> OR <i>L. casei</i> OR <i>Lactobacillus casei</i> AMBR2 OR <i>Lactobacillus helveticus</i> OR <i>L. helveticus</i> OR <i>Lactococcus lactis</i> OR <i>L. lactis</i> OR <i>Streptococcus oralis</i> OR <i>S. oralis</i> OR <i>Streptococcus salivarius</i> OR <i>S. salivarius</i> OR <i>Lactobacillus johnsonii</i> OR <i>L. johnsonii</i> OR <i>Lactobacillus reuteri</i> OR <i>L. reuteri</i> OR <i>Propionibacterium freudenreichii</i> ssp. <i>shermanii</i> OR <i>Propionibacterium freudenreichii</i> OR <i>P. freudenreichii</i> OR <i>Lactobacillus fermentum</i> OR <i>L. fermentum</i> OR <i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i> OR <i>C. pseudodiphtheriticum</i> OR <i>Dolosigranulum pigrum</i> OR <i>D. pigrum</i> OR <i>Dolosigranulum</i> OR <i>Lactococcus lactis</i> OR <i>L. lactis</i> OR <i>Lactococcus</i> OR <i>Lactococcus lactis</i> W136 OR <i>Bacillus clausii</i> OR <i>B. clausii</i> OR <i>Bacillus</i> OR <i>Mycobacterium manresensis</i> OR <i>M. manresensis</i> OR <i>Mycobacterium</i> OR <i>Lactobacillus pentosus</i> OR <i>L. pentosus</i>)
Rinossinusite Crônica	
Faringite	
Epiglote	
Amigdalite	
Adenoidite	
Laringite	
Laringotraqueobronquite Aguda	

Fonte: Os autores (2021).

Os documentos de patentes foram selecionados de forma quantitativa, através de combinações das palavras-chaves realizadas durante as buscas. Por conseguinte, os documentos foram relacionados e alocados no aplicativo Google Planilhas, em que

inicialmente foram excluídas as patentes repetidas dentro de cada base pesquisada, e, posteriormente, entre as bases diferentes. Na sequência, foi procedida a análise qualitativa, ou seja, cada documento foi analisado de forma individual considerando os critérios da pesquisa, bem como foi selecionado apenas um documento de patente de cada família, o que proporcionou um melhor alinhamento com a finalidade do trabalho, que consiste na utilização dos probióticos em doenças do trato respiratório superior. Por último, utilizando-se de estatística descritiva, foram elaborados gráficos e tabelas (**Figura 1**).

Figura 1 - Fluxograma de pesquisa e seleção dos documentos de patentes.



Fonte: Os autores (2021).

O uso dos descritores e combinações, conforme a Tabela 1, proporcionou os resultados expostos na Figura 1. Mediante a análise e exclusão de documentos de patentes repetidos, chegou-se a um número de 30 documentos selecionados, ou seja,

incluídos os que satisfaziam aos critérios da pesquisa e que estão sumariamente descritos na Tabela 2.

Os critérios de inclusão e exclusão do presente estudo foram aplicados durante a análise das patentes obtidas na prospecção. Dessa forma, foi analisado se as informações disponíveis nos documentos patentários eram relevantes para o estudo, descartando-se as que divergiam do tema proposto. É importante definir que foram analisadas características como utilização de microrganismos probióticos no tratamento das doenças do trato respiratório superior, sendo observado se o local de ação do probiótico foi direto ou indireto no foco da doença, restaurando a eubiose ou induzindo resposta imunológica, assim como se o medicamento foi utilizado unicamente ou como parte de um tratamento composto. Foi observado também se as patentes estavam com status depositadas/aplicadas ou concedidas, sendo excluídas as não concedidas nas bases de dados utilizadas. Outra característica considerada foi se as patentes selecionadas possuíam texto disponível em idioma acessível. Além disso, a presença de testes ou ensaios experimentais em laboratório, animais e/ou humanos, foi considerado essencial para o presente estudo, visto que aumentam a confiabilidade dos produtos depositados. Por fim, foram selecionadas as patentes mais atuais da família de patentes, da qual o documento patentário pertence.

Tabela 2 - Patentes relativas ao uso de probióticos em doenças do trato respiratório superior.

Doenças do Trato Respiratório Superior	Número da Patente	Título	Ano de Publicação	Inventores (Empresa/Instituição/Requerente)	País de origem	IPC	Referência
Rinite Alérgica	CN111575211A	<i>Lactobacillus paracasei</i> para alívio da rinite alérgica e aplicação de <i>Lactobacillus paracasei</i>	2020	Liu Xiaojun, Ma Jie, Zhang Lingyu, Zhang Jianjun, Qimugesudu, Yang Huijuan (Beijing Ketuo Hengtong Biotechnology Co Ltd)	CN	C12N A23C A61K C12R	(LIU et al., 2020a)
Rinite Alérgica	CN111139204A	Reagente probiótico, bem como método de preparação e aplicação do mesmo	2020	Wang Chunhua, Yang Lei, Li Bo, Qu Chunbo, Wei Dexiang, Wang Wenwan (Shanghai Urban Construction Vocational College)	CN	C12N A61K A61P C12R	(WANG, C. et al., 2020)
Rinite Alérgica	CN111647526A	<i>Lactobacillus plantarum</i> SD-H9, agente microbiano probiótico de <i>Lactobacillus plantarum</i> SD-H9 e aplicação de <i>Lactobacillus plantarum</i> SD-H9	2020	Wang Mingming, Jiang Rui, Zhao Shancen, Liu Songling, Dai Xiaoshuang, Song Qi, Ren Junli (Shenzhen Bgi Agriculture Application Res Institute)	CN	C12N A61K A61P C12R	(WANG, M. et al., 2020)
Rinite Alérgica	CN109512854B	Composição probiótica para prevenir e tratar rinite alérgica, preparação nasal com base na composição probiótica e método de elaboração da preparação nasal	2021	Wang Xinpei, Li Jia, Chen Xiaodong, Yang Hongyan, Zhao Meina, Zhang Xing (Fourth Military Medical Univ Pla)	CN	A61K A61P	(WANG et al., 2021)
Rinite Alérgica	CN111419883A	Método de preparação de spray nasal para tratamento de rinite alérgica	2020	Hu Wenfeng, Liu Wei, Xu Jian, Pang Xu (Guangzhou Bioform Biotechnology Co Ltd, Guangzhou Jinsheng Biological Tech Co Ltd)	CN	A61K A61P	(HU et al., 2020)
Rinite Alérgica	CN111575204A	<i>Lactobacillus paracasei</i> capaz de aliviar ou tratar doenças alérgicas e aplicação de <i>Lactobacillus paracasei</i> capaz de aliviar ou tratar doenças alérgicas	2020	Liu Xiaojun, Ma Jie, Zhang Lingyu, Zhang Jianjun, Qimugesudu, Yang Huijuan (Mengniu Dairy Group Co Ltd)	CN	C12N A23C A23G A23L A61K A61P C12R	(LIU et al., 2020b)
Rinite Alérgica	CN104093412B	Composição farmacêutica incluindo células mortas de <i>Lactobacillus acidophilus</i> LB para tratar ou prevenir doenças alérgicas	2018	Kim Dae Hyun (Kim Dae Hyun)	KR	A61K A61P	(KIM, 2018)
Rinite Alérgica	RS20180637A1	Mistura de três cepas probióticas selecionadas para uso humano	2019	Miletović đUrković Marija (Miletović đUrković Marija)	RS	A23L A61K A61P	(MILETOVIC, 2019)
Rinite Alérgica	CN1767839B	Composição antialérgica	2012	Daisuke Fujiwara, Akira Saiki, Keiji Deuchi, Toshio Fujii, Masami Gotou, Koichiro Yamauchi, Hideyuki Wakabayashi, Minoru Takahashi, Toshihiro Komeda, Sayo Inoue, Satoshi Nishida (Kirin Brewery)	JP	A23L A61K A23C A23F A61P C12N C12Q C12R	(DAISUKE et al., 2012)
Rinite Alérgica	CN112438997A	Comprimido efervescente para spray nasal de fabricação própria	2021	Wang Fei (Pequim Ruishang Tianqi Tech Co Ltd)	CN	A61K A61P	(WANG, 2021)
Rinite Alérgica	JP2010090073A	Agente profilático ou terapêutico para hipersensibilidade inespecífica da mucosa	2010	Kono Shigekatsu, Nabe Takeshi, Tokimine Satoshi, Isa Yasuhiro, Ono Yasushi, Kono Shigekatsu, Nabe Takeshi, Tokimine Satoshi, Isa Yasuhiro, Ono Yasushi, Yamamura Hideki	JP	A61K A61P	(KONO et al., 2010)
Rinite Alérgica	US8003092B2	Agente antialérgico, sua utilização para reduzir a alergia e método para reduzir a alergia	2011	(Biofermin Pharma) Yamamoto Naoyuki, Ishida Yuu, Bando Izuki (Calpis Co LTD)	JP	A01N A61K A61P C12N	(YAMAMOTO; ISHIDA; BANDO, 2011)
Rinite Alérgica	KR1011815240000B1	Composição alimentar para o tratamento de rinite alérgica contendo líquido de fermentação de ginseng vermelho	2012	Myeong Soo Park, Bin Kwon, Ja Young Kim, Hye Ryun Kang, Geun Eog Ji (Bifido Co Ltd)	KR	A23L A61P	(PARK et al., 2012)
Amigdalite	FI101452B1	Preparação farmacêutica no tratamento da amigdalite	1998	Grahn Eva Elisabeth, Holm Stig Edvin Folke (Grahn Eva E, Holm Stig Edvin Folke)	SE	A61K	(GRAHN; HOLM, 1998)
Amigdalite	UA38098U	Método para tratamento de amigdalite lacunar	2008	Marusyk Halyna Petrivna, Sydoruk Ihor Yosypovych (Univ Bukovyna State Medical)	UA	A61P	(MARUSYK; SYDORCHUK, 2008)
Amigdalite	KR20190068026A	BK-022 <i>Lactobacillus plantarum</i> BK-022 ou composição anti-inflamatória compreendendo o mesmo	2019	Park Chang Wook, Sohn Sung Oh, Kim Cho Rock, Choi Jae Won, Choi Kwang Yeol (Vegut)	KR	C12N A23L A61K C12R	(PARK et al., 2019)

Amigdalite	RU2510749C1	Método de tratamento (terapia de) amigdalite crônica não específica compensada	2014	Pluzhnikov Nikolaj Nikolaevich, Nakatis Jakov Aleksandrovich, Khurtsilava Otari Givievich, Chepur Sergej Viktorovich, Aleksanin Sergej Sergeevich, Esaulenko Igor Ehdueardovich, Bakulina Larisa Sergeevna, Rodionov Gennadij Georgievich, Gofman Vera Vladimirovna, Razumova Dina Vladimirovna, Panchenko Igor Gennad Evich (Federal Noe G Uchrezhdenie Zdravookhraneniya Klinicheskaja Bol Nitsa N122 Im L G Sokolova Federal No)	RU	A61K A61P	(PLUZHNIKOV, 2014)
Amigdalite	CN113273631A	Rebuçados em comprimidos para aliviar o desconforto da garganta e da cavidade oral e método de preparação de rebuçados em comprimidos	2021	Lian Qingwang (Acorn Beauty Health Industrial Invest Co Ltd)	CN	A23G	(LIAN, 2021)
Amigdalite	RU2572158C1	Método de tratamento de amigdalite crônica	2015	Logunova Elena Vital Evna, Nasedkin Aleksej Nikolaevich, Rusanova Elena Vladimirovna (G Bjudzhetnoe Uchrezhdenie Zdravookhraneniya Mo Oblasti Mo Oblastnoj Ni Klinicheskij Inst Im MF Via)	RU	A61N A61K A61M A61P	(LOGUNOVA; NASEDKIN; RUSANOVA, 2015)
Faringite	CN104886255B	Composição de alimentos probióticos e alimentos com efeito de aliviar a inflamação da garganta	2018	An Ying, Zhao Zifu, Li Yanjie, Qi Bingli, Chen Shixian (Inner Mongolia Yili Ind Group)	CN	A23C A23L	(AN et al., 2018)
Faringite	CN111991429A	Aplicação de <i>Lactobacillus reuteri</i> na preparação de produto para resistir a infecção bacteriana oral	2020	Zou Hui, Liu Rui, Tan Jianbing, Yang Peng, Li Zhen (Hunan Tiangenle Weijun Tech Co Ltd)	CN	A61K A61P A61Q	(ZOU et al., 2020)
Faringite	RU2185841C2	Método de tratamento da faringite crônica no fundo da disbiose intestinal	2002	Grafskaja N A, Portenko G M, Lazdin O A (Tverskaja Medakademija, Grafskaja Natal Ja Aleksandrov, Portenko Gennadij Mikhajlovich, Lazdin Oleg Andreevich)	RU	A61P A61K	(GRAFSKAJA; PORTENKO; LAZDIN, 2002)
Faringite	RU2736046C1	Método de tratamento da faringite crônica	2020	Zhdanova Inna Iurevna, Pluzhnikov Nikolai Nikolaevich, Bakulina Larisa Sergeevna, Isaev Andrei Viktorovich (Zhdanova Inna Iurevna)	RU	A61P A61K	(ZHDANANOV A et al., 2020)
Faringite	CN113249244A	<i>Lactobacillus paracasei</i> capaz de antagonizar faringite causada por bactéria patogênica <i>Streptococcus</i> beta-hemolítico	2021	Ai Lianzhong, Xia Yongjun, Wang Guangqiang, Xiong Zhiqiang, Song Xin, Zhang Hui (Univ Shanghai Science & Tech)	CN	C12N A61K A61P C12R	(AI et al., 2021)
Sinusite	UA43870U	Método para tratamento complexo dos pacientes com sinusite de gênese micótica	2009	Zabolotnyi Dmytro Illich, Zarytska Iryna Stanislavivna, Volska Oksana Heorhiivna, Volosevych Larysa Ivanivna (Kolomiichenko Inst of Otolaryngology of Ams of Ukraine Public Institution Prof)	UA	A61K A61P	(ZABOLOTNYI et al., 2009)
Sinusite	UA38672U	Método para o tratamento da condição aguda da sinusite maxilar odontogênica	2009	Yarova Svitlana Pavlivna, Yatsenko Kateryna Oleksandrivna (Univ Horkyi Donetsk Nat Med)	UA	A61K	(YAROVA; YATSENKO, 2009)
Sinusite	US6767537B2	Composição e método para o tratamento da sinusite	2004	Nicolay Phil Arnold (Nicolay Phil Arnold)	US	A61K	(NICOLAY, 2004)
Sinusite	WO2007/133188A1	Tratamento de estados de doença e condições fisiológicas adversas utilizando composições antifúngicas	2007	Cobb Mark, Cobb Alyson (Cobb & Company Llp, Cobb Mark, Cobb Alyson)	US	C12N A01N	(COBB, M.; COBB, A., 2007)
Rinossinusite Crônica	WO2019/006534A1	Tratamento à base de probióticos da rinossinusite crônica resistente	2019	Desrosiers Martin (Probiomase Therapies Inc)	CA	A61K A61P C07J C12N	(DESROSIER S, 2019)
Laringite	RU2542380C2	Composições contendo <i>Lactobacillus casei</i> , para melhorar a resistência a doenças infecciosas comuns	2015	Gijemar Ehrlik, Flavin I Lor, Tangi Zherom (Kompani Zherveh Danon)	RU	A61K A61P	(GIJERMAR; FLAVIN; TANGI, 2015)

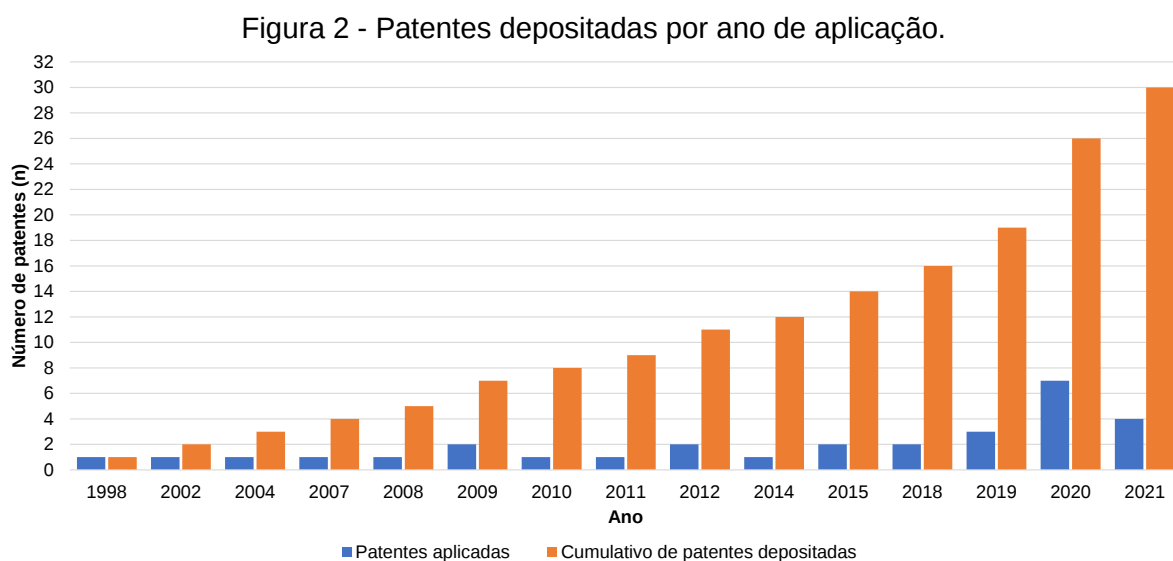
Abreviaturas: IPC – Classificação Internacional de Patentes; CN – China; RS – Sérvia; JP – Japão; EUA – Estados Unidos da América; KR – República da Coreia; UA – Ucrânia; WO – Organização Mundial da Propriedade Intelectual (WIPO); RU – Rússia; FI – Finlândia; CA – Canadá; SE – Suécia. (*) Não identificado.
Fonte: Os autores (2021).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Análise Descritiva das Patentes

3.1.1 Distribuição temporal dos depósitos patentários

No íterim analisado (1998 à 2021), observa-se que a partir de 2007 houve aumento na frequência de depósitos registrados anualmente, representando maior busca no desenvolvimento de tecnologias relacionadas ao contexto tecnológico (Figura 2). Dessa forma, entre 2018 à 2021, observa-se aumento do número de registros por ano, cerca de 53,33% das patentes, aludindo à maior aplicação de investimentos na área, sendo que no ano de 2020 ocorreu o maior número de depósitos patentários, correspondendo ao pico tecnológico entre os anos de aplicação.

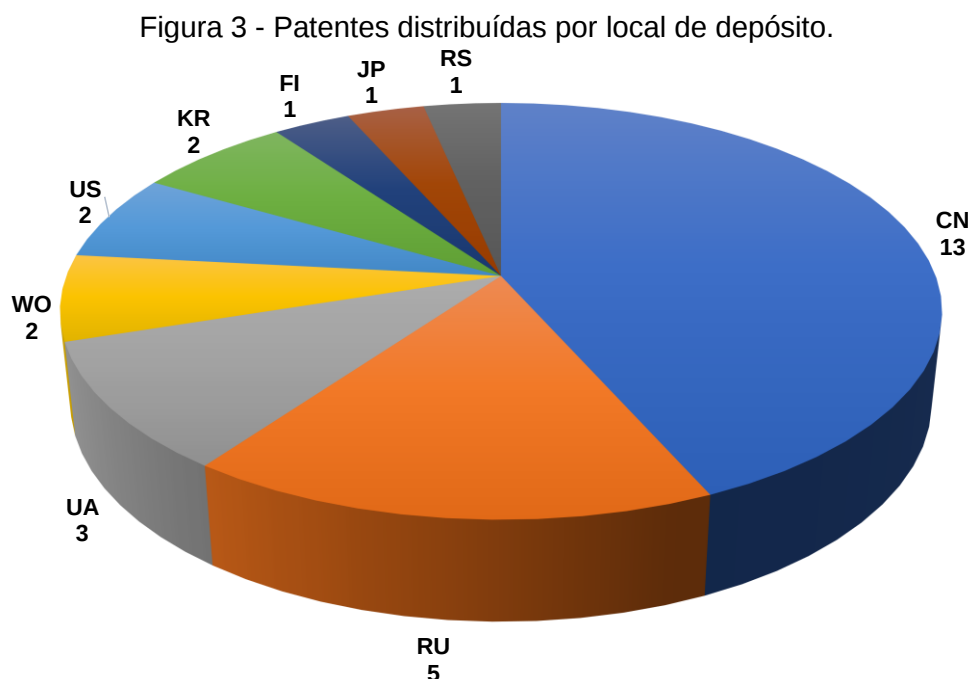


Fonte: Os autores (2021).

3.1.2 Distribuição geográfica dos documentos patentários

De acordo com a Figura 3, o escritório com maior depósito de documentos foi o chinês, representando 43,33% dos registros. Além disso, o russo aparece em segundo lugar, com aproximadamente 16,66%. A China e a Federação da Rússia, de acordo com o “*World Intellectual Property Indicators 2021*”, são, respectivamente, o primeiro e o oitavo lugar no ranking de aplicação de documentos patentários entre os

dez principais escritórios de proteção à atividade intelectual, demonstrando notória importância mundial (WIPO, 2021a).

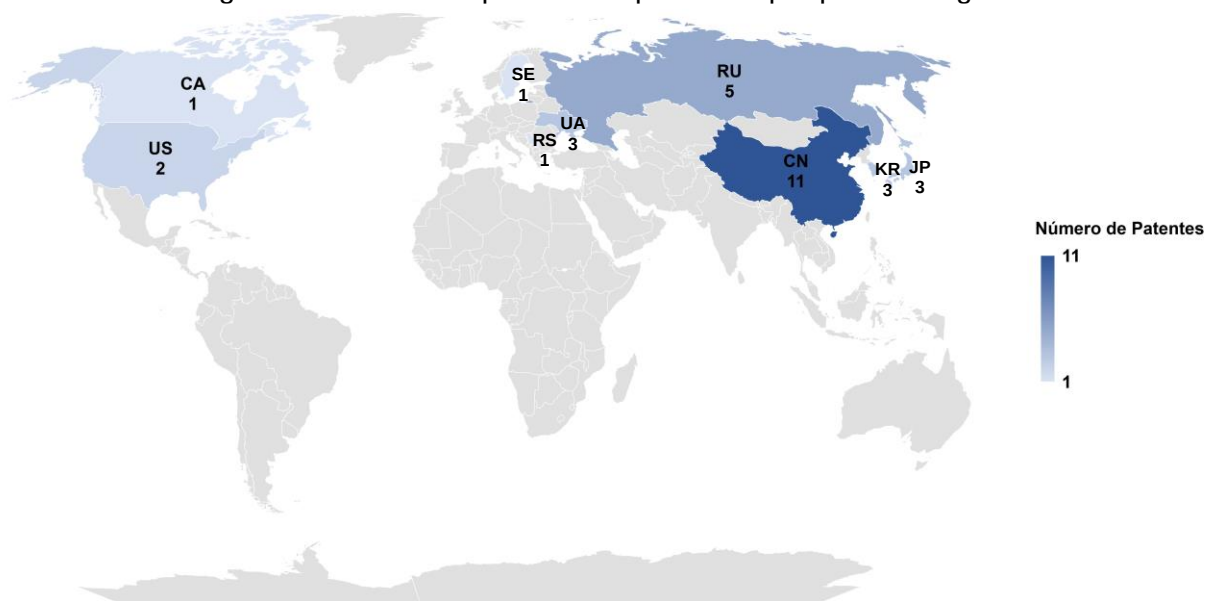


Abreviaturas: CN – China; RS – Sérvia; JP – Japão; EUA – Estados Unidos da América; KR – República da Coreia; UA – Ucrânia; WO – Organização Mundial da Propriedade Intelectual (WIPO); RU – Rússia; FI – Finlândia.

Fonte: Os autores (2021).

A China e a Federação da Rússia continuam como os principais países depositantes, sendo que dessa vez o objeto de estudo é a origem da invenção (Figura 4). É observado que a China representa a principal potência de inovação relacionada ao uso de probióticos no tratamento de doenças do trato respiratório superior, com 36,66% das inovações, levando em consideração a influência da medicina tradicional chinesa. De acordo com o “*Global Innovation Index 2021*”, que mede o desempenho dos ecossistemas da inovação de 132 economias e identifica as tendências globais mais recentes em matéria de inovação, a China ocupa o primeiro lugar entre os países com renda média-alta que apresentam desempenho acima do esperado em relação ao nível de desenvolvimento. Diferentemente, a Rússia ocupa o terceiro lugar nos países de renda média-alta, que apresentam desempenho esperado de acordo com o nível de desenvolvimento (WIPO, 2021b).

Figura 4 - Número de patentes depositadas por país de origem.



Abreviaturas: CN – China; RS – Sérvia; JP – Japão; EUA – Estados Unidos da América; KR – República da Coreia; UA – Ucrânia; RU – Rússia; CA – Canadá; SE – Suécia.
Fonte: Os autores (2021).

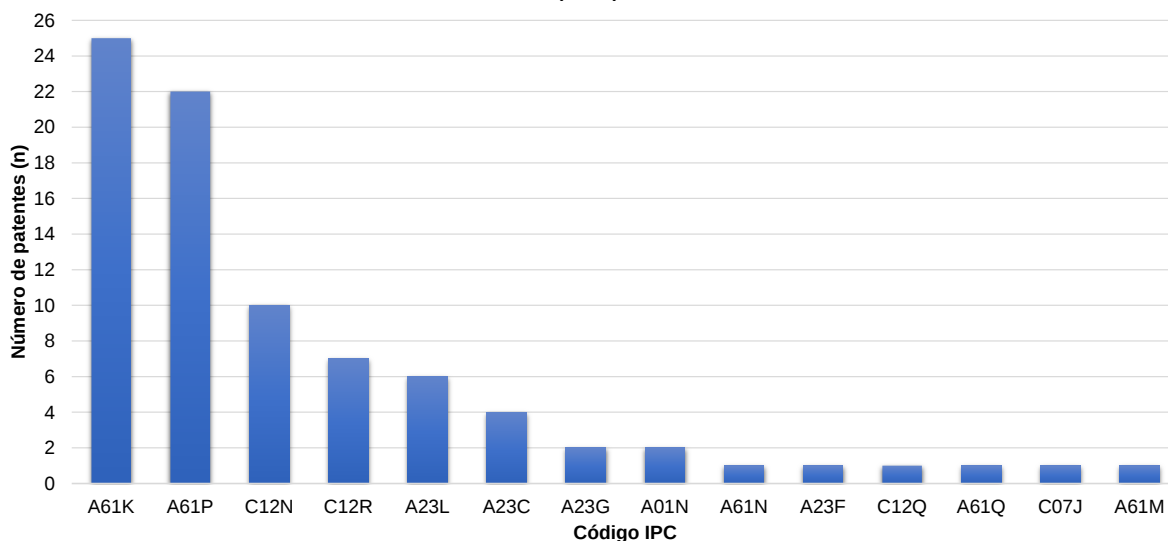
3.1.3 Patentes segundo a Classificação Internacional de Patentes (IPC)

De acordo com a Figura 5, é possível analisar os principais códigos, segundo a IPC. Esta classificação objetiva a uniformização dos documentos de patentários, tendo em vista o estabelecimento de uma ferramenta de busca para recuperação dos documentos de maneira ordenada e segura. Além disso contribui para a análise da rota tecnológica das quais as invenções estão relacionadas.

A subclasse A61K representou a mais frequente entre as patentes do presente estudo, 29,76%. Logo, ela define que a maioria das tecnologias patenteadas são do campo das preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas. Já a segunda subclasse é a A61P, 26,19%, que versa sobre atividades terapêuticas específicas de compostos químicos ou de preparações medicinais. E por último, o terceiro código mais frequente foi o C12N, 11,90%, que pertence ao campo dos microrganismos ou enzimas e suas composições, propagação, conservação, ou manutenção de microrganismos, engenharia genética ou de mutações, além da realização de meios de cultura. Dessa forma, observa-se que uma invenção pode compartilhar vários códigos diferentes, dependendo de sua natureza tecnológica. Outra característica analisada é que a maioria dos códigos pertencem à seção A

(Necessidades Humanas), 77,38%. Já a seção C (Química e Metalurgia), representa o restante dos códigos IPC, cerca de 22,62% (WIPO, 2021c).

Figura 5 - Distribuição das patentes segundo a Classificação Internacional de Patentes (IPC).

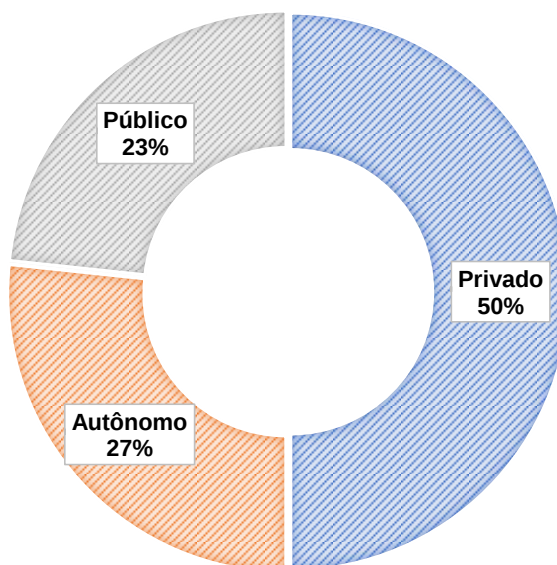


Fonte: Os autores (2021).

3.1.4 Distribuição segundo os depositantes

Na Figura 6, é possível inferir qual a tendência e perfil de investimentos privados, públicos e, até mesmo, autônomos em relação ao tratamento com probióticos das doenças do trato respiratório superior. Os depositantes são os responsáveis por fazer a aplicação e o pagamento de taxas de manutenção das patentes nos escritórios, fato que gera altas despesas orçamentárias. Esses aplicantes são representados pelas indústrias, pessoas jurídicas, laboratórios privados, instituições de ensino e pesquisa, além de inventores que decidem realizar a aplicação de maneira autônoma. Conforme a análise das patentes do presente estudo, a iniciativa privada possui a maior parte no campo dos investimentos relacionados ao tema, visto que representam 50% dos depositantes. A busca por inovações lucrativas à indústria farmacêutica evidencia um importante impulso para a aplicação de recursos nessa área. De maneira semelhante, inventores realizam depósitos de maneira autônoma, representando o segundo lugar no perfil dos aplicantes. Em último lugar, está a iniciativa pública, com 23%, representando a menor quantidade de investimentos na área.

Figura 6 - Quantidade de patentes por depositantes.

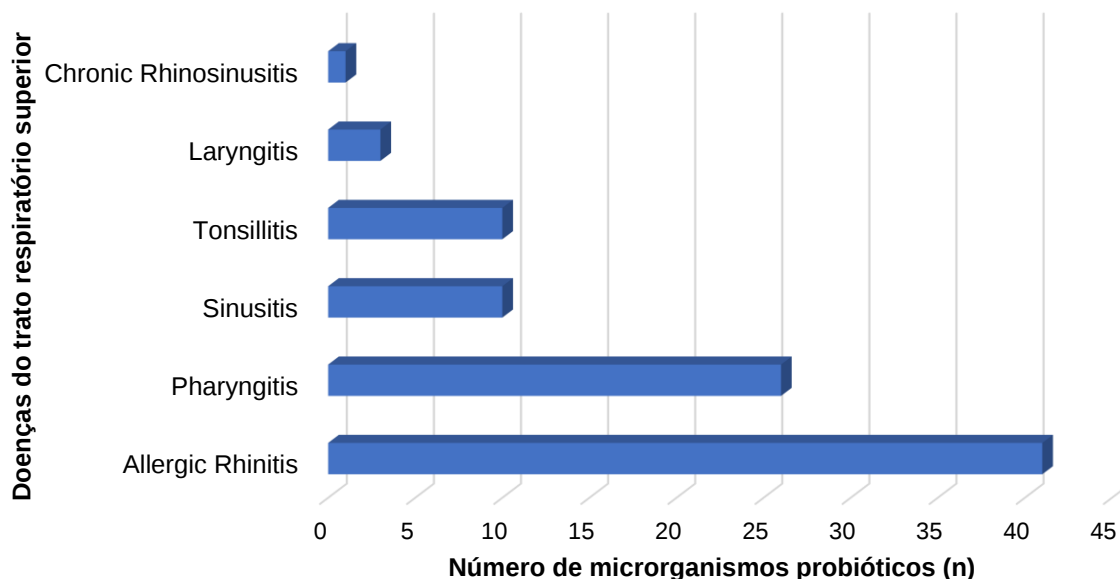


Fonte: Os autores (2021).

3.1.5 Distribuição dos microrganismos probióticos utilizados para tratamento das doenças do trato respiratório superior

A rinite alérgica possui a maior quantidade de microrganismos probióticos envolvidos no tratamento das desordens respiratórias do trato superior, totalizando 45,05% dos probióticos do estudo (Figura 7). Em sequência, aparece a faringite, representando 28,57% dos microrganismos totais. Já a sinusite aparece em terceiro, pois apresenta 10,99% dos achados. De acordo com os dados, é possível inferir que essas doenças apresentam os maiores avanços tecnológicos na área, tendo em vista que a grande quantidade de probióticos utilizados nessas invenções alude à aplicação de maiores investimentos. Por outro lado, a epiglote, a adenoidite e a laringotraqueobronquite aguda não possuem investimentos visíveis no desenvolvimento de tratamentos com uso de probióticos frente aos dados analisados.

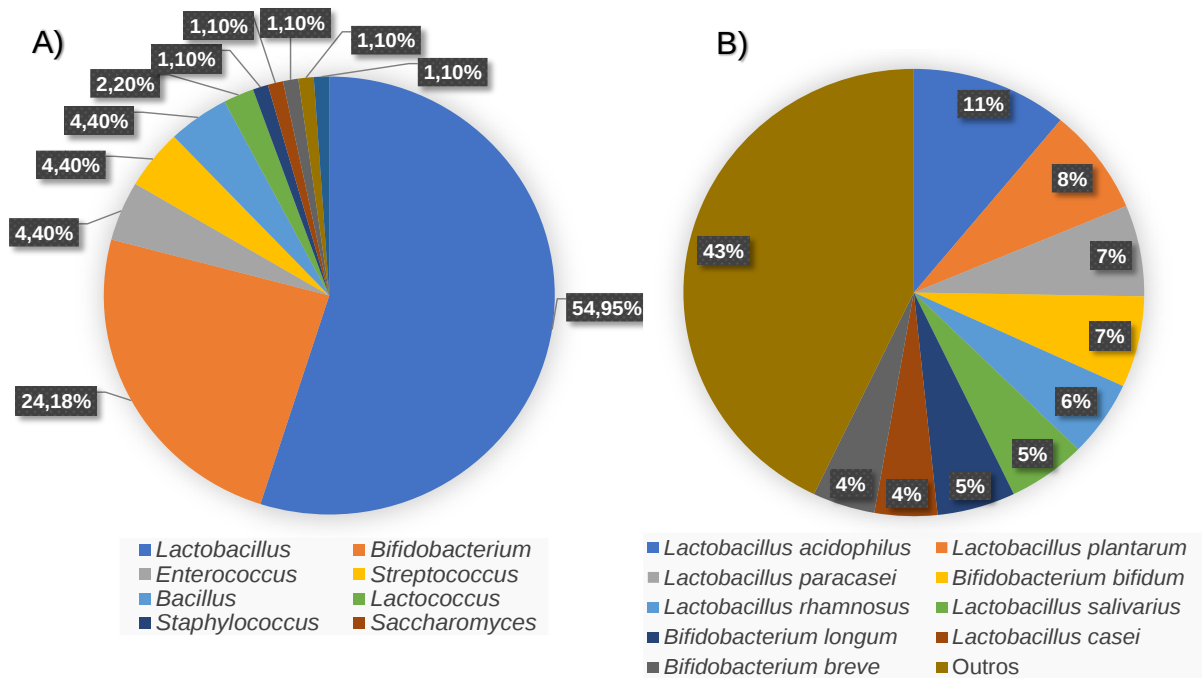
Figura 7 - Total (n) de microrganismos probióticos por doenças do trato respiratório superior.



Fonte: Os autores (2021).

Os gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, com 54,95% e 24,18% do total, respectivamente foram os mais reportados como probióticos no tratamento de doenças do trato respiratório superior. Dentre as principais espécies de microrganismos probióticos, o maior destaque é destinado ao *Lactobacillus acidophilus*, que representa 11% dos microrganismos verificados (Figura 8B). Semelhante destaque é destinado à espécie *Lactobacillus plantarum*, representando 8% dos achados. Além disso, entre os destaques, as bactérias do gênero *Bifidobacterium* demonstram notável importância na composição dos produtos desenvolvidos. Já os outros principais probióticos, distribuem-se uniformemente entre as invenções, porém apresentam bastante variedade entre as espécies.

Figura 8 - Principais microrganismos probióticos utilizados no tratamento das doenças do trato respiratório superior. A) Gênero. B) Espécie.



Fonte: Os autores (2021).

Em relação as desordens de interesse dos probióticos, a rinite alérgica é a doença que possui a maior variedade de opções de tratamento, assim como a maior quantidade de invenções que utilizam probióticos (Tabela 3). Por conseguinte, também aparece a faringite, apresentando variedade de bactérias probióticas e boa quantidade de utilização em tratamentos da doença. Observa-se, portanto, notável concentração das principais bactérias no tratamento da rinite alérgica e da faringite, sendo possível distingui-las como principais eixos no mercado tecnológico analisado.

Tabela 3 - Relação dos principais microrganismos probióticos por doenças do trato respiratório superior.

Probiotic Microorganisms	Allergic Rhinitis	Pharyngitis	Sinusitis	Tonsillitis	Laryngitis	Chronic Rhinosinusitis	Epiglottitis	Adenoiditis	Acute Laryngotracheobronchitis	Total
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	6	3	1							10
<i>Lactobacillus plantarum</i>	3	2		2						7
<i>Lactobacillus paracasei</i>	4	2								6
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	2	2		2						6
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	2	2	1							5
<i>Lactobacillus salivarius</i>	3	2								5
<i>Bifidobacterium longum</i>	1	1	2	1						5
<i>Lactobacillus casei</i>	2	1			1					4
<i>Bifidobacterium breve</i>	2	1	1							4
Total	25	16	5	5	1	0	0	0	0	52

Fonte: Os autores (2021).

3.2 Avaliação das patentes

Os documentos patentários são analisados de acordo com a maior frequência de relatos visando à aplicação nas doenças do trato respiratório superior.

3.2.1 Uso de probióticos na rinite alérgica

A rinite alérgica (RA) é uma condição inflamatória crônica da mucosa nasal, mediada por imunoglobulina E (IgE) ocasionada por alérgenos, que chega a acometer um em cada seis pessoas em todo o mundo, sendo sua etiologia multifatorial devido a uma combinação de predisposições genéticas e ambientais (MACHADO *et al.*, 2021). No que concerne a esta doença, foram encontrados treze documentos de patentes perfazendo um total de 43,33% das trinta patentes descritas neste estudo. Dessa forma, a RA foi a que mais revelou invenções reivindicadas nas bases de dados dentre as doenças pesquisadas relativas ao trato respiratório superior.

As patentes CN111575211A (LIU *et al.*, 2020a) e CN111575204A (LIU *et al.*, 2020b) descrevem o uso das cepas viáveis de *Lactobacillus paracasei* Probio-37 e *Lactobacillus paracasei* PC-01, respectivamente, para aliviar os sintomas da RA por meio de efeito imunomodulador. Ambas patentes, através de experimentos em camundongos linhagem XX, relatam o alívio dos sintomas pelo uso dos respectivos probióticos, de forma oral, por meio de uma regulação imunológica intestinal. A primeira patente refere-se à preparação de um iniciador ou leite fermentado, e a segunda usando um iniciador ou leite em pó. Percebe-se que estas patentes empregam um efeito do probiótico no trato respiratório superior decorrente primariamente de atuação a nível intestinal como modulador da resposta imunológica. Essas duas patentes reivindicam o uso das cepas na preparação de alimentos, produtos para a saúde ou medicamentos. No entanto, para isso, fica notório a necessidade de mais estudos, principalmente em humanos, para viabilizar tal uso com segurança.

A patente CN1767839B (DAISUKE *et al.*, 2012) refere-se a uma composição probiótica de bactérias lácticas, em especial contendo a cepa *Lactobacillus casei* KW 3110 como um dos ingredientes ativos, podendo ser administrada via oral como alimentos, bebidas ou medicamentos. Essa composição é destinada à prevenção e tratamento de várias alergias ambientais, inclusive a RA. A forma de se obter e a finalidade dessa composição antialérgica foi testada apenas em experimentos *in vitro*

e em modelo animal usando camundongos, linhagem XX. Observa-se que esta patente reivindica ser capaz de promover efeitos mais sistêmicos de forma a abarcar mais doenças alérgicas por estabelecer um equilíbrio imunológico, e como nas duas patentes anteriores não houve ensaios clínicos em humanos.

As pessoas com RA apresentam ativação das células T helper 2 (Th2) na fase inicial de sensibilização a um alérgeno específico. Estas células desempenham um papel tanto no início quanto na manutenção do quadro alérgico (MACHADO *et al.*, 2021). Diante disso, a patente CN111647526A (WANG, M. *et al.*, 2020) faz menção ao uso de cepas viáveis de *Lactobacillus plantarum* SD-H9, administrado na forma de uso oral em pó, com o propósito de tratar a RA por meio da regulação das respostas imunológicas específicas. Promovendo a redução de histamina, IgE específica e Interleucina L-4, bem como aumento o Interferon-gama (IFN- γ) de modo a garantir o equilíbrio entre as resposta imunes Th1 e Th2. No entanto, até o momento essa regulação foi observada somente em estudo com ratos como descrito na patente. Dessa forma, observa-se uma limitação no uso deste probiótico em humanos de forma segura, o que requer estudos mais consistentes.

O documento patentário CN104093412B (KIM, 2018) diz respeito a uma composição farmacêutica utilizando-se de bactérias mortas da cepa *Lactobacillus acidophilus* LB, administradas via oral, com intuito de prevenir e tratar RA e outras doenças alérgicas por meio da redução de IgE no sangue. Essa invenção passou por ensaios clínicos realizados em pessoas nos quais se observou após a administração de comprimidos de “Lacteol” (nome comercial para culturas liofilizadas contendo bactérias mortas derivadas da cepa *Lactobacillus acidophilus* LB) a diminuição de IgE total sérico, bem como a ausência de efeitos colaterais especiais no corpo humano, exceto apenas um caso de fezes mais aquosas. No entanto, os inventores ressaltam que a eficácia do “Lacteol” em doenças alérgicas ainda não é conhecida, bem como a posologia ao certo que deve ser administrada. Diante disso, percebe-se que essa forma de tratamento é indireta tanto para RA quanto para as outras doenças alérgicas, ou seja, o tratamento é sistêmico baseado também na regulação imunológica. Além disso, fica evidente que é preciso novos ensaios clínicos com amostras maiores a fim de verificar a aplicabilidade da referida invenção farmacêutica.

Já a patente RS20180637A1 (MILETOVIC, 2019) descreve um suplemento alimentar farmacêutico composto por três cepas de probióticos, a saber *Lactobacillus casei* BL 2401, *Lactobacillus salivarius* BL 2201 e *Bifidobacterium breve* BL 3406

administradas via oral com a função coadjuvante de reduzir manifestações alérgicas digestivas, cutâneas e respiratórias, como a RA, além de fortalecer a imunidade. A presente invenção atua promovendo um equilíbrio da resposta imunológica e restaurando a microbiota intestinal, de acordo com estudos realizados *in vitro*. No entanto, os inventores ressaltam que esta preparação pode apresentar efeitos colaterais mais ou menos pronunciados que se ampliam com a utilização a longo prazo. Fato este e ao que foi exposto, que reforça a necessidade de novas análises a partir de estudos mais específicos.

O documento patentário JP2010090073A (KONO *et al.*, 2010) apresenta um agente profilático ou terapêutico, a ser administrado via oral, formado pelo menos por uma bactéria viva do grupo das bifidobactérias, bactérias do ácido láctido e bactérias produtoras de butirato, sendo preferíveis as cepas *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus gasseri* ou *Enterococcus faecalis*, com o propósito de suprimir a hipersensibilidade inespecífica da mucosa nasal ou esta hipersensibilidade agravada pela RA. Além disso, o agente pode ser usado na forma farmacêutica ou composição alimentar. Os inventores, diante dos resultados obtidos em experimentos em cobaias, porquinhos-da-índia, afirmam que a inovação é capaz de prevenir e tratar a RA com eficácia. Diante do exposto, para que haja a aplicabilidade de forma eficaz e segura dessa invenção, são necessários estudos mais aprofundados.

O documento de patente KR1011815240000B1 (PARK *et al.*, 2012) descreve uma composição farmacêutica, a ser administrada via oral, sendo um líquido de fermentação de ginseng vermelho como um ingrediente ativo. Nessa composição, utilizou-se as cepas *Bifidobacterium bifidum* e *Aspergillus niger*. Ela objetiva promover o alívio dos sintomas de pacientes com RA, e que pode ser utilizada com segurança, haja vista que no teste clínico realizado não houve efeitos colaterais. O fato de não ter havido efeitos colaterais não garante a aplicação plena do produto ou invenção, sendo assim, são necessários mais ensaios.

A patente US8003092B2 (YAMAMOTO; ISHIDA; BANDO, 2011) visa fornecer um agente antialérgico, a ser administrado preferencialmente por via oral, que é capaz de aliviar os sintomas de RA e outras doenças alérgicas, além de reduzir o IgE total no sangue. Para isso, a presente invenção utiliza-se de bactérias vivas ou mortas a serem selecionadas do grupo de bactérias lácticas das espécies *Lactobacillus acidophilus* e *Lactobacillus fermentum*, bem como suas combinações. Dentre essas,

as mais utilizadas são *L. acidophilus* CL0062, *L. acidophilus* CL92 e *L. fermentum* CP34. Os inventores afirmam que a invenção é altamente segura, pois são bactérias ativas a serem ingeridas como alimento. No entanto, a referida invenção só apresentou testes em camundongos e em um pequeno grupo de pessoas, o que reforça a necessidade de mais estudos.

O documento de patente CN111139204A (WANG, C. *et al.*, 2020) reivindica um produto e seu método de preparação composto por cinco cepas viáveis de probióticos, incluindo as cepas *Bacillus coagulans*, *Staphylococcus xylosus*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus fermentum* e *Lactobacillus helveticus*, para aplicação, principalmente na forma de pó, diretamente na cavidade nasal, objetivando tratar a RA e promovendo um antagonismo microbiano, a fim de chegar ao equilíbrio microbiológico local. E através desse equilíbrio conseguir a significativa melhoria dos sintomas, bem com a redução de IgE no sangue, fatos descritos na patente através de estudos em humanos e exames microscópicos. Observa-se que esta invenção, ao contrário da anterior, promove um efeito direto no local da aplicação de forma sinérgica pelas cinco cepas. Segundo os inventores, o uso é bem conveniente, com menos bactérias viáveis, mais econômico e não apresenta efeitos tóxicos ou colaterais a longo prazo. No entanto, eles ressaltam que o número de pessoas no experimento foi limitado, o que leva a crer que estudos com maiores amostras são necessários.

A patente CN109512854B (WANG *et al.*, 2021) consiste em uma composição também de uso nasal para prevenção e tratamento da RA, formada de algumas substâncias associadas a um ou mais dos seguintes probióticos: *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus paracasei* e *Lactobacillus plantarum*. A referida composição regula o estado imunológico do nariz, podendo reduzir anticorpos IgE e a infiltração de eosinófilos, bem como é capaz de evitar que os alérgenos entrem em contato com a mucosa nasal. Dessa maneira, melhora os sintomas sem efeitos colaterais, conforme resultados evidenciados em testes feitos em camundongos. Embora a utilização dessa composição seja direta, o que possivelmente traz mais rapidez no alívio dos sintomas nasais, ela ainda carece de mais estudos.

O documento de patente CN111419883A (HU *et al.*, 2020), pertencente ao campo técnico de preparações farmacêuticas, refere-se especificamente a um método de preparação de spray nasal, para o tratamento de RA, composto por microcápsulas de bactérias de ácido láctico inativadas ricas em prata. Esse composto é decorrente

de um processo de fermentação por *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium lactis* mais a adição de íons de prata, subsequente inativação das cepas e processamento ultrassônico. Essas cepas inativadas tem um efeito de ocupação direcionado, o que pode permitir que os íons de prata carregados tenham um melhor efeito antibacteriano. Para os inventores, de acordo com testes *in vitro* e em camundongos, a referida composição pode ter um efeito significativo e duradouro no tratamento da RA. Diante disso, percebe-se uma invenção promissora, embora sejam necessários ensaios clínicos para corroborar sua aplicação.

Similar a patente previamente descrita, o documento patentário CN112438997A (WANG, 2021) também traz em sua descrição um spray, classificado como produto de higiene pessoal de aplicação nasal, em que sua composição é formada por algumas substâncias, além de cepas *Lactobacillus fermentum*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* e *Lactobacillus siberian* com o intuito de promover alívio dos sintomas de RA, limpar a cavidade nasal, bem como equilibrar e reparar a descontinuidade da microbiota nasal. Os inventores corroboraram esta invenção após ensaios clínicos realizados em pacientes com RA. Ressalta-se que tal invenção, a priori, aparenta relevância pela sua ação direta local e por dar suporte ao sistema imunológico do microambiente nasal.

3.2.2 Aplicação de probióticos na faringite

A faringite é uma das principais condições respiratórias diagnosticadas e tratadas ambulatorialmente, podendo ser causada mais comumente por vírus. Entretanto, as infecções bacterianas e fúngicas apresentam maior gravidade e risco de eventos adversos que ponham em risco a integridade do indivíduo. Essas complicações podem ser não supurativas, como a febre reumática, e supurativas, como o abscesso peritonsilar. Face a isso, é importante o diagnóstico correto e o tratamento eficaz da faringite. Contudo, há um grande problema na identificação dessa doença, fato que induz a vários tratamentos com antibióticos, que favorecem a seleção de bactérias patogênicas resistentes (SYKES *et al.*, 2020). Por outro lado, há uma nova alternativa através do uso de probióticos que permite a inibição local dos patógenos, o fortalecimento da resposta imunológica e o estabelecimento de um

microambiente favorável ao crescimento de microbiota nativa na faringe (WILCOX *et al.*, 2019).

A patente CN104886255B (AN *et al.*, 2018) revela uma composição alimentar probiótica que tem efeito de alívio na inflamação da garganta causada pela faringite. A invenção consta em um comprimido bucal composto por leite em pó, por bactérias probióticas *Lactobacillus salivarius* subsp. *salicinius* e *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, além de materiais auxiliares, como xilooligossacarídeos e xilitol. O medicamento é tomado via oral diariamente, um comprimido de manhã e outro à noite. Logo, perante os ensaios clínicos humanos, foi verificado que a composição tem bom efeito no alívio sintomático da faringite, gerando conforto ao paciente.

A invenção CN111991429A (ZOU *et al.*, 2020) descreve a aplicação de *Lactobacillus reuteri* DSM17648 inativado na preparação de um produto que ajuda na diminuição de infecções bacterianas orais. O probiótico é usado como um componente ativo exclusivo, desempenhando aumento de resistência à várias bactérias patogênicas na cavidade oral, tal como a *Helicobacter pylori*, entre outros patógenos orais. O efeito da presente invenção é notado pela capacidade bacteriostática que possui, sendo considerado uma excelente opção entre as bactérias probióticas no mercado. As opções de transporte podem ser bem variadas, desde creme dental até spray oral. É importante mencionar que os estudos realizados foram apenas no campo laboratorial, sendo, desta forma, demonstrados os efeitos benéficos que o composto apresenta.

O documento patentário RU2185841C2 (GRAFSKAJA; PORTENKO; LAZDIN, 2002) revela um método para tratamento de faringite crônica em um contexto de disbiose intestinal. Diante disso, é realizado enxágue bucal com solução aquosa de lisozima; depois é executado uma lavagem com solução aquosa de tripsina; em seguida, aplica-se outra solução aquosa de Lugol; e, por fim, é realizado um último enxágue com água fervida. Para complementar e consolidar o tratamento da faringite é ofertado compostos probióticos, tais como “Bifikol” (*Bifidobacterium bifidum* e *Escherichia coli*) além do composto lácteo fermentado “Biokefir” (*Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus lactis*, *Saccharomyces florentinus*, *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium breve* e *Leuconostoc mesenteroides*) com a finalidade de corrigir a disbiose intestinal. Outra característica da invenção é que foi estabelecida uma dieta rica em fibras alimentares,

vitaminas e prebióticos. Dessa forma, os estudos realizados demonstraram que o tratamento realizado associado a correção do equilíbrio microbiológico intestinal resultou na diminuição dos casos de recorrência da doença com efeito mais rápido e duradouro dos resultados.

A patente RU2736046C1 (ZHDANANOVA *et al.*, 2020) estabelece um método que objetiva o tratamento da faringite crônica com perpetuação do efeito clínico obtido. Além do tratamento focado na depleção dos patógenos, no estabelecimento de um microambiente favorável para o restabelecimento das bactérias nativas do trato respiratório superior e no favorecimento de uma melhor resposta imunológica, é executado a oferta de probiótico “Rioflora” (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus* – duas cepas distintas, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus* e *Lactobacillus salivarius*), com o objetivo de restaurar o equilíbrio da microbiota intestinal, fato que estimula a imunidade, aumenta os níveis de imunoglobulina e fortalece a barreira natural no lúmen intestinal contra os microrganismos patógenos. Diante disso, essa invenção consta na administração do medicamento probiótico via oral com 1-3 cápsulas duas vezes ao dia por até seis semanas; enxágue com peróxido de hidrogênio diariamente antes dos outros medicamentos; administração de uma dose diária de vitamina D3 via oral de 1500-2500 UI por quatro a seis semanas; e solução com succinato de emoxipina, ambroxol e novocaína intranasal também diariamente. Foram realizados testes em pacientes, havendo bons resultados. Logo, a invenção garante a estabilidade do efeito clínico, a restauração completa da microbiota da membrana mucosa do trato respiratório superior além da intestinal, assim como a prevenção da cronicidade da doença.

A invenção CN113249244A (Al *et al.*, 2021) revela uma forma de obtenção de *Lactobacillus paracasei* AR340, assim como seu uso para o tratamento de faringite. O probiótico da presente invenção é isolado a partir de produtos alimentares, como “kimchi”, um alimento fermentado típico da culinária coreana. O isolado obtido dessa fonte possui a capacidade de inibição sobre *Streptococcus* β -hemolíticos, tendo em vista suas características bacteriostáticas, anti-inflamatórias e estabilizadoras do contexto microbiológico da faringe. Foram realizados estudos *in vitro* que demonstraram a capacidade de tratamento da faringite causada por bactérias patogênicas, tal como sua segurança para o uso humano, sendo considerada uma boa alternativa probiótica para esta finalidade.

3.2.3 Aplicação de probióticos na amigdalite

As amígdalas são parte do sistema imunológico funcionando no controle de infecções. Contudo, o processo infeccioso pode exceder a capacidade de barreira e gerar a amigdalite aguda, mais frequentemente causada por vírus. Por outro lado, apesar de ser menos frequente, as infecções bacterianas, causadas principalmente pelos *Streptococcus* β -hemolíticos, tendem a gerar sintomas mais severos e, até mesmo, culminar em quadros de repetição, fato que induz o uso demasiado de antibióticos. Dessa forma, observa-se que outros métodos de tratamento estão sendo estabelecidos no mercado, evitando cada vez mais a seleção de microrganismos patogênicos (MIRZA *et al.*, 2020; WIDMANN; JAKOB, 2019).

A patente FI101452B1 (GRAHN; HOLM, 1998) apresenta uma composição probiótica composta preferencialmente por *Streptococcus sanguis* II (cepas a89a, a502 e a505) combinada com *Streptococcus mitis* (cepa a7213). O objetivo principal da invenção é restituir a microbiota afetada pelo tratamento da amigdalite, realizado após o uso do esquema da penicilina. Com isso, os probióticos têm a capacidade de inibir o crescimento de β -*Streptococcus* patogênicos responsáveis pela infecção. A composição é feita pela suspensão dos microrganismos benéficos em meio farmacêuticamente aceitável, que consiste em solução salina fisiológica, com finalidade de manter o pH neutro, e substância láctea (leite desnatado ou Nutramigen®). Em sequência, a fórmula é depositada em bomba spray para administração via oral e via nasal, sendo pulverizada uma vez por dia durante quatro dias, depois uma vez por semana durante um mês e, por fim, uma vez por mês durante outros dois ou três meses. É importante citar que foram realizados testes laboratoriais *in vitro*, assim como testes em humanos, apresentando bons resultados no tratamento e na prevenção da colonização das amígdalas por β -*Streptococcus*.

A patente UA38098U (MARUSYK; SYDORCHUK, 2008) estabelece um método para tratamento da amigdalite lacunar, composto por terapia etiotrópica e sintomática, além da adição do probiótico “Bifidobakterin” (*Bifidobacterium bifidum*). O modelo tem o objetivo de melhorar o tratamento convencional à doença, garantindo o aumento do número de bifidobactérias autóctones com efeito inibitório sobre microrganismos patogênicos. A aplicação do composto é realizada a partir do primeiro dia do tratamento, após as refeições. Depois de 20-30 minutos da realização de gargarejo com solução antisséptica, enxagua-se a cavidade oral com água fervida,

posteriormente gelada, e aplica-se a suspensão probiótica na superfície das amígdalas com dose de 1 ml (três gotas). A invenção foi testada em pacientes e representou uma melhor eficácia se comparado ao tratamento convencional. Logo, o método causa a eliminação dos microrganismos patogênicos que causam a amigdalite e restaura a população de bifidobactérias nativas, mostrando efeito positivo sobre a doença.

O documento patentário KR20190068026A (PARK *et al.*, 2019) revela um método de prevenção e tratamento para um grupo de doenças inflamatórias, dentre elas a amigdalite. A invenção é composta ou pelo uso exclusivo da cepa de *Lactobacillus plantarum* BK-022 ou pelo uso em alimento fermentado anti-inflamatório que apresenta o mesmo probiótico. A primeira opção é preferencialmente administrada por cápsulas contendo o microrganismo; já a segunda, é realizada oralmente através de alimentos fermentados, como “kimchi” (alimentos condimentados com base em hortaliças) e iogurte. Embora essas vias de tratamento não sejam as únicas utilizadas pela presente invenção, elas são consideradas as principais. Além disso, é importante frisar que a bactéria apresenta boa adesão intestinal e tem como objetivo a diminuição de citocinas inflamatórias, como a IL-12, e o aumento de IL-10, que é anti-inflamatória. Diante disso, os inventores atestam que o composto pode ser ofertado aos humanos com segurança, inclusive em longos períodos de uso para fins profiláticos.

Já a patente RU2510749C1 (PLUZHNIKOV *et al.*, 2014) alude a um método de tratamento para amigdalite crônica inespecífica compensada, caracterizada por altos níveis de recorrência. Esse método é composto por dietoterapia, terapia vitamínica, terapia probiótica, terapia antioxidante, oferta de prebióticos, terapia protetora do estresse, terapia imunocorretiva local e terapia tópica de erradicação de patógenos. O principal objetivo desse tratamento é diminuir as condições de desregulação relacionadas ao estresse, fortalecer a capacidade de resposta imunológica e criar condições para o equilíbrio da microbiota local, além de sua restauração por oferta de medicamento probiótico “Bifiform”, que tem por composição as bactérias *Bifidobacterium longum* e *Enterococcus faecium*, sendo administrado uma cápsula via oral três vezes ao dia durante três semanas. Dessa forma, há grande redução na quantidade de patógenos presentes nas amígdalas após a instituição do método, assim como a restauração da microbiota nativa. É de relevância mencionar que foram

realizados estudos em humanos, apresentando bons resultados na diminuição do número de recorrências.

O documento de patente CN113273631A (LIAN, 2021) demonstra seu método de produção para prevenção e alívio de desconforto na garganta e de amigdalite, além de tratar periodontite, halitose, xerostomia e tosse seca. O probiótico é composto por *Lactobacillus crispatus* KT-11 e *Streptococcus salivarius* K12, tal como um pó de bactérias do ácido láctico compostas por *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum* e *Lactobacillus salivarius* HA118; inclusive, possui outros componentes para estabilização da invenção, vitamina C e aromatizantes. É possível, com isso, estabelecer um controle da microbiota local, gerando a inibição da reprodução de bactérias patogênicas. Os testes realizados em pacientes revelaram que o doce apresenta notável efeito terapêutico no tratamento das condições supracitadas.

Foi observado também um método de tratamento para amigdalite crônica RU2572158C1 (LOGUNOVA; NASEDKIN; RUSANOVA, 2015). Diante disso, foi realizado uma lavagem das amígdalas palatinas com solução salina (soro fisiológico a 0,9%) e, logo após, houve oferta local de solução aquosa com N-acetilcisteína a 10% (2 mL para cada amígdala) durante 30 a 40 minutos, com a finalidade de desestabilizar o biofilme formado pelos patógenos. Posteriormente, é injetado via intravenosa um fotossensibilizador (“Radachlorin” a 0,35%) com tempo de exposição de 20 minutos. Feito isso, realiza-se terapia fotodinâmica com irradiação de laser que possui comprimento de onda 662 nm, potência 500 mW, expondo as amígdalas por 15 a 20 minutos, a fim de eliminar os patógenos. Imediatamente após, é realizado a instalação de uma suspensão probiótica “Florin Forte” (*Bifidobacterium bifidum* e *Lactobacillus plantarum*) diluída na proporção de 1 sachê por 5 ml de solução, mantendo-se a oferta da suspensão probiótica durante três semanas após tratamento. Dessa forma, foi analisado através de testes em pacientes com amigdalite crônica que o método da presente invenção aumenta a eficácia no tratamento da doença pela destruição do biofilme formado pelos patógenos, além de inibir o crescimento de novos microrganismos perniciosos, tendo em vista a reposição da microbiota local com bactérias benéficas.

3.2.4 Aplicação de probióticos na sinusite

A sinusite é mais comumente causada por infecções virais, que estabelecem frequentemente quadros agudos. Diante disso, um dos grandes problemas está na desregulação da atividade ciliar da mucosa, fazendo com que os riscos de infecção secundária bacteriana sejam aumentados. Por outro lado, pode haver a cronificação da doença, sendo causa de muito desconforto, visto que os principais sintomas são cefaleia intensa, gotejamento nasal anterior e pós-nasal, podendo até mesmo causar febre. Além disso, outras causas podem gerar distúrbios no trato sinusal, como a sinusite odontogênica, que pode ocorrer através de granuloma dentário (BLEIER; PAZ-LANSBERG, 2021; ZENGEL, 2019).

Outro documento de patente, relatando probiótico de etiologia fúngica, foi reportado para o tratamento dessa infecção UA43870U (ZABOLOTNYI *et al.*, 2009). Ele é realizado através de uma combinação de elementos, como o uso oral de antifúngicos sistêmicos, o uso tópico de soluções antissépticas, o uso intramuscular de polioxidônio ou timalina (imunotrópicos) e a utilização da composição probiótica “Bifiform”. Este medicamento é composto pelas bactérias *Bifidobacterium longum* e *Enterococcus faecium*, sendo administrado oralmente com duas cápsulas por dia durante quatorze dias. Dessa forma, o objetivo principal é a estimulação imunológica do indivíduo, tanto localmente quanto sistemicamente. Portanto, o método demonstra, através de estudo em humanos, a comprovação de sua eficácia, tendo em vista o prolongamento dos períodos sem recorrência de adoecimento.

A patente UA38672U (YAROVA; YATSENKO, 2009) também refere um método de tratamento, assim como a invenção anterior. Entretanto, ela objetiva tratar exacerbações de sinusite maxilar de etiologia odontogênica, introduzindo microrganismo probiótico. Isso aumenta a eficiência dos outros elementos que compõem o presente modelo, como remoção do dente acometido, sinusectomia, estabelecimento de terapia antibiótica e anti-histamínica, aplicação de gotas nasais com fármaco vasoconstritor, lavagem sinusal com solução antimicrobiana e elixir contendo lisozima, além do probiótico “Lactovit Forte” (*Bacillus coagulans*), cuja posologia é feita com uma cápsula duas vezes ao dia durante três semanas. Dessa forma, previne-se o desenvolvimento de disbiose após antibioticoterapia, reduzindo as chances de recorrência e a duração de internações hospitalares da

doença. É importante citar que a invenção também foi testada em humanos, apresentando bons resultados quanto ao regime de tratamento.

O documento patentário US6767537B2 (NICOLAY, 2004) estabelece tanto uma composição quanto um método de tratamento para sinusite crônica em humanos. Diante disso, a invenção revela uma composição de microrganismos probióticos, preferencialmente *Lactobacillus acidophilus* e *Lactobacillus rhamnosus*, além do *Bifidobacterium longum* e *Bifidobacterium breve* em quantidade suficiente para minimizar a presença do patógeno nos seios paranasais. O método é realizado pela mistura das bactérias à água destilada e posterior aplicação nasal, através de spray ou por lavagem, umedecendo os seios da face com o fármaco. No primeiro, são efetuados seis ciclos em cada narina, antes de dormir; já na última forma, é feita a aplicação duas ou três vezes em cada narina, também antes de dormir. Dessa forma, o tratamento, realizado em duas noites seguidas, resolve os sinais e sintomas da sinusite em aproximadamente duas semanas após o tratamento.

Ainda nos resultados encontrados para sinusite, a invenção WO2007/133188A1 (COBB, M.; COBB, A., 2007) estabeleceu um método de tratamento ou profilaxia de doenças e/ou outras condições fisiológicas diversas. Dentre elas, estão elementos como autismo, asma, doença do refluxo gastroesofágico, entre outras, inclusive a sinusite. Logo, tem por objetivo tratar essas condições através do uso de microrganismos probióticos, dentre eles o *Bacillus subtilis*, *Bacillus coagulans* e *Enterococcus faecalis*. Uma vez estabelecido o diagnóstico e a estratégia de tratamento, a porcentagem relacionada ao peso dessas bactérias é definida, além do que a forma de administração, a qual pode ser oral, tópica, intramuscular, entre outras, também pode influenciar na proporção do composto a ser utilizado. Embora a sinusite esteja dentro do grupo das doenças tratáveis pelo composto probiótico, ainda há muitos avanços a serem estabelecidos para a presente invenção.

3.2.5 Uso de probióticos na rinossinusite crônica

A RSC (rinossinusite crônica) é uma doença da mucosa nasossinusal muito heterogênea, que é caracterizada por uma inflamação persistente com células inflamatórias diferentes por pelo menos 12 semanas. Pode, fenotipicamente, apresentar-se com polipose nasossinusal (RSCcPNS), bem como sem polipose

nasossinusal (RSCsPNS). Sua patogênese ainda não é bem clara, logo, acredita-se que seja causada por uma disfunção do sistema imunológico dos seres humanos (ANSELMO-LIMA *et al.*, 2015; LI *et al* 2019).

Acerca dessa doença, o presente estudo encontrou apenas a patente WO2019/006534A1 (DESROSIERS, 2019) que se refere ao manejo da RSC resistente ao tratamento médico e/ou cirúrgico convencional, tal como tratamento com corticosteroides. Esse manejo, consiste na aplicação tópica, por enxágue do seio nasal ou irrigação de forma segura e eficaz, de uma composição probiótica ou mistura de diferentes cepas probióticas de bactérias do ácido láctico (LAB, *Lactic acid bacteria*), como por exemplo *Lactococcus lactis* 316, em tampão salino, somada a uma quantidade eficaz de agente anti-inflamatório, como corticosteroides, com a finalidade de melhorar ou restaurar a resposta ao tratamento da RSC resistente à corticoterapia. Após um ensaio clínico seguro realizado em humanos, os inventores concluíram que o tratamento incluindo o uso de probióticos foi eficaz na melhora dos sintomas e índices de qualidade específicos da doença, bem como das condições dos seios da face dos pacientes avaliados por endoscopia durante os períodos de tratamento e acompanhamento. Essa invenção demonstra evidência promissora no tratamento da RSC resistente (ENDAM *et al.*, 2020), porém é necessário que sejam realizados mais estudos clínicos a fim de refinar e fundamentar essa opção de tratamento alternativo com o uso de probióticos tanto para a RSC, quanto para outras doenças do trato respiratório superior (DE BOECK *et al.*, 2021).

3.2.6 Aplicação de probióticos na laringite

A laringite também é uma desordem comum entre as afecções do trato respiratório superior. É definida como a inflamação da laringe, podendo apresentar-se como quadro agudo ou crônico. Além disso, sua característica pode ser infecciosa, inflamatória ou traumática, através do uso excessivo da voz. Logo, a primeira consta como a principal causa etiológica, que pode ser viral, mais frequente, bacteriana e fúngica (WOOD; ATHANASIADIS; ALLEN, 2014). É importante citar que no acometimento da laringe raramente ocorre apenas um sintoma, sendo comum a apresentação de vários elementos acompanhados, como tosse, pigarro, sensação de corpo estranho na garganta, superabundância de muco e gotejamento pós-nasal (STACHLER; DWORKIN-VALENTI, 2017).

A patente RU2542380C2 (GIJERMAR; FLAVIN; TANGI, 2015), refere-se à aplicação da bactéria *Lactobacillus casei*, associada ao *Lactobacillus bulgaricus* e *Streptococcus thermophilus*, que estimulam a resposta imunológica, através das células NK (*Natural Killer*) e dos neutrófilos. Seu objetivo está relacionado ao aumento da resistência às doenças infecciosas comuns, como gastroenterites, infecções do trato respiratório inferior e superior, dentre elas, a laringite. Desta forma, o produto probiótico é administrado oralmente, sendo a forma de veículo uma composição láctea de leite fermentado (ACTIMEL®). Os estudos demonstram efetividade na ação do produto em crianças, adultos imunocompetentes e idosos, além de haver uma boa aplicabilidade em tabagistas, diminuindo as chances de infecções da laringe. A composição deve ser administrada, preferencialmente, em sujeitos com idade menor que 65 anos. Portanto, a bebida láctea fermentada apresentou efeito significativo e consistente na capacidade de estimular a resistência imunológica, através do aumento dos neutrófilos e das células NK.

3.2.7 Uso de probióticos na epiglote, adenoidite e laringotraqueobronquite aguda

Com relação a epiglote, adenoidite e laringotraqueobronquite aguda não foram encontradas invenções relacionadas ao uso de probióticos no que concerne a qualquer intervenção profilática ou terapêutica nos documentos de patentes desse estudo.

4 CONCLUSÃO

Com base nos resultados observados nesta prospecção tecnológica, o uso de probióticos em doenças do trato respiratório superior é uma realidade no cenário patentário e representa uma alternativa aos tratamentos convencionais já estabelecidos, apresentando-se de forma promissora nos documentos analisados. Evidenciou-se nas patentes que, de uma forma geral, foi predominante a utilização de probióticos dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, que já são conhecidos em outras aplicações diferentes das doenças respiratórias, principalmente aquelas relacionadas ao trato gastrointestinal.

Perante o estudo realizado, observou-se que algumas patentes utilizam o efeito imunomodulador, através da via intestinal, para alcançar uma resposta imunológica sistêmica a fim de contemplar o tratamento de diversas doenças alérgicas, inclusive as doenças do trato respiratório superior, ou seja, um efeito distante da ação primária do probiótico. Apesar disso, foi percebido um grande avanço no que concerne a aplicações tópicas, ou seja, probióticos que interagem diretamente com a microbiota nasal e oral, o que garante uma abordagem terapêutica mais rápida e com menos efeitos colaterais de acordo com as invenções analisadas.

A aplicação dos probióticos, na esfera do presente estudo, apresenta-se em expansão de investimentos tecnológicos, não só com invenções influenciadas pela medicina tradicional chinesa, mas também com a crescente participação de outros países no desenvolvimento de novas invenções, oferecendo uma grande variedade de microrganismos probióticos que podem ser utilizados promissora. É importante destacar que os maiores investimentos estão alocados na iniciativa privada, representando a principal potência no desenvolvimento de novas tecnologias referentes ao tema. Por fim, um fator primordial para estas invenções está relacionado ao fator segurança, que demanda a realização exaustiva de estudos e ensaios clínicos mais refinados, com a finalidade de garantir não somente a eficácia terapêutica, mas também a consolidação da aplicabilidade do produto e a diminuição das limitações científicas apreciadas em determinadas invenções.

REFERÊNCIAS

- AL, L. *et al.* 副乾酪乳桿菌可拮抗咽炎病原菌 β 溶血性鏈球菌. Depositor: Univ Shanghai Science & Tech. CN n. 113249244A. Deposit: 13 aug. 2021.
- ÁLVAREZ-ARRAÑO, V.; MARTÍN-PELÁEZ, S. Effects of probiotics and synbiotics on weight loss in subjects with overweight or obesity: a systematic review. **Nutrients**, v. 13, n. 10, 17 out. 2021.
- AN, Y. *et al.* 具有缓解咽喉部炎症功效的益生菌食品组合物及食品. Depositor: Inner Mongolia Yili Ind Group. CN n. 104886255B. Deposit: 9 sept. 2015. Granted: 27 nov. 2018.
- ANSELMO-LIMA, W. T. *et al.* Rhinosinusitis: evidence and experience. A summary. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 81, n. 1, p. 8–18, 2015.
- BLEIER B.S.; PAZ-LANSBERG M. Acute and chronic sinusitis. **Med Clin North Am**, v. 105, n. 5, p. 859–870, 2021.
- CERVIN, A. U. The potential for topical probiotic treatment of chronic rhinosinusitis, a personal perspective. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 7, n. JAN, p. 1–6, 2018.
- COBB, M.; COBB, A. **Treatment of disease states and adverse physiological conditions utilizing anti-fungal compositions**. Depositor: Cobb & Company Llp, Cobb Mark, Cobb Alyson. WO n. 2007/133188 A1. Deposit: 22 nov. 2007.
- DAISUKE, F. *et al.* 抗過敏成分. Depositor: Kirin Brewery. CN n. 1767839B. Deposit: 6 May. 2006. Granted: 22 Aug. 2012.
- DE BOECK, I. *et al.* Lactic acid bacteria as probiotics for the nose? **Microbial Biotechnology**, v. 14, n. 3, p. 859–869, 2021.
- DESROSIERS, M. **probiotic-based treatment of resistant chronic rhinosinusitis**. Depositor: Probionase Therapies Inc. WO n. 2019/006534A1. Deposit: 10 jan. 2019.
- DI PIERRO, F. Assessment of efficacy of BLIS-Producing Probiotic K12 for the prevention of group A *Streptococcus* Pharyngitis: a short communication. **Probiotics and Antimicrobial Proteins**, v. 11, n. 1, p. 332–334, 2019.
- EL DIB, R. *et al.* Probiotics for the treatment of depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 45, p. 75–90, 2021.
- EMRE, I. E. *et al.* The effect of probiotics on prevention of upper respiratory tract infections in the paediatric community - a systematic review. **Beneficial microbes**, v. 11, n. 3, p. 201–211, 11 maio 2020.

ENDAM, L. M. *et al.* Intranasal application of *Lactococcus lactis* W136 Is safe in chronic rhinosinusitis patients with previous sinus surgery. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, p. 1–15, oct. 2020.

GASBARRINI, G.; BONVICINI, F.; GRAMENZI, A. Probiotics history. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 50, p. S116–S119, dec. 2016.

GIJERMAR, E.; FLAVIN, I.L.; TANGI, Z. **Композиции, содержащие *Lactobacillus casei*, для повышения устойчивости к распространенным инфекционным заболеваниям.** Depositor: Kompani Zherveh Danon. RU n. 2542380C2. Deposit: 20 feb. 2015. Granted: 20 feb. 2015.

GRAFSKAJA, N.A.; PORTENKO, G.M.; LAZDIN, O.A. **Способ лечения хронического фарингита на фоне дисбактериоза кишечника.** Depositor: Tverskaja Medakademija, Grafskaja Natal Ja Aleksandrov, Portenko Gennadij Mikhajlovich, Lazdin Oleg Andreevich. RU n. 2185841C2. Deposit: 27 jul. 2002. Granted: 27 jul. 2002.

GRAHN, E.E.; HOLM, S.E.F. **Menetelmä tonsilliitin ennalta ehkäisyyn ja/tai hoitoon tarkoitetun farmaseuttisen valmisteiden valmistamiseksi.** Depositor: Grahn Eva E., Holm Stig Edvin Folke. FI n. 101452B1. Deposit: 30 jun. 1998. Granted: 30 jun. 1998.

HAO, Q.; DONG, B. R.; WU, T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2015, n. 2, 2015.

HILL, C. *et al.* Expert consensus document: the international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, v. 11, n. 8, p. 506–514, 2014.

HU, W. *et al.* **種治療過敏性鼻炎の噴鼻剤の製備方法.** Depositor: Guangzhou Bioform Biotechnology Co Ltd, Guangzhou Jinsheng Biological Tech Co Ltd. CN n. 111419883A. Deposit: 17 jul. 2020.

JIN, H. *et al.* Probiotic and prebiotic interventions for non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and network meta-analysis. **Beneficial microbes**, v. 12, n. 6, p. 517–529, 16 nov. 2021.

KIM, D. **用于制备治疗或预防过敏性疾病的药物的用途.** Depositor: KIM DAE-HYUN. CN n. 104093412B. Deposit: 8 oct. 2014. Granted: 13 jul. 2018.

KONO, S. *et al.* **粘膜の非特異的過敏症の予防薬または治療薬.** Depositor: Biofermin Pharma. JP n. 2010090073A. Deposit: 22 apr. 2010.

LI, B. *et al.* Association between serum vitamin D and chronic rhinosinusitis: a meta-analysis. **Braz J Otorhinolaryngol**, v. 87, n. 2, p. 178–187, 2019.

LIAN, Q. 種緩解咽喉和口腔不適的糖片及其製備方法. Depositor: Acorn Beauty Health Industrial Invest Co Ltd CN n. 113273631A. Deposit: 20 aug. 2021.

LIU, X. *et al.* 副乾酪乳桿菌緩解過敏性鼻炎及其應用副乾酪乳桿菌. Depositor: Beijing Ketuo Hengtong Biotechnology Co Ltd. CN n. 111575211A. Deposit: 25 aug. 2020a.

LIU, X. *et al.* 可緩解或治療過敏性疾病的副乾酪乳桿菌及可緩解或治療過敏性疾病的副乾酪乳桿菌的應用. Depositor: Mengniu Dairy Group Co Ltd. CN n. 111575204A. Deposit: 25 aug. 2020b.

LOGUNOVA, E.V.E.; NASEDKIN, A.N.; RUSANOVA, E.V. **Способ лечения хронического тонзиллита.** Depositor: G Bjudzhetnoe Uchrezhdenie Zdravookhraneniya Mo, Oblasti Mo Oblastnoj Ni Klinicheskij Inst Im M F Vla [RU]. n. 2572158C1 Deposit: 27 dec. 2015. Granted: 27 dec. 2015.

MACHADO, T. *et al.* Rhinophototherapy, an alternative treatment of allergic rhinitis: Systematic review and meta-analysis. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 87, n. 6, p. 742–752, 2021.

MARKOWIAK, P.; ŚLIZEWSKA, K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. **Nutrients**, v. 9, n. 9, 2017.

MARUSYK, H.P.; SYDORCHUK, I.Y. **Спосіб лікування лакунарного тонзиліту.** Depositor: University Bukovyna State Medical. UA n. 38098U. Deposit: 25 dec. 2008.

MILETOVIC, U.M. **Мешавина три одабрана пробиотичка соја за људску употребу.** RS n. 20180637A1. Deposit: 31 dec. 2019.

MIRZA, A. *et al.* The Association between vitamin D deficiency and recurrent tonsillitis: a systematic review and meta-analysis ahmad. **Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 163, n. 5, p. 883–891, 2020.

NICOLAY, P. A. **Composition and method for the treatment of sinusitis.** Depositor: Nicolay Phil Arnold. US n. 6767537B2. Deposit: 14 Feb. 2002. Granted: 27 jul. 2004.

OZEN, M.; DINLEYICI, E. C. The history of probiotics: The untold story. **Beneficial Microbes**, v. 6, n. 2, p. 159–165, 2015.

PARK, C.W. *et al.* **БК-022 락토바실러스 플란타룸 БК-022 또는 이를 포함하는 항염증 조성물.** Depositor: Vegut. KR n. 20190068026A. Deposit: 18 jun. 2019.

PARK, M. *et al.* **홍삼 발효액을 함유하는 알레르기 비염 치료용 식품 조성물.** Depositor: Bifido Co., LTD. KR n. 1011815240000B1. Deposit: 15 apr. 2010. Granted: 10 sept. 2012.

PLUZHNIKOV, N. N. *et al.* **Способ лечения (терапии) компенсированного неспецифического хронического тонзиллита.** Depositor: Federal Noe G

UCHREZHDENIE ZDRAVOOKHRANENIJA KLINICHESKAJA BOL NITSA N122 Im L G Sokolova Federal N.RU n. 2510749C1. Deposit: 27 mar. 2014. Granted: 10 apr. 2014.

RASHIDI, K. *et al.* Effect of probiotic fermented dairy products on incidence of respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 20, n.1, p. 1–12, 2021.

REID, G. Probiotics: definition, scope and mechanisms of action. **Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology**, v. 30, n. 1, p. 17–25, 2016.

SANTACROCE, L.; CHARITOS, I. A.; BOTTALICO, L. A successful history: probiotics and their potential as antimicrobials. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 17, n. 8, p. 635–645, 2019.

STACHLER, R. J.; DWORKIN-VALENTI, J. P. Allergic laryngitis: unraveling the myths. **Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery**, v. 25, n. 3, p. 242–246, 2017.

STEINER, N. C.; LORENTZ, A. Probiotic potential of *Lactobacillus* Species in allergic rhinitis. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 182, n. 9, p. 807–818, 2021.

SYKES, E.A. *et al.* Pharyngitis: Approach to diagnosis and treatment. **Can Fam Physician**, v. 66, n. 4, p. 251–257, 2020.

TRUSH, E. A. *et al.* The Evolution of human probiotics: challenges and prospects. **Probiotics and Antimicrobial Proteins**, v. 12, n. 4, p. 1291–1299, 2020.

WANG, C. *et al.* 益生菌試劑及其製備方法和應用. Depositor: Shanghai Urban Construction Vocational College. CN n. 111139204A. Deposit: 12 may. 2020.

WANG, F. 自製噴鼻劑泡騰片. Depositor: Beijing Ruishang Tianqi Tech Co Ltd. CN n. 112438997A. Deposit: 5 Mar. 2021.

WANG, M. *et al.* 植物乳桿菌SD-H9、植物乳桿菌SD-H9益生菌微生物製劑及乳桿菌的應用植物SD-H9. Depositor: Shenzhen Bgi Agriculture Application Res Institute. CN n. 111647526A. Deposit: 11 sept. 2020.

WANG, X. *et al.* 用于预防和治疗过敏性鼻炎的益生菌组合物及基于其的鼻用制剂和制备方法. Depositor: Fourth Military Medical Univ Pla. CN n. 109512854B. Deposit: 26 mar. 2019. Granted: 10 sept. 2021.

WIDMANN, M.; JAKOB, M. Rachenentzündung: tonsillitis oder pharyngitis? **MMW Fortschr Med**, v. 161, n. 18, p. 54–57, 2019.

WILCOX, C. R. *et al.* Effectiveness of the probiotic *Streptococcus salivarius* K12 for the treatment and / or prevention of sore throat: a systematic review. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 25, n. 6, p. 673–680, 2019.

WIPO. **Global Innovation Index 2021**: tracking Innovation through the COVID-19 Crisis. Geneva: World Intellectual Property Organization. 2021b.

WIPO. **World Intellectual Property Indicators 2021**. Geneva: World Intellectual Property Organization, 2021a.

WIPO. **IPC publication**. Geneva: World Intellectual Property Organization, 2021c.

Available in:

<http://ipc.inpi.gov.br/classifications/ipc/ipcpub/?notion=scheme&version=20210101&symbol=none&menulang=pt&lang=pt&viewmode=f&fipcp=no&showdeleted=yes&indexes=no&headings=yes¬es=yes&direction=o2n&initial=A&cwid=none&tree=no&searchmode=smart>. Accessed on: 5 jan. 2022.

WOOD, J. M.; ATHANASIADIS, T.; ALLEN, J. Laryngitis. **BMJ (Online)**, v. 349, n. October, p. 1–6, 2014.

YADAV, M.; MANDEEP; SHUKLA, P. Probiotics of diverse origin and their therapeutic applications: a review. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 39, n. 5, p. 469–479, 2020.

YAMAMOTO, N.; ISHIDA, Y.; BANDO, I. **Antiallergic agent, utilization thereof for reducing allergy and method of reducing allergy**. Depositor: Calpis Co Ltd. US n. 8003092B2. Deposit: 19 feb. 2009. Granted: 23 aug. 2011.

YAROVA, S.P.; YATSENKO, K.O. **Спосіб лікування гострого стану одонтогенного верхньощелепного синуситу**. Depositor: Univ Horkyi Donetsk Nat Med. UA n. 38672U. Deposit: 12 jan 2009.

ZABOLOTNYI, D.I. *et al.* **Спосіб комплексного лікування хворих на синусит мікотичного генезу**. Depositor: Kolomiichenko Inst of Otolaryngology of Ams of Ukraine Public Institution Prof. UA n. 43870U. Deposit: 10 sept. 2009. Granted: 10 sept. 2009.

ZENGEL P. Sinusitis, Otitis, Laryngitis und Co.: Wann Antibiotika verschreiben? **MMW Fortschr Med**, v. 161, n. 1, p. 40–44, 2019.

ZHDANANOVA, I.I. *et al.* **Способ лечения хронического фарингита**. Depositor: Zhdanova Inna Iurevna. RU n. 2736046C1. Deposit: 11 nov. 2020. Granted: 11 nov. 2020.

ZOU, H. *et al.* **羅伊氏乳桿菌在製備抗口腔細菌感染產品中的應用**. Depositor: Hunan Tiangenle Weijun Tech Co Ltd. CN n. 111991429A. Deposit: 27 nov. 2020.