

UNIVERSIDADE DO VALE DO PARAÍBA  
INSTITUTO DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA

LARISSA FOGAÇA SAUD

**DESENVOLVIMENTO DE PIRULITO COM FOTOSSENSIBILIZADOR PARA  
APLICAÇÃO ORAL DA TERAPIA FOTODINÂMICA**

**DEVELOPMENT LOLLIPOP WITH PHOTOSENSITIZER FOR ORAL  
APPLICATION OF PHOTODYNAMIC THERAPY**

São José dos Campos  
2024

**LARISSA FOGAÇA SAUD**

**DESENVOLVIMENTO DE PIRULITO COM FOTOSSENSIBILIZADOR PARA  
APLICAÇÃO ORAL DA TERAPIA FOTODINÂMICA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica da Universidade do Vale do Paraíba como complementação dos créditos necessários para obtenção do grau de Mestre em Engenharia Biomédica.

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Ferreira-Strixino

São José dos Campos  
2024

## TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE DIVULGAÇÃO DA OBRA

### Ficha catalográfica

Saud, Larissa Fogaça

Desenvolvimento de pirulito com fotossensibilizador para aplicação oral da terapia fotodinâmica / Larissa Fogaça Saud; orientadora, Profa Dra. Juliana Ferreira Strixino. - São José dos Campos, SP, 2024.

1 CD-ROM, 42 p.

Dissertação (Mestrado Acadêmico) - Universidade do Vale do Paraíba, São José dos Campos. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica.

Inclui referências

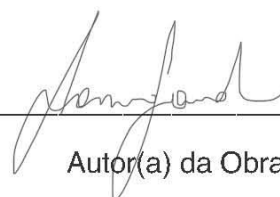
1. Engenharia Biomédica. 2. Azul de metileno. 3. Fotoquimioterapia. 4. Xerostomia. I. Ferreira Strixino, Profa Dra. Juliana, orient. II. Universidade do Vale do Paraíba. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica. III. Título.

Eu, Larissa Fogaça Saud, autor(a) da obra acima referenciada:

Autorizo a divulgação total ou parcial da obra impressa, digital ou fixada em outro tipo de mídia, bem como, a sua reprodução total ou parcial, devendo o usuário da reprodução atribuir os créditos ao autor da obra, citando a fonte.

Declaro, para todos os fins e efeitos de direito, que o Trabalho foi elaborado respeitando os princípios da moral e da ética e não violou qualquer direito de propriedade intelectual sob pena de responder civil, criminal, ética e profissionalmente por meus atos.

São José dos Campos, 29 de Novembro de 2024.



\_\_\_\_\_  
Autor(a) da Obra

Data da defesa: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

---

LARISSA FOGAÇA SAUD

**“DESENVOLVIMENTO DE PIRULITO COM FOTOSENSIBILIZANTE PARA A APLICAÇÃO ORAL DA  
TERAPIA FOTODINÂMICA”.**

Dissertação aprovada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre, do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica, do Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento da Universidade do Vale do Paraíba - Univap, pela seguinte banca examinadora:

Renata de A. Canevari	<i>Renata de A. Canevari</i>
Juliana F. Strixino	<i>Juliana F. Strixino</i>
Cristina P. Soares	<i>Cristina P. Soares</i>
Danielle L. C. de Carvalho	<i>Danielle L. C. de Carvalho</i>

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Juliana Ferreira Strixino

Diretora do IP&D – Univap

São José dos Campos, 03 de maio de 2024.

Dedico esse trabalho a todos os pacientes oncológicos que já atendi, em especial as crianças. Vocês me motivam a criar, a sempre enxergar a alegria nas situações mais difíceis da vida, e a compreender que o presente da vida é o “agora”.

## **Agradecimentos**

Á Deus, por sempre iluminar meu caminho.

Aos meus pais e avós por sempre acreditarem em mim, e fornecerem toda ajuda necessária para que esse trabalho fosse finalizado.

Ao meu marido e filhas por sempre estarem juntinho de mim, mesmo nos momentos mais desafiadores

A minha orientadora por me encorajar a não desistir

E a todas as pessoas que ajudaram direto ou indiretamente a produção do Doctive.  
Minha eterna gratidão.

## DESENVOLVIMENTO DE PIRULITO COM FOTOSSENSIBILIZADOR PARA APLICAÇÃO ORAL DA TERAPIA FOTODINÂMICA

**RESUMO:** A saliva desempenha funções cruciais na cavidade bucal, como a formação do bolo alimentar, lubrificação da região de faringe/laringe e prevenção de cáries e doenças oportunistas. A hipossalivação, redução na produção salivar, é um efeito colateral frequente em pacientes submetidos a quimioterapia (QT) e radioterapia (RT), especialmente quando afeta a região de cabeça e pescoço. Esse quadro resulta em toxicidade, interações medicamentosas e dificuldades no manejo dos sintomas, impactando negativamente a qualidade de vida dos pacientes. As alternativas terapêuticas, como a saliva artificial, têm mostrado limitações, como a piora de náuseas e o "gosto metálico" persistente após a QT, dificultando a adesão ao tratamento. Este estudo teve como objetivo o desenvolvimento de um pirulito contendo azul de metileno (AM) para tratar infecções oportunistas e melhorar a xerostomia, com maior adesão, praticidade e melhoria na qualidade de vida do paciente. O AM atua como fotossensibilizador na terapia fotodinâmica, proporcionando uma solução prática e eficaz. Lollipops compostos por corantes, como o AM, tornam a forma de apresentação do produto mais atraente, atendendo de maneira lúdica e eficaz a demanda de pacientes pediátricos, acamados ou em regime homecare. Foram produzidos 67 pirulitos, nos quais foram realizados testes para avaliar sua qualidade. A espectrofotometria foi utilizada para analisar as diferentes concentrações de AM, obtendo-se a curva de calibração necessária. A análise de pH foi realizada com um potenciômetro digital, e os resultados das amostras variaram entre 4,7 e 4,8, indicando consistência na quantidade de ácido cítrico. Para avaliar a umidade residual, que é essencial para a estabilidade do produto, utilizou-se estufa a vácuo. Os valores de umidade residual obtidos foram de 1,1% para a amostra 1, 1,5% para a amostra 2 e 1,2% para a amostra 3, o que é considerado adequado para garantir a durabilidade do pirulito. Além disso, o estudo de estabilidade foi realizado em três temperaturas diferentes (5°C, 30°C e 40°C) ao longo de 12 semanas. Os pirulitos mantiveram-se estáveis a 25°C por até 90 dias. No entanto, quando armazenados a 30°C e 40°C, o produto sofreu deformações nas semanas seguintes, indicando que a temperatura ideal de armazenamento é 25°C. Esses resultados demonstram que o produto desenvolvido é eficiente, com boa estabilidade e praticidade, tornando-se uma solução inovadora para melhorar a adesão ao tratamento de xerostomia e infecções oportunistas em pacientes oncológicos.

**Palavras chaves:** Azul de metileno, pirulito, terapia fotodinâmica, xerostomia.

## **DEVELOPMENT LOLLIPOP WITH PHOTOSENSITIZER FOR ORAL APPLICATION OF PHOTODYNAMIC THERAPY**

**ABSTRACT:** Saliva plays crucial roles in the oral cavity, such as forming the food bolus, lubricating the pharynx/larynx region, and preventing cavities and opportunistic diseases. Hyposalivation, a reduction in salivary production, is a common side effect in patients undergoing chemotherapy (CT) and radiotherapy (RT), especially when it affects the head and neck region. This condition results in toxicity, drug interactions, and difficulties in managing symptoms, negatively impacting patients' quality of life. Therapeutic alternatives, such as artificial saliva, have shown limitations, such as worsening nausea and a persistent "metallic taste" after CT, making treatment adherence difficult. This study aimed to develop a lollipop containing methylene blue (MB) to treat opportunistic infections and improve xerostomia, with greater adherence, practicality, and improved patient quality of life. MB acts as a photosensitizer in photodynamic therapy, providing a practical and effective solution. Lollipops containing dyes such as methylene blue make the product presentation more attractive, meeting the demands of pediatric patients, bedridden patients or those undergoing homecare in a fun and effective way. Sixty-seven lollipops were produced and tested to assess their quality. Spectrophotometry was used to analyze the different concentrations of AM, obtaining the necessary calibration curve. The pH analysis was performed using a digital potentiometer, and the results of the samples ranged from 4.7 to 4.8, indicating consistency in the amount of citric acid. A vacuum oven was used to assess residual moisture, which is essential for product stability. The residual moisture values obtained were 1.1% for sample 1, 1.5% for sample 2 and 1.2% for sample 3, which is considered adequate to ensure the durability of the lollipop. Furthermore, the stability study was performed at three different temperatures (5°C, 30°C and 40°C) over 12 weeks. The lollipops remained stable at 25°C for up to 90 days. However, when stored at 30°C and 40°C, the product suffered deformations in the following weeks, indicating that the ideal storage temperature is 25°C. These results demonstrate that the developed product is efficient, with good stability and practicality, becoming an innovative solution to improve adherence to the treatment of xerostomia and opportunistic infections in cancer patients.

**Key words:** Methylene blue, lollipop, photodynamic therapy. Xerostomia.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Imagens do protótipo inicial do pirulito (A, B) e da versão final do produto.....	28
Figura 2– Espectro UV-Vis da solução aquosa em meio ácido do corante AM .....	28
Figura 3 – Curva de calibração obtida em diversas concentrações para o corante AM .....	30
Figura 4– Porcentagem de atividade metabólica avaliada pela metabolização do sal de Resazurin por biofilme de <i>Acinetobacter baumannii</i> , após irradiação. ....	33

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Composição do Bluecare Pirulito de acordo com o Sistema Internacional de Unidades .....	22
Quadro 2 – Testes realizados e resultados. NA – Não Analisado. ....	31

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>15</b>
2.1	OBJETIVO GERAL.....	15
2.2	OBJETIVO ESPECÍFICO.....	15
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>16</b>
3.1	FUNÇÕES DA SALIVA.....	16
3.2	XEROSTOMIA .....	17
3.3	TRATAMENTOS.....	18
3.4	TERAPIA FOTODINÂMICA.....	19
3.5	AZUL DE METILENO .....	20
3.6	APLICAÇÕES DO PRODUTO .....	20
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODO .....</b>	<b>22</b>
4.1	DESENVOLVIMENTO DO PIRULITO DE AZUL DE METILENO .....	22
<b>4.1.1</b>	<b>Testes de avaliação dos produtos.....</b>	<b>25</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>27</b>
5.1	ATIVIDADE METABÓLICA DE <i>Acinetobacter baumannii</i> APÓS IRRADIAÇÃO	32
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>34</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>37</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>38</b>
	<b>ANEXO A – INPI.....</b>	<b>42</b>
	<b>ANEXO B – PATENTE .....</b>	<b>43</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia Estatística (IBGE, 2023), observa-se no Brasil aumento na expectativa de vida, indicando setenta e nove anos para mulheres e setenta e dois para homens, devido a uma variedade de fatores, incluindo um acesso ampliado aos serviços de saúde, aumento significativo na área de pesquisas e vacinas de uma forma geral, desencadeando mudança na pirâmide populacional. Esse cenário necessita de atenção especial para manutenção de saúde e qualidade de vida dessa parcela da população. Assim como ocorreram alterações nas políticas de aposentadoria em nosso país, é igualmente necessário considerar estratégias para garantir que a população idosa tenha acesso às diversas modalidades de tratamento e manutenção da saúde (IBGE, 2023).

O câncer acomete os idosos com maior frequência em relação ao restante da população, e por ser doença resistente e muito adaptável, o tratamento é sempre um desafio, além de apresentar diversos efeitos colaterais, que infelizmente quando somados a alguma comorbidade (o que é muito comum, principalmente em idosos), pode ser fatal. E 2020 foram registrados 625 mil novos casos dessa doença no nosso país, e esse número tem aumentado ano a ano (Instituto Nacional do Câncer, 2020).

Quimioterápicos cada vez mais potentes e complexos, frequentemente associados a imunoterapias e/ou radioterapias, têm aumentado a eficácia no tratamento de diversas patologias. Contudo, esses tratamentos também estão relacionados a uma ampla gama de efeitos colaterais. Dentre as estruturas frequentemente afetadas, destaca-se a mucosa oral, cuja integridade pode ser comprometida, resultando em desconforto significativo. Em casos mais graves, a presença de lesões orais, como doenças oportunistas e/ou mucosites, pode comprometer a alimentação e a hidratação do paciente, levando, em algumas situações, à necessidade de interrupção do tratamento (Hespanhol, 2008).

O manejo de pacientes oncológicos representa um grande desafio, especialmente devido ao uso de uma ampla variedade de medicamentos. As interações medicamentosas e a toxicidade associada ao tratamento são complicações frequentemente observadas nesse contexto. Em relação às lesões orais decorrentes de tratamentos oncológicos, como quimioterapia e/ou radioterapia, abordagens terapêuticas tradicionais têm incluído o uso de remédios caseiros, protetores de mucosa e enxaguantes à base de sal e água. No entanto, estudos baseados em evidências científicas têm demonstrado que essas estratégias apresentam eficácia limitada no manejo dessas condições (Migliorati; Casiglia, 2006).

Dessa forma, torna-se imprescindível a busca por novas alternativas terapêuticas que proporcionem abordagens mais eficazes e resolutivas para pacientes oncológicos. A Terapia Fotodinâmica (TFD), amplamente estudada em âmbito global, tem emergido como uma alternativa promissora para o tratamento de infecções bucais. Suas principais vantagens incluem aplicação localizada, mínimas contraindicações, acessibilidade e baixo custo.

No entanto, na cavidade oral, a fotossensibilização por meio de corantes ou fotossensibilizadores (FS) nem sempre ocorre de maneira eficiente, o que representa uma limitação significativa. A inadequada sensibilização do tecido-alvo compromete a eficácia da TFD (Buck, 2018). Nesse contexto, o uso de substâncias naturais ou corantes vitais com propriedades fotossensíveis e ação microbiológica tem sido explorado como uma alternativa viável para a saúde bucal. O AM, por exemplo, destaca-se como um composto fotossensibilizante amplamente utilizado devido à sua comprovada ação antimicrobiana (Teodoro *et al.*, 2020).

É importante destacar que o objetivo desta pesquisa não foi testar o pirulito diretamente em pacientes, mas desenvolver um produto inovador que pudesse auxiliar no tratamento de indivíduos enfrentando dificuldades semelhantes, decorrentes de seus respectivos tratamentos. A motivação para a criação do produto surgiu da observação de inúmeros casos clínicos, que evidenciaram a necessidade de uma solução terapêutica menos invasiva, capaz de proporcionar maior conforto e bem-estar aos pacientes.

Os desafios enfrentados por indivíduos em tratamento pós-cirúrgico e oncológico são amplamente reconhecidos como complexos e extenuantes, o que reforça a relevância e a pertinência do desenvolvimento desse pirulito terapêutico como uma alternativa promissora.

O AM é um composto químico com propriedades notáveis, tanto químicas quanto fotoquímicas, que o tornam amplamente aplicável em diversas áreas da ciência e da saúde. Quimicamente, trata-se de um corante básico com afinidade por substratos ácidos, sendo amplamente utilizado em colorações histológicas e microbiológicas devido à sua capacidade de se ligar seletivamente a estruturas específicas. Sua estrutura molecular é baseada em um derivado de fenotiazina, responsável por suas propriedades como corante (Ragàs *et al.*, 2010). Além disso, sua solubilidade em água facilita sua aplicação em uma variedade de contextos laboratoriais e clínicos.

Do ponto de vista fotoquímico, o AM apresenta a capacidade de absorver luz em uma ampla faixa do espectro eletromagnético, particularmente na região do vermelho. Essa propriedade o torna útil em reações fotoquímicas, incluindo processos de fotoredução, onde pode atuar como doador de elétrons em reações de oxidação-redução induzidas por luz (Ragàs

*et al.*, 2013). Na Terapia Fotodinâmica (TFD), o AM é empregado como fotossensibilizador, combinando-se com luz de comprimento de onda específico para promover a morte seletiva de células cancerígenas ou microrganismos patogênicos. Quando ativado pela luz, o composto gera espécies reativas de oxigênio (EROs), que induzem danos irreversíveis às células-alvo, resultando em sua destruição.

Estudos têm demonstrado a eficácia do AM na Terapia Fotodinâmica (TFD) em diversas aplicações clínicas, como o tratamento de câncer de pele, infecções bacterianas e fúngicas, além de terapias antimicrobianas. Sua alta efetividade, aliada a um perfil de segurança relativamente elevado quando utilizado de forma adequada, torna-o uma alternativa promissora e versátil para a TFD em diferentes contextos.

O produto desenvolvido com base no AM foi projetado para atender às necessidades tanto dos pacientes quanto dos profissionais da área odontológica. Para os pacientes, o objetivo é oferecer maior conforto e segurança durante o tratamento. Já para os profissionais dentistas, o design do produto busca proporcionar maior precisão no manejo clínico, permitindo corar e delimitar com clareza a região da lesão. Adicionalmente, o produto se destaca por ser eficaz, de alta qualidade, seguro e de aplicação rápida, além de trazer uma abordagem mais lúdica e resolutive, beneficiando tanto o tratamento quanto a experiência do paciente.

A justificativa para esta pesquisa baseia-se na busca por soluções terapêuticas não invasivas que promovam uma melhor qualidade de vida para pacientes imunocomprometidos com queixas orais, como alterações no paladar (incluindo o “gosto metálico”), ardência bucal e xerostomia. A proposta do uso de um pirulito contendo AM, um corante vital, alia-se a um formato lúdico e funcional para atender a essas necessidades.

O desenvolvimento deste produto visa não apenas aumentar o fluxo salivar, contribuindo para a melhoria da mastigação, deglutição, fala e paladar, mas também tornar a Terapia Fotodinâmica (TFD) mais prática e eficaz. O formato de pirulito com AM permite uma coloração mais uniforme e eficiente dos tecidos moles, reduzindo o desconforto, como náuseas, e facilitando a aplicação tanto à beira-leito quanto em ambientes de homecare. Além disso, sua abordagem lúdica apresenta grande potencial para melhorar a aceitação entre o público infantil, ampliando as possibilidades de aplicação clínica da TFD em diferentes contextos e populações.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver pirulitos com AM em sua composição, visando melhorar a entrega e distribuição do FS na cavidade oral.

### 2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

- Desenvolver pirulito de AM
- Analisar o pH da formulação do pirulito
- Analisar a umidade residual do pirulito
- Avaliar a Estabilidade do produto em temperaturas variadas

Avaliar in vitro o impacto da TFD no metabolismo de *Acinetobacter baumannii*

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 FUNÇÕES DA SALIVA

A saliva humana é um fluido biológico complexo, cuja composição e função são altamente influenciadas por alterações internas e externas do ambiente. Dentre suas inúmeras funções, destacam-se a regulação do pH, o fluxo salivar e o efeito tamponante, que desempenham papel crucial na manutenção da saúde bucal. A redução ou ausência de saliva compromete as barreiras de proteção, favorecendo o desenvolvimento e/ou a progressão de patologias, especialmente doenças oportunistas na cavidade oral. Embora a saliva seja composta predominantemente por água (99%), os elementos inorgânicos presentes em menor quantidade, como cloreto, bicarbonato, fosfato, fluoreto e cálcio, exercem funções fundamentais na proteção bucal (França *et al.*, 2021).

A saliva lubrifica e protege os tecidos moles da boca ao formar um revestimento seromucoso na superfície da mucosa, atuando como barreira contra agentes irritantes. Seu sistema tampão, composto principalmente por bicarbonato e amônia em forma de aminas, neutraliza os ácidos presentes no biofilme dental, representando o principal mecanismo de defesa contra a cárie dentária. Além disso, as elevadas concentrações de cálcio e fosfato são responsáveis pela remineralização do esmalte dental, um processo que restaura os minerais perdidos através da matriz orgânica do esmalte até a formação dos cristais (Resende; Lodo; Martins, 2022).

A saliva também desempenha funções essenciais no conforto bucal e na higiene oral, como a diluição de detritos alimentares e bactérias e a limpeza mecânica da cavidade oral. Sua atividade antimicrobiana previne infecções orais e contribui para diversas funções gastrointestinais superiores, como percepção do paladar, formação do bolo alimentar, facilitação da mastigação, deglutição e fala, além de lubrificar a orofaringe e a mucosa esofágica superior (Mercadante, 2021).

Na saúde bucal, a saliva atua na defesa contra cáries dentárias, mantendo o equilíbrio de remineralização, com propriedades antimicrobianas e produção de anticorpos. A produção diária de saliva em repouso é de aproximadamente 1500 ml, sendo a glândula submandibular responsável por 65 a 75% do volume total. Sob estímulo, no entanto, a glândula parótida assume maior participação, respondendo por mais de 50% da secreção total (Sousa *et al.*, 2021).

Indivíduos mais vulneráveis, como idosos, frequentemente apresentam maior dificuldade no manejo da dor oral, especialmente quando submetidos a terapias agressivas.

Esses pacientes estão mais predispostos a condições como disfagia e intolerância a medicamentos analgésicos. O tratamento da dor frequentemente envolve o uso de analgésicos, mas é fundamental manter a deglutição durante e após o tratamento antineoplásico para prevenir a atrofia muscular por desuso e promover o aperfeiçoamento funcional a longo prazo (Marcucci; Crivello Junior, 2020).

### 3.2 XEROSTOMIA

A xerostomia e a hipossalivação são condições que afetam diretamente a cavidade oral, gerando impactos significativos na saúde bucal e na qualidade de vida, especialmente em idosos. Em pacientes da terceira idade, a polifarmácia, comum nesse grupo, é um dos principais fatores que contribuem para a redução do fluxo salivar. Essas condições estão associadas ao aumento da incidência de cáries, disfagia, desnutrição e redução da qualidade de vida. Assim, cabe aos profissionais de saúde investigar os sintomas de boca seca e incentivar os pacientes a relatar esses problemas, já que o diagnóstico pode ser realizado facilmente durante consultas clínicas (Barbe, 2018).

Em pacientes com Síndrome de Sjögren, por exemplo, a xerostomia é frequentemente relatada, gerando dificuldade de deglutição, sensação de queimação na boca e maior incidência de cáries. Apesar da dificuldade de diagnóstico e da etiologia ainda desconhecida, o tratamento dessa condição é sintomático, com o objetivo de aliviar os sintomas, utilizando medicamentos como a pilocarpina (Lopes; Jury; Prestes, 2021).

A hipofunção das glândulas salivares e a xerostomia demandam atenção especial, pois podem resultar em complicações a curto e longo prazo. Além de afetar a mucosa oral, esses distúrbios favorecem condições como disgeusia, disfagia e infecções oportunistas. Essas alterações impactam significativamente a vida dos pacientes, gerando custos elevados para tratar as complicações decorrentes, especialmente em idosos, que já apresentam uma redução natural no fluxo salivar (Mercadante, 2021; INCA, 2022).

É importante diferenciar xerostomia de hipossalivação, uma vez que esses termos são frequentemente utilizados de forma intercambiável, o que pode causar confusão no diagnóstico e tratamento. A xerostomia refere-se à sensação subjetiva de boca seca, que pode ocorrer mesmo com função salivar normal. Já a hipossalivação é caracterizada pela redução mensurável no fluxo salivar. Estudos indicam que o fluxo salivar não estimulado em indivíduos saudáveis varia entre 0,3 e 0,4 mL/min, enquanto valores abaixo de 0,1 mL/min indicam hipofunção salivar (Thakkar; Lane, 2022).

A avaliação do fluxo salivar, realizada por meio de exames como a sialometria, é fundamental para diagnosticar a hipossalivação. A medição do fluxo salivar estimulado considera valores entre 0,4 e 1,5 mL/min como normais para o fluxo parotídeo (Weng *et al.*, 2020).

O tratamento da xerostomia deve ser personalizado, considerando os sintomas relatados pelos pacientes e as possíveis sequelas relacionadas a condições como radioterapia ou lesões. Uma abordagem individualizada, que inclua a mensuração da produção salivar e intervenções para aliviar os sintomas, é essencial para o sucesso terapêutico e para melhorar a qualidade de vida desses pacientes (Pupo *et al.*, 2002).

### 3.3 TRATAMENTOS

A xerostomia, comum em pacientes oncológicos submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço, pode impactar profundamente sua qualidade de vida. Para reduzir os desconfortos associados, a saliva artificial é frequentemente recomendada por dentistas, aliviando dificuldades relacionadas à alimentação, fala e deglutição (Eduardo; Bezinelli; Corrêa, 2019). Além disso, o manejo preventivo é essencial antes do início da radioterapia, envolvendo protocolos de higiene bucal rigorosos, bochechos com flúor, suplementação de cálcio e fosfato, e aplicações tópicas de flúor. Esses cuidados devem continuar mesmo após o término da terapia, uma vez que as cáries de radiação podem surgir posteriormente.

No tratamento da xerostomia, intervenções simples como aumento da ingestão de água, uso de gomas de mascar sem açúcar e substitutos salivares podem oferecer alívio significativo. A pilocarpina, um agente  $\beta$ -adrenérgico que estimula os receptores colinérgicos das glândulas exócrinas, também tem se mostrado eficaz. Embora seus efeitos colaterais sejam leves, como sudorese e rubores, a pilocarpina tem apresentado resultados positivos na redução da sensação de boca seca. Enxaguantes bucais contendo essa substância também têm demonstrado eficácia em melhorar o conforto oral de pacientes (Nishihara; Koseki, 2004; Simões; Catão, 2021).

No contexto de lesões fúngicas orais, especialmente candidíase, o tratamento tradicional com antifúngicos enfrenta desafios como interações medicamentosas, resistência microbiana, baixa adesão dos pacientes e recidivas frequentes, especialmente em imunocomprometidos. Esses problemas reforçam a necessidade de alternativas terapêuticas. A terapia fotodinâmica (TFD) tem emergido como uma opção promissora, sendo uma abordagem local e segura. Baseia-se na interação de um fotossensibilizador (FS) com luz visível, que na presença de

oxigênio molecular gera espécies reativas de oxigênio, resultando em danos celulares e morte dos microrganismos, incluindo fungos como *Candida spp.* (Sousa *et al.*, 2022).

A integração dessas estratégias, unindo métodos convencionais e inovadores, pode ampliar o alcance e a eficácia dos tratamentos, contribuindo para uma melhor qualidade de vida e controle das condições orais em pacientes oncológicos e imunocomprometidos.

### 3.4 TERAPIA FOTODINÂMICA

A terapia fotodinâmica (TFD) tem mostrado resultados promissores na melhoria da qualidade de vida de pacientes que enfrentam hipossalivação e xerostomia, condições frequentemente associadas a tratamentos oncológicos como a quimioterapia (QM) e radioterapia (RT). A TFD pode aumentar temporariamente o fluxo salivar e, além de oferecer alívio paliativo, exerce um efeito regenerativo nas glândulas salivares. A fotobiomodulação, que faz parte dessa abordagem, estimula as glândulas salivares e restaura parcialmente sua função, proporcionando benefícios duradouros para os pacientes (Simões; Catão, 2021).

Além disso, a TFD se mostra eficaz no tratamento de condições orais associadas à imunossupressão, como queilite angular e herpes simples, lesões frequentes em pacientes em ciclos de quimioterapia e radioterapia. Essa técnica não invasiva utiliza luz visível com comprimento de onda específico para ativar um fotossensibilizador que, na presença de oxigênio, provoca a morte celular seletiva em áreas afetadas, como observado nas lesões da mucosa oral (Rocha; Melo Filho; Simões, 2016). O fotossensibilizador cora seletivamente as células alteradas, enquanto a luz interage com o FS e o oxigênio, gerando espécies reativas de oxigênio que causam danos celulares e vasculares, resultando em morte celular programada (Castañeda-Padrón; Rodríguez-Archilla, 2020).

Embora a TFD tenha se mostrado eficaz para o tratamento de lesões fúngicas orais, como a candidíase, ela ainda não se sobrepõe completamente aos tratamentos tradicionais, como os antifúngicos, e carece de uma padronização mais robusta para sua aplicação em diferentes tipos de lesões orais. O número de estudos que investigam seu uso em lesões fúngicas orais também é limitado, o que impede uma conclusão mais definitiva sobre sua superioridade em relação aos métodos convencionais (Roomaney; Holmes; Engel, 2021).

Portanto, embora a TFD seja uma alternativa valiosa e promissora para o tratamento de diversas condições orais, incluindo aquelas decorrentes de xerostomia e hipossalivação, mais pesquisas são necessárias para estabelecer protocolos padronizados e confirmar sua eficácia em um número maior de casos clínicos.

### 3.5 AZUL DE METILENO

O AM, também conhecido como cloreto de metiltionínio, é um composto amplamente utilizado em várias áreas da saúde devido às suas propriedades antissépticas e fotossensibilizadoras. Sua ação bactericida, antifúngica e antiviral, bem como seu baixo custo e segurança, o tornam uma opção eficaz para o tratamento de feridas superficiais e infecções cutâneas de pequena extensão. O AM também é utilizado como evidenciador de placa bacteriana e para detectar infiltrações dentais, aproveitando suas cargas positivas que interagem com as membranas celulares dos microrganismos, que são carregadas negativamente, facilitando a penetração e ação antimicrobiana (Da Collina, 2017).

No contexto da Terapia Fotodinâmica (TFD), o AM se destaca como um fotossensibilizador devido à sua baixa toxicidade em humanos, caráter lipofílico, o que permite uma boa distribuição celular e penetração nas células do sangue. Essas propriedades fazem com que o AM seja uma alternativa viável para uso clínico na TFD, promovendo a regeneração de tecidos e ajudando na prevenção de infecções, especialmente em feridas leves. Além disso, o uso de AM como enxaguante bucal tem mostrado resultados positivos na recuperação da cavidade bucal, o que reforça sua aplicação em tratamentos orais (Sousa *et al.*, 2022).

No entanto, como qualquer substância, o uso de AM deve ser cuidadosamente monitorado, pois altas concentrações podem induzir estresse oxidativo nas células, resultando em danos celulares mais graves. Portanto, o AM não deve ser utilizado em áreas saudáveis, pois o excesso pode causar efeitos adversos indesejados (Scottini *et al.*, 2021).

Em resumo, o AM se configura como uma opção terapêutica promissora tanto para o tratamento de infecções locais quanto para sua aplicação em Terapia Fotodinâmica, desde que sua dosagem e aplicação sejam controladas para evitar danos celulares.

### 3.6 APLICAÇÕES DO PRODUTO

Os tratamentos convencionais para o câncer, como quimioterapia e radioterapia, podem causar diversos efeitos colaterais que afetam a saúde bucal. Entre esses, destacam-se a halitose, a hipossalivação e as afecções orais, que são comuns em pacientes oncológicos devido aos danos causados ao sistema imunológico, à mucosa oral e à produção de saliva. Esses sintomas não apenas comprometem a qualidade de vida dos pacientes, mas também tornam a cavidade bucal mais vulnerável a infecções e outras complicações, exigindo cuidados odontológicos específicos.

A halitose, conhecida popularmente como mau hálito, é um sintoma comum em muitos indivíduos, afetando até 80% das pessoas na fase adulta, por diferentes motivos. Embora a halitose seja frequentemente tratável e, em muitos casos, curável com métodos simples de higiene bucal em casa, algumas formas crônicas podem surgir de condições estomacais ou doenças do sistema digestivo. Essas situações, que representam menos de 2% dos casos, são mais frequentes em idosos ou pacientes com doenças crônicas que utilizam medicações contínuas. Para esses casos, o mau hálito tende a melhorar ou até desaparecer com a cura da condição subjacente ou a mudança na medicação que o provoca (Laskaris, 2019).

A hipossalivação, ou boca seca, ocorre quando há uma produção insuficiente de saliva, o que é comum em situações de desidratação. No entanto, quando a boca seca persiste mesmo com a adequada hidratação, o problema necessita de atenção médica. Pacientes em tratamento oncológico, especialmente aqueles submetidos à quimioterapia, são frequentemente afetados por hipossalivação, o que pode levar à formação de bactérias na boca. A baixa produção de saliva também pode facilitar o desenvolvimento de doenças oportunistas. Nesses casos, o dentista hospitalar desempenha um papel fundamental, garantindo a manutenção da higiene bucal e utilizando estimulantes salivares para aumentar a produção de saliva e proteger o paciente contra infecções bacterianas (Laskaris, 2019).

As afecções orais englobam diversas alterações na cavidade bucal, como lesões na língua, lábios, manchas e inchaços. Essas condições podem ocorrer independentemente da ação de dentistas ou do próprio paciente e devem ser avaliadas por um profissional qualificado para o diagnóstico e tratamento adequado. O tratamento pode ser conservador, com o uso de medicações para aliviar os sintomas, ou invasivo, envolvendo intervenções diretas, como aplicação de medicamentos no local afetado ou procedimentos cirúrgicos em casos mais graves (Laskaris, 2019).

## 4 MATERIAL E MÉTODO

A metodologia desta dissertação teve como objetivo o desenvolvimento de um produto inovador: um pirulito terapêutico com AM, destinado ao tratamento de afecções orais que surgem como efeitos colaterais após o tratamento quimioterápico. O desenvolvimento deste produto visou proporcionar uma abordagem acessível e eficaz para o manejo das condições bucais comuns em pacientes oncológicos, como mucosite oral, halitose e hipossalivação. Para alcançar esse objetivo, a metodologia será dividida em diversas etapas, abrangendo desde a formulação do pirulito até a avaliação de sua eficácia.

### 4.1 DESENVOLVIMENTO DO PIRULITO DE AZUL DE METILENO

Para o preparo do pirulito de AM foram utilizados 5 gramas do composto para cada 100g de solução. Além disso, foi utilizado água destilada, Isomalte, Goma arábica, Sorbitol, Sucralose e Aroma Alimentício, cujas funções estão descritas no quadro 1.

Quadro 1 – Composição do *Bluecare Pirulito* de acordo com o Sistema Internacional de Unidades

Substâncias	Função	Fabricante	Quant.
Azul de Metileno Solução 5%	Fotossensibilizante	Bianquimica	7g
Veículo - Isomalte	Espessante	Ingredientes on line	70 g
Veículo - Poli dextrose	Espessante	Ingredientes on line	20,4 g
Ácido Cítrico	Acidulante	Ingrediebtes on line	0,1 g
Extrato de Jaborandi	Agente natural	Bianquimica	1g
Aroma menta	Aromatizante	Adicel	2g
Sucralose	Edulcorante	Ingredientes on line	0,5g

Fonte: Própria autoria (2023).

Segue Tabela 1 dos produtos e os fabricantes:

Tabela 1 – Fabricante dos produtos utilizados

PRODUTO	Fabricante
ISOMALTE	INGREDIENTES ON LINE
SUCRALOSE	INGREDIENTES ON LINE
ACIDO CÍTRICO	INGREDIENTES ON LINE
EXTRATO DE JABORANDI	BIANQUIMICA
AZUL DE METILENO	BIANQUIMICA
AROMA MORANGO PÓ	ADICEL
POLI DEXTROSE	INGREDIENTES ON LINE
MENTOL EM CRISTAIS	BIANQUIMICA
CURCUMINA	INGREDIENTES ON LINE
CORANTE ALIMENTÍCIO AZUL E LARANJA	MIX

Fonte: Própria autoria (2024).

O isomalte, um substituto do açúcar e um tipo de álcool de açúcar usado principalmente por suas propriedades físicas semelhantes ao açúcar. Tem pouco ou nenhum impacto nos níveis de açúcar no sangue e não estimula a liberação de insulina. Também não causa cáries e é considerado amigo dos dentes (Lidani, 2022).

A polidextrose é uma fibra dietética solúvel utilizada pela indústria para a adição em alimentos e bebidas com a finalidade de fortificação e em estratégias de redução de açúcar e calorias. Como qualquer fibra alimentar, a polidextrose é um tipo de carboidrato que não é digerido. Um polissacarídeo que atua como ingrediente alimentar, é classificado como uma fibra solúvel e utilizada também como adoçante, sendo empregada frequentemente na fabricação de bebidas e alimentos de baixa caloria como um adoçante substituto do açúcar, reduzindo a ingestão de calorias. A polidextrose é altamente solúvel em água e possui propriedades prebióticas. Amplamente utilizada na indústria alimentícia, ela é reconhecida como fibra funcional em mais de 20 países e sua ingestão diária de 4 a 12g melhora as funções fisiológicas do organismo, segundo estudos, a polidextrose modifica de forma benéfica a composição da microbiota intestinal, assim como a sua atividade. Bastante versátil, essa fibra não altera a textura ou o aspecto sensorial dos alimentos. É resistente a altas temperaturas (Feltre, 2018).

O ácido cítrico ou citrato de hidrogênio, de nome oficial ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, é um ácido orgânico fraco, que se pode encontrar nos citrinos. É usado como conservante natural (antioxidante), sendo conhecido também como acidulante INS 330,

dando um sabor ácido e refrescante na preparação de alimentos e de bebidas. O conservante ácido cítrico em pó fino é um alimento muito utilizado para realizar a fermentação submersa dos alimentos, contendo um odor único e um sabor muito forte de ácido. O ponto de fusão do Ácido Cítrico é 153°C (307°F) e o mesmo ainda possui diversas normatizações como: FDA Regulation 21 CFR 184 .1033; EINECS-No 2010691; CAS No 77-92-9. Sendo um composto que é cadastrado como um ácido não tóxico de acordo com o EC Food Additive (E330). O Ácido Cítrico não apresenta nenhuma limitação quanto ao seu uso e devido a isso é considerado como GMP (FAO/WHO). Esse produto não precisa de regulamentação para uso no Brasil (Feltre, 2018).

Além do ácido cítrico se fazer presente em alimentos, pode ser usado para fins farmacêuticos e para produção de itens de limpeza, sendo um não poluente e que traz benefícios para a saúde. O ácido cítrico em pó também age como um conservante na produção de alimentos. Além disso, na composição do ácido cítrico em pó fino podemos encontrar as vitaminas B1, B2 e C. Tendo benefícios como melhora do funcionamento intestinal, aumento da saciedade e fortalecimento do sistema imunológico (Nilson, 2020).

A Sucralose é uma substância sintética utilizada em substituição aos demais adoçantes artificiais com capacidade adoçante aproximadamente 600 vezes maior que a sacarose e é uma molécula derivada desta. Sua produção é feita com derivado de Cana-de-açúcar. É um produto lipossolúvel e apresenta zero calorias. Deste modo a Sucralose não se concentra em seus tecidos gordurosos e não passa através da placenta. Em comparação aos outros tipos de edulcorantes encontrados no mercado, a sucralose parece ter reunido aspectos positivos e solucionado alguns pontos negativos, como o sabor residual (Nilson, 2020).

A Glicerina Bidestilada tem como função específica agir como umectante, ou seja, retem a carga de umidade retardando o processo de ressecamento por evaporação normal ou por tempo de estocagem. O Polisorbato 80 é um ingrediente de alto rendimento, com a função de ser um estabilizante e emulsificante, o Polisorbato 80 é mais utilizado na indústria alimentícia. Seu nome químico menos comum é o Monooleato de Sorbitan Etoxilado. Ele também pode ser conhecido como um emulsificante não iônico. Ele pode ser usada para regular a acidez, como antioxidante, emulsificante, conservante, estabilizante e espessante. O AM é um composto antisséptico que combate rapidamente as bactérias, e ajudar a desinfetar e tratar as feridas cutâneas superficiais de pequena extensão. Extrato de Jaborandi (Pilocarpina) - A pilocarpina, também conhecido pelo nome comercial Salagen, é um alcaloide parassimpático mimético extraído das folhas do jaborandi (*Pilocarpus microphyllus*), usado para tratar ressecamento dos olhos, boca e pele (Feltre, 2018).

Para a confecção dos pirulitos de AM, (Marca: Bianquímica, fabricada em: 02/09/2022, validade: 02/09/2024 Lote: 22860), na concentração de 0,1%, em balão volumétrico de 100 ml foi pesado 1g do AM PA, e adicionado água potável filtrada com baixa condutividade. O isomalte foi adicionado a um recipiente de inox e aquecido lentamente. Após o ponto de derretimento de todo isomalte, foi adicionado o corante e aroma. Em seguida, o produto foi despejado ainda quente nas formas e mantido em temperatura ambiente, aguardando o resfriamento para ponto de bala dura. Após o resfriamento, os pirulitos foram desinformados e embalados.

#### 4.1.1 Testes de avaliação dos produtos

Foram realizados no total 67 pirulitos para realizar todos os seguintes testes:

- Teste de espectrofotometria

A partir de uma solução estoque de  $100 \text{ mg L}^{-1}$  de concentração do AM, realizou-se o estudo espectrofotométrico da varredura do comprimento de onda em função da absorbância obtida. Dessa forma, foram preparadas soluções em diversas concentrações do AM a partir da sua solução estoque para a obtenção da curva de calibração.

- Análise de pH

Na determinação do pH pesou-se 10,00 g do pirulito em um béquer, na qual foi realizada a leitura do pH com o auxílio de um potenciômetro digital (modelo DIGMED DM-22) devidamente calibrado com as soluções tampões de pH 4,0 de 7,0. Para realizar o Potencial Hidrogeniônico (pH) foi utilizado 10 g de cada amostra, a qual foi cortada em pequenos pedaços e dissolvida em 100 mL de água destilada. A solução foi agitada periodicamente, com auxílio de agitador magnético, por aproximadamente uma hora, com o objetivo de extrair o máximo de solúveis de cada amostra.

- Umidade residual

Para a análise de umidade, fez-se a determinação em estufa a vácuo (SSD solidsteel), seguindo a metodologia descrita pelo manual interno do laboratório da empresa em que foi realizado o presente estudo. Utilizaram-se aproximadamente 10 g de amostra, a qual foi cortada em pequenos pedaços sobre a bandeja de alumínio, em que permaneceu submetida a temperatura constante de  $110^{\circ}\text{C}$  pelo período de 4 horas. Após, fez-se a medida da diferença de

massa da amostra no início e no final do processo, calculando a umidade perdida pela amostra e fornecendo, então, o percentual de umidade contida no produto.

- Estudo de estabilidade do produto

O teste de estabilidade foi realizado em temperaturas de 5°C, 30°C e 40°C. Nas diferentes temperaturas foram avaliados os parâmetros de pH, Viscosidade, Peso específico, cor, odor, e aspecto, ao longo de doze semanas.

#### Avaliação *in vitro* da TFD em cepa de *Acinetobacter baumannii*

- Avaliação de atividade metabólica em *Acinetobacter baumannii* após irradiação

Para o teste de fluorescência por resazurin, o biofilme de *Acinetobacter baumannii* foi preparado usando 200 µL de caldo nutritivo e 22,5 µL de bactéria, previamente padronizada em espectrofotômetro com absorvância próxima de 0,7. O biofilme foi incubado em estufa a 37°C durante 24 horas. Após o tempo, foi retirado o caldo de cultivo e acrescentado o FS AM, incubado para internalização por 20 minutos. Em seguida, o FS foi retirado e acrescentado PBS para irradiação, tendo como parâmetros: comprimento de onda de 630 nm, dose de energia de 50 J/cm<sup>2</sup>, irradiância de 36,8 mW/cm<sup>2</sup> e tempo de 1359 segundos. Após a irradiação, o PBS foi retirado e o caldo nutritivo foi acrescentado, seguido de 4 µL de resazurin, levado a incubação por 4 horas em estufa a 37°C. Após incubação, foi feita espectroscopia de fluorescência por meio do leitor de microplacas por multidetecção da marca Synergy<sup>TM</sup>, na excitação 528/20 nm e emissão 645/40 nm.

## 5 RESULTADOS

O método descrito visa uma inovação na administração de fotossensibilizadores (FS) de maneira prática e eficiente. O uso de um pirulito formulado a partir de uma solução de FS, associado a um veículo espessante, apresenta uma maneira controlada de garantir que o FS permaneça em contato com a cavidade bucal por um período significativo, entre 1 e 3 minutos. O uso do pirulito oferece vantagens, como a facilidade de aplicação, a não necessidade de dispositivos ou equipamentos adicionais, e o conforto para o paciente.

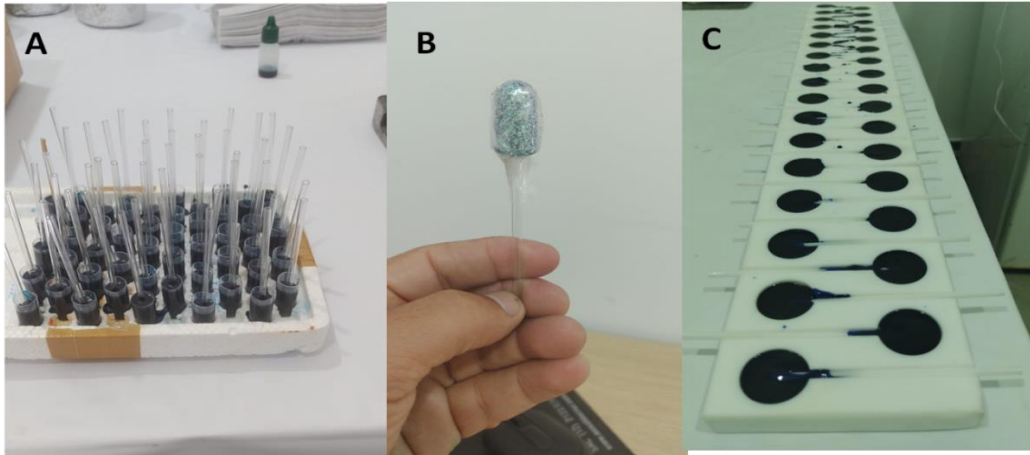
A formulação do pirulito inclui isomalte (um adoçante natural derivado da beterraba), aroma de menta, acidulante, água deionizada e conservante, o que torna o produto palatável e seguro para uso terapêutico. Isso assegura que a solução de FS, mantida na concentração ideal, seja eficaz por um tempo adequado, permitindo uma administração controlada e sem os inconvenientes de outras formas de administração tópica, como soluções líquidas ou géis.

Após o uso do pirulito, as áreas afetadas da cavidade bucal podem ser irradiadas com luz de um comprimento de onda específico, no caso do Azul de Metileno (AM), 665 nm, que corresponde ao pico de absorção do fotossensibilizador. Esse método inovador não só facilita a aplicação do FS, mas também garante uma dosagem consistente e eficaz para a terapia fotodinâmica.

O protótipo do pirulito é uma forma promissora de integrar a eficácia do fotossensibilizador com a conveniência e a aderência do paciente ao tratamento, além de representar um avanço no desenvolvimento de terapias não invasivas, proporcionando uma forma prática e confortável para tratamentos orais.

A Figura 1, demonstra as imagens fotografadas do protótipo inicial do pirulito e da versão final do produto:

Figura 1 – Imagens do protótipo inicial do pirulito (A, B) e da versão final do produto.

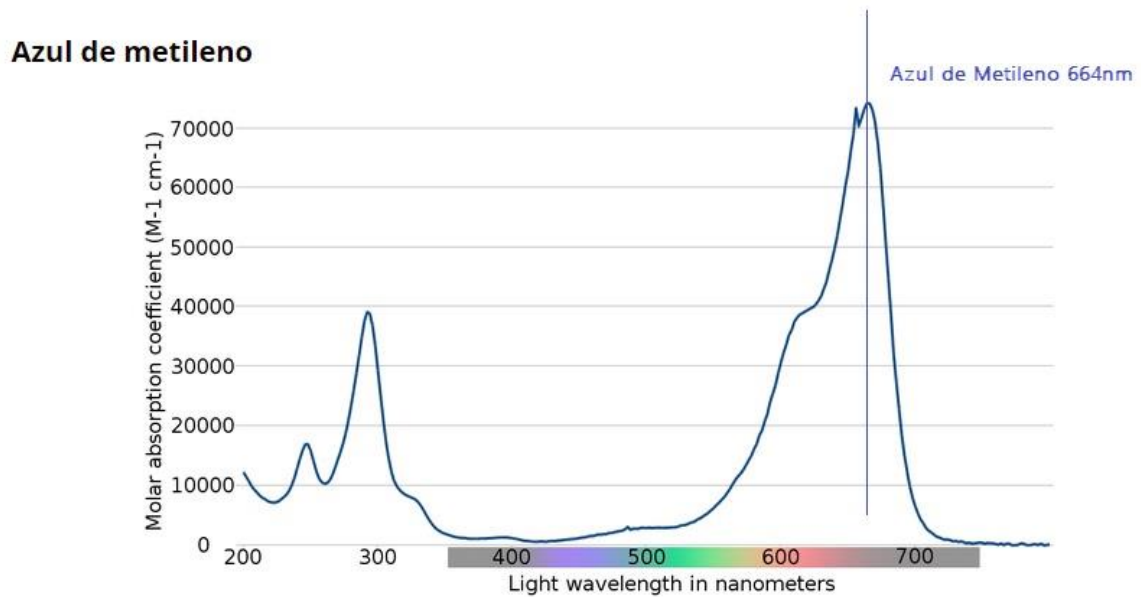


Fonte: Própria autoria (2023).

### **Espectro UV-Vis e curva de calibração do AM**

Na Figura 2 observa-se que o espectro UV-VIS do AM apresenta três bandas de absorção bem definidas: uma na região visível (665 nm) e duas na região do UV (~250 e 300 nm). A banda em 665 nm está associada com a remoção da cor e pode ser atribuída à ruptura das ligações em relação ao grupo metilênico (RNCH<sub>3</sub>), enquanto as bandas na região do UV estão associadas com as transições  $\pi$ - $\pi^*$  das unidades aromáticas.

Figura 2– Espectro UV-Vis da solução aquosa em meio ácido do corante AM



Fonte: Wnt [CC BY-SA 3.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0>) ou GFDL (<http://www.gnu.org/copyleft/fdl.html>)], do Wikimedia Commons  
O espectro do indicador azul de metileno é mostrado na imagem acima.

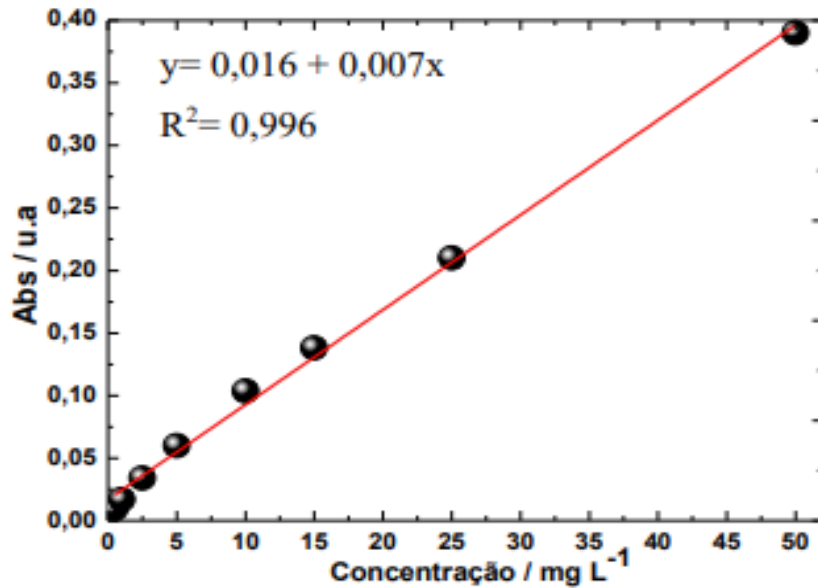
**Fonte:** Wnt (2024)

Na Figura 2, é possível observar que o AM apresenta bandas de absorção entre 200 e 300 nm, na região do ultravioleta (UV). No intervalo de 400 a 500 nm, não há absorção significativa, indicando que o AM não absorve as cores violeta, azul ou verde. No entanto, é detectada uma banda de absorção intensa após 600 nm, associada a transições eletrônicas de baixa energia, que resultam na absorção de fótons de luz vermelha. Devido aos elevados valores das absorvâncias molares, o AM exibe uma cor azul intensa, característica dessa substância.

Para quantificar as concentrações remanescentes de AM nas soluções após a formulação, utilizou-se a equação da reta derivada da curva de calibração, apresentada na Figura 3.

O pirulito foi inicialmente formulado e moldado em silicone no formato cilíndrico. Em seguida, foi desenvolvido um molde específico em teflon para a produção de pirulitos no formato de moeda, como ilustrado na Figura 3.

Figura 3 – Curva de calibração obtida em diversas concentrações para o corante AM



Fonte: Própria autoria (2023).

### Análise de pH

Os resultados obtidos para as três amostras analisadas indicaram valores de pH de 4,7 e 4,8. Esses valores são relativamente baixos e não apresentaram grandes variações entre as amostras, o que sugere que a quantidade de ácido cítrico adicionada foi consistente em todas as amostras, sem alterações durante o teste.

### Umidade residual

A umidade residual refere-se à quantidade de água presente na massa após o cozimento e a aplicação nos moldes. A estabilidade do pirulito está diretamente relacionada ao conteúdo de água no produto. Baixos níveis de umidade residual resultam em um produto quebradiço, dificultando o processo de formação e potencialmente induzindo alterações durante o armazenamento, como liquefação (efeito 'mela') e cristalização. Para balas duras, o teor de umidade pode variar entre 2% e 3%. Existem diferentes métodos para a determinação da umidade residual em balas duras, incluindo estufa a vácuo, infravermelho e Karl Fischer; o método utilizado nos nossos testes foi o da estufa. Os valores obtidos para a umidade residual foram: Amostra 1: 1,1%; Amostra 2: 1,5%; Amostra 3: 1,2%.

A atividade de água em balas duras geralmente gira em torno de 0,3, e a umidade residual pode variar de 1% a 2%. Caso a umidade relativa (UR) durante o armazenamento seja superior a 30%, pode ocorrer a absorção de umidade pelo produto, comprometendo sua qualidade e reduzindo sua vida útil, especialmente em temperaturas abaixo da temperatura

ambiente. Por esse motivo, as balas devem ser protegidas de condições ambientais que possam causar o ganho de umidade.

### Estudo de Estabilidade do produto

Os pirulitos apresentaram peso específico entre 1,040 g/mL e 1,060 g/mL, sem viscosidade, cor ou odor alterados, conforme os padrões estabelecidos, e apresentaram aspecto cristalizado. O pH do produto variou entre 6,5 e 7,5. Durante o estudo de estabilidade, realizado ao longo de doze semanas, esses parâmetros foram monitorados. Como mostrado na tabela a seguir, o produto mantido a 25°C permaneceu estável por 90 dias. Entretanto, a 30°C, o produto começou a deformar após a décima primeira semana, e a 40°C, observou-se deformação a partir da quarta semana. Com base nesses resultados, foi determinado um prazo de validade de 90 dias para o produto armazenado a 25°C.

O Quadro 2 apresenta os testes realizados durante o processo de fabricação do produto.

Quadro 2 – Testes realizados e resultados. NA – Não Analisado.

TEMPO	DATA	TEMPERATURA	TESTES						
			pH	VISCOSIDADE	PESO ESP.	COR	ODOR	ASPÉCTO	RESULTADO
1° SEMANA	20/set	40°C	7,2	NA	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável
		30°C	7,0	NA	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável
		25°C	7,1	NA	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável
2° SEMANA	27/set	40°C	7,0	NA	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável
		30°C	7,3	NA	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável
		25°C	7,0	NA	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável
3° SEMANA	04/out	40°C	7,0	NA	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável
		30°C	7,1	NA	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável
		25°C	7,0	NA	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável
TEMPO	DATA	TEMPERATURA	TESTES						
			pH	VISCOSIDADE	PESO ESP.	COR	ODOR	ASPÉCTO	RESULTADO
4° SEMANA	11/out	40°C	7,3	NA	Estável	Estável	Estável	DEFORMADO	NÃO CONFORME
		30°C	7,0	NA	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável
		25°C	7,0	NA	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável
	18/out	40°C	7,1	NA	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável

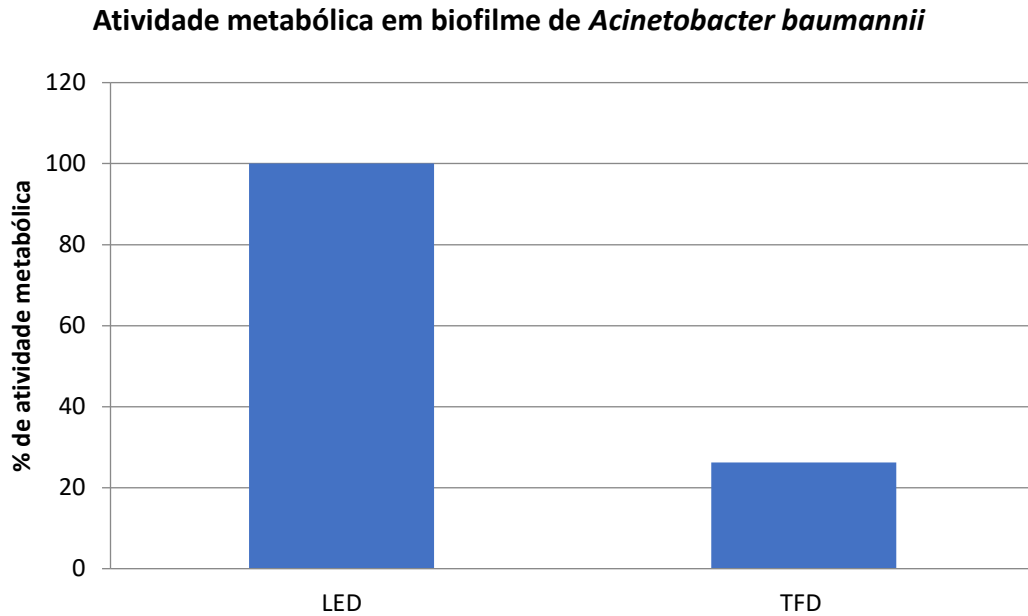
5° SEMANA		30°C	7,0	NA	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável
		25°C	7,3	NA	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável
6° SEMANA	25/out	40°C	7,0	NA	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável
		30°C	7,0	NA	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável
		25°C	7,1	NA	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável
7° SEMANA	01/nov	40°C	7,3	NA	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável
		30°C	7,0	NA	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável
		25°C	7,0	NA	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável
8° SEMANA	08/nov	40°C	7,1	NA	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável
		30°C	7,0	NA	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável
		25°C	7,3	NA	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável
9° SEMANA	15/nov	40°C	7,0	NA	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável
		30°C	7,0	NA	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável
		25°C	7,1	NA	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável
10° SEMANA	22/nov	40°C	7,0	NA	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável
		30°C	7,3	NA	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável
		25°C	7,0	NA	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável
11° SEMANA	29/nov	40°C	7,0	NA	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável
		30°C	7,1	NA	Estável	Estável	Estável	DEFORMOU	NÃO CONFORME
		25°C	7,0	NA	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável
12° SEMANA	06/dez	40°C	7,3	NA	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável
		30°C	7,1	NA	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável
		25°C	7,0	NA	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável

### 5.1 ATIVIDADE METABÓLICA DE *Acinetobacter baumannii* APÓS IRRADIAÇÃO

Foi observada uma redução significativa na atividade metabólica de *Acinetobacter baumannii* após a interação com o xarope contendo azul de metileno (AM) a 0,1%, seguida de irradiação. Esse resultado sugere que a Terapia Fotodinâmica (TFD) impactou o metabolismo da bactéria e pode afetar sua viabilidade na cavidade oral. A Figura 4 ilustra o gráfico da

porcentagem de atividade metabólica, avaliada pela metabolização do sal de Resazurina por biofilme de *A. baumannii*, após a irradiação.

Figura 4– Porcentagem de atividade metabólica avaliada pela metabolização do sal de *Resazurin* por biofilme de *Acinetobacter baumannii*, após irradiação.



**Fonte:** Própria autoria (2023).

## 6 DISCUSSÃO

Foi identificada a necessidade de desenvolver um produto eficiente, seguro e de rápida aplicação para auxiliar os cirurgiões-dentistas diante das dificuldades associadas ao tingimento dos tecidos moles da cavidade oral. A técnica convencional utilizada por esses profissionais, o bochecho, não se mostrou suficientemente eficaz para a Terapia Fotodinâmica (TFD).

O método convencional, que utiliza gel, leva em média de 2 a 3 minutos para promover o tingimento, e nem sempre alcança todas as regiões da cavidade bucal. Em contraste, o produto desenvolvido, o pirulito AM, realiza o tingimento de forma quase instantânea, em apenas 1 minuto ou, em alguns casos, até 30 segundos, proporcionando uma alternativa mais eficiente. O processo de criação e desenvolvimento do pirulito AM durou cerca de 7 meses, representando um grande desafio profissional. Um dos objetivos principais foi a formulação de um produto sem açúcar, visando proporcionar proteção a pacientes com condições específicas, como diabetes e câncer, que apresentam alterações no pH bucal e maior propensão ao desenvolvimento de cáries. A obtenção de uma consistência uniforme utilizando adoçantes foi um desafio significativo, sendo necessário o uso de espessantes para alcançar o resultado desejado.

O formato do pirulito também passou por modificações. Inicialmente, os pirulitos foram fabricados no formato cônico (semelhante ao fundo de uma pipeta), mas após a formulação ser concluída, novos formatos foram testados, com o objetivo de tornar o produto mais anatômico e adequado ao consumo. No uso em grandes áreas contaminadas, como o dorso da língua, a utilização de LED apresenta uma vantagem, pois reduz o tempo de aplicação em comparação ao laser manual (Mahl; Santos; Lima, 2022), uma vez que o feixe de luz do LED normalmente é mais amplo do que o do laser.

O pirulito AM também se mostra uma alternativa viável para pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI), acamados ou com desordens psíquicas que dificultam a colaboração, tornando o uso do bochecho impraticável. Esse formato de aplicação pode ser especialmente benéfico para esses pacientes, que frequentemente utilizam uma grande quantidade de medicamentos, aumentando o risco de interações medicamentosas e sobrecarga renal e hepática (Mahl; Santos; Lima, 2022).

Apesar das vantagens, o uso do pirulito AM pode apresentar algumas desvantagens, como a possibilidade de manchas em restaurações dentais em porcelana ou lentes de contato dental. Contudo, esse efeito pode ser minimizado se o paciente consumir água logo após a aplicação ou se o tamanho do pirulito for reduzido. Além disso, a urina pode apresentar coloração

esverdeada, embora esse efeito não cause prejuízos à saúde. Essa informação foi incluída na bula do produto para evitar possíveis preocupações por parte do paciente ou cuidador.

Após a conclusão do desenvolvimento da formulação do pirulito de AM, foram observados tanto pontos positivos quanto negativos no uso do produto.

O câncer de boca é considerado um dos principais problemas de saúde no Brasil e no mundo, devido à sua alta morbimortalidade, especialmente entre a população em situação de vulnerabilidade social (Mahl; Santos; Lima, 2022). O perfil mais comum dos pacientes com câncer de cavidade oral inclui indivíduos com mais de 50 anos, do sexo masculino, de baixa renda e escolaridade, fumantes e residentes em áreas rurais (Mahl; Santos; Lima, 2022). O pirulito de AM tem mostrado eficácia na redução dos sintomas causados pelos tratamentos convencionais para o câncer, proporcionando um alívio imediato e bem-estar ao paciente logo nos primeiros dias de uso. Sua formulação foi projetada para minimizar os danos causados pelo câncer, ao mesmo tempo em que melhora as condições salivares, o que, por sua vez, diminui os impactos da alimentação para pacientes com essa condição.

A administração de AM na forma de bochechos é conhecida por causar náuseas, desconforto e mal-estar, o que leva muitos pacientes a rejeitarem esse tipo de tratamento (Mahl; Santos; Lima, 2022). Embora os bochechos sejam a forma mais comum de administração, o pirulito tem se mostrado uma alternativa mais bem aceita pelos pacientes. Isso se deve à sua formulação, que inclui componentes medicamentosos que mitigam os efeitos adversos do tratamento, proporcionando um alívio mais direto aos pacientes.

A impregnação do AM no formato de pirulito é mais eficaz do que a administração por bochechos, pois, além do AM, o pirulito contém outros itens medicamentosos, como aromas e sucralose, que tornam o hábito de consumi-lo muito mais agradável e menos desgastante para o paciente. O pirulito pode ser consumido enquanto o paciente realiza outras atividades cotidianas, como assistir TV, navegar na internet, ler ou ouvir música, o que torna o processo de medicação menos intrusivo e mais confortável, permitindo que o paciente nem perceba que está sendo medicado.

A redução superior a 70% na atividade metabólica de *Acinetobacter baumannii* evidencia a eficácia do tratamento utilizando o Azul de Metileno (AM) na cepa clínica desta bactéria. O AM tem sido amplamente reconhecido como um agente eficiente na Terapia Fotodinâmica (TFD) contra bactérias tanto Gram-positivas quanto Gram-negativas (Chibebe Junior *et al.*, 2013; Terra Garcia *et al.*, 2018; Costa Magacho *et al.*, 2020; Pereira de Lima Carvalho *et al.*, 2014). Magacho e colaboradores observaram que, embora o AM não tenha

apresentado toxicidade em cepas de bactérias Gram-negativas, após irradiação com 25 J/cm<sup>2</sup>, foi observada uma redução significativa na viabilidade bacteriana.

## 7 CONCLUSÃO

O desenvolvimento do pirulito contendo Azul de Metileno (AM) como fotossensibilizador foi realizado com sucesso, atendendo aos objetivos estabelecidos neste estudo. A formulação do pirulito foi otimizada após uma série de testes, incluindo a análise do pH, que se manteve em valores adequados, variando entre 4,7 e 4,8, garantindo a estabilidade e a eficácia do produto. A umidade residual do pirulito foi determinada por meio de testes com estufa, resultando em valores dentro da faixa esperada para balas duras, com Amostra 1 apresentando 1,1%, Amostra 2, 1,5%, e Amostra 3, 1,2%, indicando que a formulação está estável para armazenamento.

A avaliação da estabilidade do produto em diferentes temperaturas demonstrou que o pirulito de AM mantém suas propriedades entre 25°C e 30°C por até 90 dias, enquanto em temperaturas mais altas, como 40°C, houve deformações a partir da quarta semana. Esses resultados sugerem que o pirulito de AM é uma forma eficaz de administração do fotossensibilizador com boa estabilidade em condições normais de armazenamento.

Além disso, os testes *in vitro* de Terapia Fotodinâmica (TFD) demonstraram uma redução significativa de mais de 70% na atividade metabólica da cepa clínica de *Acinetobacter baumannii*, evidenciando o impacto positivo do AM no metabolismo bacteriano. Esses resultados corroboram o potencial terapêutico do pirulito como alternativa no tratamento de infecções orais, com a vantagem de ser administrado de maneira mais prática e menos incômoda em comparação ao método tradicional de bochecho.

Portanto, o pirulito de AM se configura como uma alternativa viável e inovadora para a aplicação de Terapia Fotodinâmica em doenças orais, oferecendo uma solução eficaz, segura e de fácil administração, especialmente para pacientes com dificuldades de adesão ao tratamento convencional. O desenvolvimento desse produto atende à crescente demanda por soluções terapêuticas alternativas, levando em consideração a necessidade de melhorar a adesão ao tratamento e minimizar os impactos negativos associados a terapias convencionais.

## REFERÊNCIAS

- CASTAÑEDA-PADRÓN, A.; RODRÍGUEZ-ARCHILLA, A. Eficacia del tratamiento de las candidiasis orales con nistatina y/o miconazol. **Revista Faculdade de Odontologia-Universidade Granada**, v.11, n. 4, 9-13, 2020.
- BARBE, A. G. Medication-Induced Xerostomia and Hyposalivation in the Elderly: Culprits, Complications, and Management. **Drugs & Aging**, [S. l.], v. 35, n. 10, p. 877–885, out. 2018. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s40266-018-0588-5>. Acesso em: 07 jan. 2024.
- BUCK, M. G. T. **Análise do fenótipo de células-tronco neoplásicas em células epiteliais displásicas orais e de carcinoma epidermóide oral resistentes à terapia fotodinâmica**. 2018. Tese (Doutorado em Patologia Oral e Maxilofacial e Pacientes Especiais) - Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018. doi:10.11606/T.23.2019.tde-04042019-131446. Acesso em: 07 jan. 2024.
- SIMÕES, T. M. S.; CATÃO, M. H. C. de V. Aplicação clínica da terapia laser na Endodontia. **Archives Of Health Investigation**, [S. l.], v. 10, n. 1, p. 140–146, 2021. DOI: 10.21270/archi.v10i1.4899. Disponível em: <https://www.archhealthinvestigation.com.br/ArchI/article/view/4899>. Acesso em: 08 jan. 2024.
- CHIBEBE JUNIOR, J. *et al.* Selective photoinactivation of *Candida albicans* in the non-vertebrate host infection model *Galleria mellonella*. **BMC Microbiology**, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 217, dez. 2013. Disponível em: <https://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2180-13-217>. Acesso em: 28 nov. 2024.
- COSTA MAGACHO, C. *et al.* Comparison of photodynamic therapy with methylene blue associated with ceftriaxone in gram-negative bacteria; an in vitro study. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, [S. l.], v. 30, p. 101691, jun. 2020. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1572100020300442>. Acesso em: 28 nov. 2024..
- DA COLLINA, G. A. *et al.* Oral hygiene in intensive care unit patients with photodynamic therapy: study protocol for randomised controlled trial. **Trials**, v. 18, n. 1, p. 385.2017.
- EDUARDO, F. P.; BEZINELLI, L. M.; CORRÊA, L. Terapias de Suporte em Oncologia. *In*: EDUARDO, F. P. **Odontologia na oncologia: Um cuidado centrado no paciente**. São Paulo: Editora Atheneu, 2019.
- FRANCA, A. A. L. *et al.* A importância da saliva para a manutenção da saúde bucal: uma revisão da literatura. **Scientia Generalis**, v. 2, n. Supl. 1, p. 34-34, 2021.
- FELTRE, R. **Fundamentos da Química. Química, Tecnologia e Sociedade**. 4. ed. São Paulo: Moderna, 2018.
- HESPANHOL, Ivanildo. **Novas tecnologias no tratamento de câncer**. 2008. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/eav/article/view/10297>. Acesso em: 07 jan. 2024.

IBGE. **Em 2022, expectativa de vida era de 75,5 anos**. Estatística Sociais. 2023. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/38455-em-2022-expectativa-de-vida-era-de-75-5-anos>. Acesso em: 20 mar. 2024.

INCA - Instituto Nacional de Câncer (Brasil). **Diagnóstico precoce do câncer de boca**. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/08/1381181/diagnostico-precoce-do-ca-de-boca\\_completo.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/08/1381181/diagnostico-precoce-do-ca-de-boca_completo.pdf). Acesso em: 20 mar. 2024.

NISHIHARA, T.; KOSEKI, T. Microbial etiology of periodontitis. **Periodontology** 2000, [S. l.], v. 36, n. 1, p. 14–26, out. 2004. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0757.2004.03671.x>. Acesso em: 07 jan. 2024.

LASKARIS, G. **Pocket atlas of oral diseases**. 3. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2019. (Clinical sciences).

MAHL, C.; SANTOS, A. D. D.; LIMA, S. V. M. A. Tendência Temporal e Distribuição Espacial da Mortalidade por Câncer de Boca em Sergipe. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [S. l.], v. 68, n. 2, 10 jun. 2022. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/2087>. Acesso em: 20 mar. 2024.

MERCADANTE, V. *et al.* Salivary Gland Hypofunction and/or Xerostomia Induced by Nonsurgical Cancer Therapies: ISOO/MASCC/ASCO Guideline. **Journal of Clinical Oncology**, [S. l.], v. 39, n. 25, p. 2825–2843, 1 set. 2021. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.01208>. Acesso em: 2 dez. 2024.

MARCUCCI, G.; CRIVELLO JUNIOR, O. **Fundamentos De Odontologia**: Estomatologia. 3. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan Ltda, 2020.

MIGLIORATI, C. A.; CASIGLIA, J. O tratamento de pacientes com osteonecrose associada aos bifosfonatos. **JADA**, [S. l.], v. 6, n. 3, p. 5–16, 2006. Disponível em: [http://www.botelho.odo.br/\\_pdf/artigo6.pdf](http://www.botelho.odo.br/_pdf/artigo6.pdf) Acesso em: 07 jan. 2024.

NILSON, E. A. F. *et al.* Custos atribuíveis a obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2018. **Revista Panamericana de Salud Pública**, [S. l.], v. 44, p. 1, 10 abr. 2020. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51945>. Acesso em: 07 jan. 2024.

LOPES, L. T.; JURY, A. T.; PRESTES, C. P. Uso de pré-medicação na eficácia da anestesia local no tratamento endodôntico. **Revista Eletrônica Interdisciplinar**, [S. l.], v. 13, 2021. Disponível em: <http://revista.univar.edu.br/rei/article/view/222/235>. Acesso em: 07 jan. 2024.

PEREIRA DE LIMA CARVALHO, D. *et al.* Study of photodynamic therapy in the control of isolated microorganisms from infected wounds—an in vitro study. **Lasers in Medical Science**, [S. l.], v. 29, n. 1, p. 113–120, jan. 2014. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10103-013-1283-8>. Acesso em: 3 dez. 2024.

LIDANI, R. *et al.* Impact of the extension of the anterior-posterior spread on quality of life and satisfaction of patients treated with implant-retained mandibular overdentures - a randomized clinical trial. **Journal of Dentistry**, [S. l.], v. 127, p. 104346, Dez. 2022. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300571222003979>. Acesso em: 08 jan. 2024.

PUPPO, D. B. *et al.* Proposta de um método prático de sialometria. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, [S. l.], v. 68, n. 2, p. 219–222, mar. 2002. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-72992002000200010&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72992002000200010&lng=pt&tlng=pt). Acesso em: 08 jan. 2024.

RAGÀS, X. *et al.* Photodynamic inactivation of *Acinetobacter baumannii* using phenothiazinium dyes: In vitro and in vivo studies. **Lasers in Surgery and Medicine**, [S. l.], v. 42, n. 5, p. 384–390, jul. 2010. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lsm.20922>. Acesso em: 3 dez. 2024.

RAGÀS, X. *et al.* Singlet Oxygen in Antimicrobial Photodynamic Therapy: Photosensitizer-Dependent Production and Decay in *E. coli*. **Molecules**, v. 18, p. 2712–2725, 2013.

RESENDE, H. G.; LODO, L. E.; MARTINS, V. R. G. O papel da saliva na proteção contra a erosão dental /The role of saliva in protecting against dental erosion. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 5, n. 2, p. 4198–4210, 4 mar. 2022. Disponível em: <https://brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/44774>. Acesso em: 3 dez. 2024..

ROCHA, B. A.; MELO FILHO, M. R.; SIMÕES, A. Antimicrobial Photodynamic Therapy to treat chemotherapy-induced oral lesions: Report of three cases. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, [S. l.], v. 13, p. 350–352, Mar. 2016. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1572100015300119>. Acesso em: 3 dez. 2024..

ROOMANEY, I. A.; HOLMES, H. K.; ENGEL, M. E. Treatment of oral fungal infections using photodynamic therapy: Systematic review and meta-analysis. **Clinical and Experimental Dental Research**, [S. l.], v. 7, n. 3, p. 354–364, jun. 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cre2.408>. Acesso em: 3 dez. 2024.

SCOTTINI, A. **A terapia fotodinâmica com azul de metileno em células derivadas de carcinoma espinocelular: estudo in vitro**. 2021. Dissertação (Mestrado). Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, 2021. <http://tede2.uepg.br/jspui/handle/prefix/3571>

SOUSA, G. V. S. *et al.* **O sorriso gengival e o resgate da auto-estima mediante a odontologia estética: Revisão integrativa**, **Revista Ciência Plural**, [S. l.], v. 8, n. 1, p. e24913, 2021. DOI: 10.21680/2446-7286.2022v8n1ID24913. Disponível em: <https://periodicos.ufrn.br/rcp/article/view/24913>. Acesso em: 07 jan. 2024.

SOUSA, S. C. A. *et al.* Utilização de terapia fotodinâmica no tratamento de candidose oral: relato de caso. **Archives of Health Investigation**, v. 11, n. 4, p. 721-726, 2022. <https://doi.org/10.21270/archi.v11i4.5489>

TEODORO, P. D. S. *et al.* O uso da terapia fotodinâmica como método alternativo de tratamento da candidíase oral. **Revista Arquivos Científicos (IMMES)**, [S. l.], v. 3, n. 1, p. 14–23, 23 jun. 2020. Disponível em: <http://arqcientificosimmes.emnuvens.com.br/abi/article/view/245/96>. Acesso em: 4 dez. 2024.

TERRA GARCIA, M. *et al.* Photodynamic therapy mediated by chlorin-type photosensitizers against *Streptococcus mutans* biofilms. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, [S. l.], v. 24, p. 256–261, dez. 2018. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1572100018301212>. Acesso em: 4 dez. 2024.

THAKKAR, J. P.; LANE, C. J. Hyposalivation and Xerostomia and Burning Mouth Syndrome: Medical Management. **Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America**, [S. l.], v. 34, n. 1, p. 135–146, fev. 2022. Acesso em: 08 jan. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2021.08.002>

WENG, C.-F. *et al.* New International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Pathology Committee Grading System for the Prognostic Outcome of Advanced Lung Adenocarcinoma. **Cancers**, [S. l.], v. 12, n. 11, p. 3426, 18 nov. 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/11/3426>. Acesso em: 08 jan. 2024.

WNT, Meeting. **German Cancer Research Center**, 2024. Disponível em: <https://sfb1324.de/wnt2024/>. Acesso em: 08 jan. 2024.

## ANEXO A – INPI

BRASIL	Acesso à informação	Participe	Serviços	Legislação	Canais		
Instituto Nacional da <b>Propriedade Industrial</b> Ministério da Economia							
Consulta à Base de Dados do INPI							
» Consultar por: Base Patentes   Finalizar Sessão					[ Início   Ajuda? ]		
					1/1		
Meus Pedidos <input checked="" type="checkbox"/>							
<b>Depósito de pedido nacional de Patente</b>							
(21) Nº do Pedido: <b>BR 10 2022 001113 3 A2</b>							
(22) Data do Depósito: 20/01/2022							
(43) Data da Publicação: 01/08/2023							
(47) Data da Concessão: -							
(51) Classificação IPC: A61K 9/00 ; A61K 31/5415 ; A61K 36/9066 ; A61K 36/75 ; A61K 9/68 ; A61P 1/02							
(54) Título: VEÍCULO PARA A ADMINISTRAÇÃO DE COMPOSTO EVIDENCIADOR VEÍCULO PARA A ADMINISTRAÇÃO DE COMPOSTO EVIDENCIADOR. É descrito um veículo de administração, na forma de pirulito, e alternativamente de bala ou chiclete, definido por uma base compreendendo isomalte, poli dextrose, ácido cítrico,							
(57) Resumo: sucralose, glicerina e polissorbato 80. À dita base podem ser adicionados um ou mais compostos evidenciadores (CFE), preferencialmente azul de metileno e/ou curcumina, para a confecção do pirulito. Ao sorver o pirulito, o paciente tem a cavidade bucal preenchida com o composto evidenciador por um tempo suficiente para a ação desejada do evidenciador.							
(71) Nome do Depositante: LARISSA FOGAÇA SAUD (BR/SP)							
(72) Nome do Inventor: LARISSA FOGAÇA SAUD / WESLEY ALBERTO VIEIRA / JULIANA FERREIRA STRIXINO							
(74) Nome do Procurador: RICARDO NOGUEIRA GARCEZ							
Anuidades ?							
Petições ?							
Serviço	Pgo	Protocolo	Data	Imagens	Cliente	Delivery	Data
Serviços							
207	✓	870220026090	25/03/2022		LARISSA FOGAÇA SAUD		-
200	✓	870220005289	20/01/2022		LARISSA FOGAÇA SAUD		-
Anuidade							
Outros							
Publicações ?							
RPI	Data RPI	Despacho	Img	Complemento do Despacho			
2743	<b>01/08/2023</b>	3.1		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;">           Descrição Despacho  <b>3.1</b> Publicação do Pedido de Patente ou de Certificado de Adição de Invenção.            Publicação do pedido depositado (Art. 30 da LPI), podendo ser adquirido no Banco de Patentes do Centro de Documentação e Informação Tecnológica do INPI - CEDIN - o folheto com o relatório descritivo, reivindicações, desenhos e resumo do pedido, por quem se interessar. Não sendo o exame requerido, pelo depositante ou qualquer interessado, no prazo de 36 (trinta e seis) meses do depósito, o pedido será arquivado. Publicado o arquivamento do pedido, poderá ser requerido, no prazo de 60 (sessenta) dias, o seu desarquivamento. Não sendo o requerido o desarquivamento no prazo anteriormente citado, o pedido será considerado definitivamente arquivado.         </div>			
2675	<b>12/04/2022</b>	2.1		e: Buscaweb no Portal do INPI. Prazo para cumprimento - 30 a publicação (não confunda o prazo de 30 dias, com 1 mês - Guia de Recolhimento da União (GRU) de código 206 imentos corrigidos, de acordo com o parecer. O pedido com o será aceito e terá sua numeração anulada.			
2671	<b>15/03/2022</b>	2.5		16:57 (WB)			
2665	<b>01/02/2022</b>	2.10		vista: <b>2743</b>			
RPI 2743							

Fonte: Própria autoria (2023).

## ANEXO B – PATENTE

Foi realizado o Depósito de pedido nacional de patente sob o nº do pedido BR 10 2022 001113 3 A2 no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), na data de 20/01/2022 e publicada 01/08/2023, conforme pode ser observado:

**Patentes – RPI 2743 de 01 de Agosto de 2023**

234/725

---

Invenção

(22) 20/01/2022

(51) G06Q 20/32 (2012.01), G07F 13/10 (2006.01)

(52) G06Q 20/32, G07F 13/10

(54) EQUIPAMENTO DE AUTOATENDIMENTO PARA VENDA DE BEBIDAS

(71) AUGUSTO MAKOTO SATO (BR/ES)

(72) AUGUSTO MAKOTO SATO

**(21) BR 10 2022 001113-3 A2**

Código 3.1 - Publicação do Pedido de Patente ou de Certificado de Adição de

Invenção

(22) 20/01/2022

(51) A61K 9/00 (2006.01), A61K 31/5415 (2006.01), A61K 36/9066 (2006.01),

A61K 36/75 (2006.01), A61K 9/68 (2006.01), A61P 1/02 (2006.01)

(54) VEÍCULO PARA A ADMINISTRAÇÃO DE COMPOSTO EVIDENCIADOR

(71) LARISSA FOGAÇA SAUD (BR/SP)

(72) LARISSA FOGAÇA SAUD; WESLEY ALBERTO VIEIRA; JULIANA

FERREIRA STRIXINO

**Fonte:** Própria autoria (2023).