



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
MESTRADO EM ODONTOLOGIA**

ALIDIANNE FÁBIA CABRAL XAVIER

**CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE MEDICAMENTOS DE USO
PEDIÁTRICO: EFEITOS NA MICRODUREZA E MORFOLOGIA DO ESMALTE
DENTÁRIO**

CAMPINA GRANDE – PB

2012

ALIDIANNE FÁBIA CABRAL XAVIER

**CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE MEDICAMENTOS DE USO
PEDIÁTRICO: EFEITOS NA MICRODUREZA E MORFOLOGIA DO ESMALTE
DENTÁRIO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de mestre em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Alessandro Leite Cavalcanti

Co-Orientador: Prof. Dr. Mauro Henrique Nogueira Guimarães de Abreu

CAMPINA GRANDE – PB

2012

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da dissertação

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL – UEPB

X3c Xavier, Alidianne Fábila Cabral.
Caracterização físico-química de medicamentos de uso pediátrico [manuscrito]: efeitos na microdureza e morfologia do esmalte dentário / Alidianne Fábila Cabral Xavier. – 2012.
115 f. : il. color.

Digitado
Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Universidade Estadual da Paraíba, Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, 2012.

“Orientação: Prof. Dr. Alessandro Leite Cavalcanti, Departamento de Odontologia”.

1. Odontologia. 2. Erosão dentária. 3. Esmalte dentário.
I. Título.

21. ed. CDD 617.6

ALIDIANNE FÁBIA CABRAL XAVIER

CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE MEDICAMENTOS DE USO
PEDIÁTRICO: EFEITOS NA MICRODUREZA E MORFOLOGIA DO ESMALTE
DENTÁRIO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de mestre em Odontologia.

Data da defesa: 27/07/2012

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Alessandro Leite Cavalcanti/UEPB (Orientador)

Julgamento Aprovada Assinatura 

Prof.^a Dr.^a Edja Maria Melo de Brito Costa/UEPB (Examinadora)

Julgamento Aprovada Assinatura 

Prof. Dr. Fabian Calixto Fraiz/UFPR (Examinador)

Julgamento APROVADA Assinatura 

DEDICATÓRIA



A minha avó **Rita Cabral**, que me permitiu idealizar uma história de vida, que sempre luta incansavelmente para ultrapassar toda e qualquer dificuldade de modo a me proporcionar todas as oportunidades de crescimento profissional, muitas vezes tendo que renunciar seus próprios sonhos em prol da realização dos meus. Pela educação e diretrizes de vida que subsidiam a determinação com a qual abraço tudo aquilo que acredito, por seu amor imensurável e apoio constante **dedico a você esta conquista.**

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao meu orientador **Prof. Dr. Alessandro Leite Cavalcanti** agradeço a oportunidade de partilhar do seu conhecimento e experiência, sou grata pelo privilégio de ter um profissional dedicado à pesquisa científica e comprometido com o ensino e com a ética, guiando cada um dos meus passos. Sempre presente, apesar de tantos compromissos, você foi o meu maior incentivador, é e sempre será meu melhor exemplo. Em nenhum momento você deixou de acreditar no meu potencial, por isso seus estímulos me impulsionaram mesmo quando tudo parecia inalcançável, você me ensinou que os desafios podem ser superados, não me deixou desistir dos meus ideais, ampliou minha visão de mundo e me fez enxergar cada dificuldade como uma ocasião de crescimento. Ensinou-me mais que ciência, ensinou-me muito sobre a vida. Sua amizade, confiança e apoio foram imprescindíveis, portanto fica a certeza de que sem um orientador como você nada teria sido possível.

Minha sincera gratidão, respeito e admiração!

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, minha fonte inesgotável de fé, força e coragem, obrigada pelo dom da vida, pela família, por cada pessoa que colocaste em meu caminho, pelos desafios e adversidades, pois serviram de escada para que eu me tornasse a pessoa que sou e pela conquista de mais uma etapa.

A minha **família**, especialmente a minha mãe **Adriana**, a minha tia **Umbelina**, ao meu irmão **Brenno** e ao meu primo **Ademir**, que com muito carinho, compreensão e confiança me deram todo o suporte necessário no decorrer desta caminhada. Estou certa de que minhas palavras são insuficientes para expressar tamanha gratidão, mas apenas posso reiterar que por vocês serei sempre persistente em cada um dos meus objetivos.

A todos os **familiares** que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho, registro meu imenso agradecimento.

À **Universidade Estadual da Paraíba** (UEPB) pela minha formação na Graduação e na Pós-Graduação.

À **coordenação do Curso de Pós-Graduação em Odontologia**, na pessoa do coordenador **Prof. Dr. Gustavo Pina Godoy** e da coordenadora adjunta **Prof^a. Dr^a. Patrícia Meira Bento**, pela dedicação e pela busca incessante em consolidar nosso programa, por sempre atender a cada uma das nossas solicitações de forma tão amistosa e compromissada.

A todos os **professores da Pós-Graduação** pela convivência, pelos ensinamentos e pela disponibilidade em atender cada dúvida, cada questionamento, sobretudo pelo incentivo em cada etapa do curso.

À **secretária da pós-graduação Márcia Leite de Brito Demétrio** pelo carinho e atenção e, sobretudo pela recepção calorosa durante os dois anos de curso.

Aos colegas de turma **Alfredo Lucas Neto, Amaro Lafayette Nobre Formiga Filho, Ana Luzia Araújo Batista, Daníbia Roberta de Medeiros Nóbrega, Francisco Jadson Lima, Hiarles Barreto Sampaio Brito, Klênia Félix de Oliveira Bezerra, Leilane Micaela Medeiros de Souza, Maria Soraya Pereira Franco Adriano, Marília Barbosa Pessoa, Tássia Cristina de Almeida Pinto, Tony Santos Peixoto, Vanda Sanderana Macedo Carneiro e Vera Lúcia Sales de Araújo Barbosa** por todos os momentos compartilhados, pelos laços de amizade fortalecidos e criados.

Ao **Prof. Dr. Fernando Fernandes Vieira** do departamento de Engenharia Sanitária e Ambiental da UEPB, pela oportunidade concedida para realização dos testes físico-químicos, por todos os ensinamentos teóricos e práticos e pela paciência e disponibilidade constantes.

Aos **técnicos do Laboratório** do departamento de Química Industrial que estiveram sempre dispostos a me auxiliar em toda e qualquer dificuldade, seja solucionando dúvidas metodológicas ou pacientemente preparando todos os reagentes necessários à execução das análises químicas. Pela convivência durante o período de coleta de dados e por tudo enfim, muito obrigada.

À **Eline Freitas de Farias Moura** pela colaboração durante a realização da experimentação físico-química, por tamanha dedicação e empenho em aprender a executar cada teste, pela agradável companhia e pela amizade sincera. Seu auxílio foi indispensável ao término desta pesquisa em tempo hábil.

A todos os **pacientes** que gentilmente doaram os dentes necessários à execução desta pesquisa e, sobretudo ao **Dr. Hiarles Barreto**, à **Dra. Talita Albuquerque** e ao **Auxiliar de Saúde Bucal Elissandro Guimarães** pela colaboração na coleta dos substratos dentários.

À **Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)** pela parceria estabelecida com a UEPB e pela oportunidade de ter como parâmetro uma Instituição de Ensino Superior de tamanha relevância no cenário nacional. Pela chance que nos foi concedida de ampliar nossos conhecimentos e partilhar da sabedoria do corpo docente do programa de Pós-Graduação.

Ao **Prof. Dr. Mauro Henrique Nogueira Guimarães de Abreu** pela co-orientação, pelas contribuições precisas e sábias, pela solicitude com que sempre atendeu cada uma das minhas dúvidas, quer pessoalmente ou à distância. Agradeço enormemente a realização das análises estatísticas.

À **Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)** pela parceria estabelecida e pela oportunidade de utilizar os equipamentos necessários à execução dos ensaios de microdureza e Microscopia Eletrônica de Varredura.

Ao **Prof. João Baptista da Costa Agra de Melo**, pertencente ao departamento de Engenharia Mecânica da UFCG, por todos os ensinamentos de microdureza. Sempre tão solícito fez do seu laboratório uma extensão do departamento de Odontologia. Professor João, sou grata pela confiança em mim depositada no manuseio do microdurômetro, pelo cuidado e atenção incomparáveis. Seu bom humor e tranquilidade fizeram com que tudo parecesse mais fácil, obrigada por me acolher e por me mostrar quão fascinante é a pesquisa laboratorial. Seus ensinamentos estarão sempre presentes na minha vida como pesquisadora.

A **George Carlos Santos Anselmo**, doutorando em Engenharia de Materiais, que mesmo durante a fase de sua coleta de dados, me auxiliou no corte dos dentes, no polimento dos espécimes e na confecção dos corpos de prova. Como se não bastasse, foi responsável pelo estabelecimento de todos os contatos necessários para que a análise em Microscopia Eletrônica de Varredura fosse realizada a contento. Muito, muito obrigada.

A **Emanuel Pereira**, doutorando em Engenharia de Materiais, pela análise em Microscopia Eletrônica de Varredura, por toda ajuda prestada para a obtenção de micrografias de qualidade impecável.

À **Dr^a Waldeneide Fernandes de Azevedo**, pediatra do Hospital Universitário Alcides Carneiro, pelos inúmeros medicamentos doados.

Aos amigos **Tássia Pinto, Clarissa Dantas, Mariana Dantas, Tâmara Albuquerque, Talita Albuquerque, Augusto Pierry e Alexandre Aires** agradeço de uma forma única e especialmente diferente a cada um, pelo apoio nos momentos mais difíceis e pelas infinitas demonstrações de companheirismo.

Ao **Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)** pelo suporte financeiro (Processo 470738/2010-3) e à **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)** pela concessão da bolsa de Pós-Graduação.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho,

Muito obrigada!

De tudo ficaram três coisas...
A certeza de que estamos começando...
A certeza de que é preciso continuar...
A certeza de que podemos ser interrompidos
antes de terminar...
Façamos da interrupção um caminho novo...
Da queda, um passo de dança...
Do medo, uma escada...
Do sonho, uma ponte...
Da procura, um encontro!

Fernando Sabino

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Dinâmica do processo erosivo	28
Figura 2. Formato dos penetradores e impressões <i>Vickers</i> e <i>Knoop</i>	37
Figura 3. Esquema ilustrativo da análise físico-química dos medicamentos	60
Figura 4. Esquema ilustrativo do delineamento experimental <i>in vitro</i> e análise da microdureza superficial do esmalte dentário	61
Figura 5. Esquema ilustrativo da análise em MEV	62
Figura 1 (Artigo 2). Micrografias do esmalte permanente no tempo inicial (A – 1000x) e depois da imersão em Claritin nos tempos de 5 (B – 2000x) e 15 minutos (C – 2000x)	89
Figura 2 (Artigo 2). Micrografias do esmalte permanente no tempo inicial (A – 1000x) e depois da imersão em Celestone nos tempos de 5 (B – 1000x) e 15 minutos (C – 2000x)	89
Figura 3 (Artigo 2). Micrografias do esmalte permanente no tempo inicial (A – 1000x) e depois da imersão em Amplictil nos tempos de 5 (B – 2000x) e 15 minutos (C – 2000x)	89
Figura 4 (Artigo 2). Micrografias do esmalte permanente no tempo inicial (A – 1000x) e depois da imersão em Xarope Vick mel nos tempos de 5 (B – 2000x) e 15 minutos (C – 2000x)	89

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 (Artigo 1). Distribuição dos medicamentos de acordo com a classe terapêutica e segundo o nome comercial e o fabricante	68
Tabela 2 (Artigo 1). Distribuição dos medicamentos de acordo com a classe terapêutica e segundo a média, desvio-padrão, mediana, valores mínimo e máximo do pH, ATT e SST	71
Tabela 3 (Artigo 1). Distribuição dos medicamentos de acordo com a classe terapêutica e segundo a presença de sacarose.....	72
Tabela 1 (Artigo 2). Distribuição dos valores médios da microdureza (T0) de acordo com o grupo	87
Tabela 2 (Artigo 2). Valores medianos, mínimos e máximos da microdureza no tempo T1	87
Tabela 3 (Artigo 2). Valores medianos, mínimos e máximos da microdureza no tempo T2	87
Tabela 4 (Artigo 2). Comparação entre as médias de microdureza entre os tempos T1 e T2 para cada grupo experimental.....	88

LISTA DE ABREVIATURAS

cP – centipoise

g – grama

gf – grama/força

h – hora

Kv – kilovolt

mA – miliampere

mg – miligrama

min – minuto

mL – mililitro

mm – milímetro

mm² – milímetro quadrado

mmol – milimol

n – tamanho da amostra

nm – nanometro

p – nível de significância

rpm – rotação por minuto

s – segundo

µm – micrômetro

LISTA DE SIGLAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASTM – *American Society for Testing and Materials*
ATT – Acidez Total Titulável
HCl – Ácido clorídrico
HIV – *Human Immunodeficiency Virus*
HK – Hardness *Knoop*
HPLC – *High Performance Liquid Chromatography*
ICC – Coeficiente de Correlação Intra-Classe
LAMEA – Laboratório de Materiais e Estruturas Ativas
MEV – Microscopia Eletrônica de Varredura
NaOH – Hidróxido de sódio
pH – Potencial hidrogeniônico
PVC – Policloreto de polivinila
SPSS – *Statistical Package for the Social Science*
SST – Sólidos Solúveis Totais
TCL – *Thin-Layer Chromatography*
UEPB – Universidade Estadual da Paraíba
UFMG – Universidade Federal de Campina Grande

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Relação de estudos <i>in vitro</i> que avaliaram a microdureza em diferentes substratos dentários.....	37
Quadro 2. Descrição dos critérios de inclusão e exclusão aplicados para seleção dos medicamentos	46
Quadro 3. Distribuição dos medicamentos de acordo com a classe terapêutica e segundo o nome comercial e o fabricante.....	46
Quadro 4. Distribuição das variáveis de acordo com a descrição, os critérios estabelecidos e a classificação.....	47
Quadro 5. Descrição dos medicamentos escolhidos para realização dos ciclos de imersão, de acordo com a composição, pH, ATT, SST e açúcar.....	56
Quadro 1 (Artigo 2). Descrição dos medicamentos testados segundo as características químicas apresentadas de acordo com a classe terapêutica.....	83

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 (Artigo 2). Variação ocorrida nos valores da microdureza do esmalte de acordo com o grupo e segundo o intervalo de tempo	88
---	----

LISTA DE SÍMBOLOS

% – por cento

< – menor

≤ – menor ou igual

° – grau

> – maior

= – igual

°C – grau Celsius

RESUMO

Os objetivos do presente estudo foram caracterizar físico-quimicamente os medicamentos líquidos de uso infantil e investigar *in vitro* seu efeito na microdureza e na morfologia do esmalte de dentes permanentes, após diferentes tempos de exposição. Inicialmente 59 medicamentos, pertencentes a 11 classes terapêuticas (Analgésicos, Anti-inflamatórios, Corticosteróides, Anti-histamínicos, Antitussígenos, Broncodilatadores, Antibacterianos, Antiparasitários, Antieméticos, Anticonvulsivantes e Antipsicóticos), foram analisadas quanto ao potencial hidrogeniônico (pH) e ao percentual de Acidez Total Titulável (ATT), Sólidos Solúveis Totais (SST) e Açúcares Totais. Além disso, informações referentes à presença de sacarose, ao tipo de ácido e de edulcorante foram investigadas em cada uma das bulas medicamentosas. Para a segunda etapa do experimento foram selecionados aqueles medicamentos que apresentaram pH < 5,5, presença de sacarose, ATT > 0,16% e SST > 41,58%. Setenta fragmentos dentários foram obtidos de 3º molares, sendo 50 incluídos em resina acrílica. As superfícies vestibulares e linguais foram polidas, delimitando-se uma área de 4x4 mm², na qual as medidas de microdureza *Knoop* foram realizadas (50 gf, 15 s, 5 indentações) antes e após o ciclo de imersão nos medicamentos. Os corpos de prova foram divididos aleatoriamente em cinco grupos (n=10), sendo quatro experimentais (Claritin, Amplictil, Celestone e Xarope Vick Mel) e um grupo controle (água destilada). O ciclo, feito sob agitação, consistiu em uma única exposição, sendo preconizados os tempos de cinco e 15 minutos. Outros 20 espécimes dentários foram divididos entre os grupos e analisados pela Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), sendo feita uma apreciação comparativa dos resultados. Os dados foram apresentados por meio da estatística descritiva (média, desvio-padrão, mediana, valores mínimo e máximo). Os testes ANOVA, t pareado, Kruskal-Wallis, Mann-Whitney e Wilcoxon foram utilizados com uma significância de 0,05 e 95% de grau de confiança. Utilizou-se para confecção do banco de dados e realização das análises, o programa SPSS versão 18.0. Todas as classes medicamentosas apresentaram pH ácido, sendo a menor média atribuída aos antipsicóticos (2,61). A maioria (56,0%) dos medicamentos testados mostrou um pH inferior a 5,5, existindo uma ampla variação nos valores de ATT (0,1% - 1,2%) e dos SST (10,4% - 57,1%). Elevado teor de açúcares totais foi determinado nos antitussígenos (53,3%). Segundo as informações das bulas, a sacarose estava presente em mais da metade das formulações, o ácido cítrico em 39,0% e a sacarina sódica e o sorbitol em 36,4% e 34,8%, respectivamente. A análise da microdureza mostrou não haver diferença estatisticamente significativa entre os grupos experimentais (p>0,05), existindo, porém, dentro de cada grupo, nos diferentes tempos estudados (p<0,05). As micrografias obtidas por MEV evidenciaram modificações distintas na morfologia do esmalte. Conclui-se que a maioria dos medicamentos analisados apresentou características físico-químicas preditoras de um potencial desmineralizador do esmalte dentário. A atividade erosiva foi verificada para os medicamentos Claritin[®], Amplictil[®], Celestone[®] e Xarope Vick Mel[®], uma vez que houve alterações nos valores da microdureza *Knoop* e nas características superficiais do esmalte dentário permanente.

Palavras-chave: Erosão dentária; Esmalte dentário; Testes de dureza; Microscopia Eletrônica de Varredura.

ABSTRACT

The objectives of this study were to establish the physicochemical characteristics of pediatric liquid oral medications and to evaluate *in vitro* their effects on the microhardness and morphology of permanent dental enamel, after different exposure times. In the first phase, 59 substances from 11 therapeutic classes (analgesics, antiinflammatory drugs, corticosteroids, antihistaminic drugs, antitussive drugs, bronchodilators, antibacterial drugs, anthelmintic drugs, antiemetic drugs, anticonvulsants and antipsychotics) were analyzed with respect to pH, total titratable acidity (TTA), total soluble solids content (TSSC) and total sugar content. In addition, information regarding the presence of sucrose, type of acid and type of sweetener content were collected from the printed directions for use supplied with each medicine. The second phase of the experiment was performed with the medications that presented pH<5.5, sucrose content, TTA>0.16% and TSSC>41.58%. Seventy dental fragments from third molars were obtained and 50 of them were embedded in acrylic resin. The buccal and lingual surfaces were polished and a 4x4 mm area was delimited for Knoop microhardness measurements (50 gf, 15 s, 5 indentations) before and after the immersion cycles in the medications. The specimens were randomly assigned to 5 groups (n=10), being 4 experimental groups (Claritin, Amplictil, Celestone and Vick Mel syrup) and one control group (distilled water). The immersion cycle was performed under agitation and consisted of a single exposure for 5 and 15 min. The other 20 dental fragments were assigned to groups for analysis by scanning electron microscopy (SEM) for a comparative appreciation of the results. Data were presented by descriptive statistics (means, standard deviation, median, minimum and maximum values). ANOVA, paired-t, Kruskal-Walis, Mann-Whitney and Wilcoxon tests were used with a 0.05 significance level and 95% confidence interval. The SPSS v. 18.0 software was used for construction of the databank and statistical analyzes. All the therapeutic classes presented acidic pH, with the antipsychotics presenting the lowest mean value (2.61). Most of the evaluated medications (56.0%) exhibited pH below 5.5, but there was a wide variation in the TTA (0.1 – 1.2%) and TSSC (10.4 – 57.1%) values. High total sugar content was measured in the antitussive drugs (53.3%). According to the printed directions for use supplied with the medications, more than half the formulations contained sucrose, 39.0% contained citric acid, and sodium saccharine and sorbitol were present in 36.4% and 34.8% of the formulations, respectively. Microhardness analysis showed no statistically significant differences ($p>0.05$) among the experimental groups, but statistically significant differences ($p<0.05$) were found within each group between the different exposure times. SEM micrographs showed different morphological alterations in enamel morphology. It may be concluded that most of the evaluated pediatric liquid oral medications presented chemical properties that indicate a potential demineralization effect on dental structure. Corrosive activity was observed for Claritin[®], Amplictil[®], Celestone[®] and Vick Mel syrup[®], as there were changes in the Knoop microhardness values and alterations of the characteristics of the permanent tooth enamel surface.

Key-Words: Tooth erosion; Dental enamel; Hardness tests; Microscopy, Electron, Scanning.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
2	REVISÃO DE LITERATURA	25
2.1	ESTRUTURA E MORFOLOGIA DO ESMALTE DENTAL HUMANO	25
2.2	EROSÃO DENTÁRIA	26
2.3	O USO DE MEDICAMENTOS POR CRIANÇAS	28
2.4	ESTUDOS SOBRE AS CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS DE MEDICAMENTOS INFANTIS	29
2.5	MICRODUREZA DO ESMALTE DENTÁRIO	36
2.6	MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA	39
3	OBJETIVOS	43
3.1	OBJETIVO GERAL	43
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	43
4	MATERIAIS E MÉTODOS	45
4.1	DELINEAMENTO EXPERIMENTAL	45
4.2	UNIVERSO	45
4.3	AMOSTRA	45
4.4	VARIÁVEIS	47
4.5	TREINAMENTO E CALIBRAÇÃO	50
4.6	COLETA DE DADOS E LOCAL DE EXECUÇÃO DAS ANÁLISES	50
4.7	ANÁLISE FÍSICO-QUÍMICA DOS MEDICAMENTOS.....	51
4.7.1	Análise do pH endógeno	51
4.7.2	Mensuração da Acidez Total Titulável	51
4.7.3	Mensuração do Teor de Sólidos Solúveis Totais (SST)	52
4.7.4	Determinação do Teor de Açúcares Totais	52
4.8	ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES SUPERFICIAIS DO ESMALTE DENTAL.....	53
4.8.1	Obtenção dos Dentes e dos Espécimes de Esmalte	53
4.8.2	Cálculo do número de corpos de prova	54
4.8.3	Confecção dos Corpos de Prova	55
4.8.4	Avaliação da Microdureza Inicial (Baseline) e Seleção dos Espécimes	55
4.8.5	Ciclos de Desafios Ácidos	56
4.8.6	Avaliação da Microdureza Final	58

4.8.7	Análise da Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	58
4.9	ASPECTOS ÉTICOS	58
4.10	ANÁLISE ESTATÍSTICA	59
5	ARTIGOS A SEREM SUBMETIDOS	64
5.1	ARTIGO 1	65
5.2	ARTIGO 2	81
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	97

REFERÊNCIAS

APÊNDICE A – Formulário para coleta de dados

APÊNDICE B – Termo de esclarecimento para doação de dentes humanos

APÊNDICE C – Termo de consentimento para doação de dentes para o paciente

APÊNDICE D – Termo de doação de dentes para o cirurgião-dentista

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Desde as últimas décadas, tenta-se compreender a dinâmica dos processos envolvidos no desenvolvimento do desgaste dentário erosivo (WIEGAND; ATTIN, 2011). Nessa perspectiva, vários estudos (COSTA; ALMEIDA; COSTA FILHO, 2006; MCNALLY *et al.*, 2006; BABU; RAI; HEDGE, 2008a; BABU; RAI; HEDGE, 2008b; PIERRO *et al.*, 2005; XAVIER *et al.*, 2010; XAVIER *et al.*, 2011) têm combinado a análise das mais diversas substâncias com a execução de testes de erosão sobre a estrutura dentária, com o objetivo de explorar as correlações existentes entre o potencial erosivo e as propriedades químicas individuais de produtos variados (BARBOUR; LUSSI; SHELLIS, 2011), como por exemplo sucos de frutas (CAVALCANTI *et al.*, 2008; ASSAD *et al.*, 2010), refrigerantes (HANAN; MARREIRO, 2009), chás (CORSO *et al.*, 2006), bebidas isotônicas (CAVALCANTI *et al.*, 2010) e medicamentos líquidos orais (HELLWIG; LUSSI, 2006; PASSOS *et al.*, 2010).

O uso de medicamentos na infância é elevado (HEADLEY; NORTHSTONE, 2007), particularmente entre crianças menores de dois anos (STURKENBOOM *et al.*, 2008). Além disso, um estudo conduzido nos Estados Unidos entre 2002 e 2005 revelou que o uso crônico daqueles indicados para asma e déficit de atenção ou hiperatividade vem aumentando (COX *et al.*, 2008). No Brasil, especificamente em Pelotas - RS, a prevalência do uso de medicamentos dos três aos 12 meses de idade foi estimada em 65,0% e, aos 24 meses, em 54,7%, sendo verificada uma mudança do grupo terapêutico mais utilizado em função da idade (OLIVEIRA *et al.*, 2010).

Os medicamentos podem apresentar atividade erosiva em decorrência da existência de componentes ácidos, como o ácido cítrico, do baixo pH endógeno, da elevada acidez, ausência de íons flúor e fosfato e pouca quantidade de íons cálcio nas suas composições (COSTA *et al.*, 2006).

A maioria dos modelos experimentais testa o potencial erosivo contra a estrutura do esmalte (ADDY, 2005; BARBOUR; LUSSI, SHELLIS, 2011), sendo os substratos humano (WONGKHANTEE *et al.*, 2005; LINÑAN-DURAN; MENESES-LÓPEZ; DELGADO-COTRINA, 2007; REN; AMIN; MALMSTROM, 2009; NETO, TURSSI; SERRA, 2010; TORRES *et al.*, 2010; XAVIER *et al.*, 2010; SCATENA, 2011; XAVIER *et al.*, 2011) e bovino (HONÓRIO *et al.*, 2010; LODI *et al.*, 2010, NETO; TURSSI; SERRA, 2010; VALINOTI *et al.*, 2011) amplamente utilizados.

O esmalte dentário consiste principalmente de hidroxiapatita de cálcio, que é moderadamente solúvel em pH ácido. Em virtude desta característica surge a condição de erosão dentária, desgaste de etiologia multifatorial, em que o tecido dentário é dissolvido por ácidos de origem não bacteriana (YOUNG *et al.*, 2008; HEMINGWAY *et al.*, 2010). O ataque ácido leva a um amolecimento progressivo da superfície que pode ser acompanhado por uma perda irreversível de tecido duro dental (LUSSI, 2006).

Durante a desmineralização, íons de hidrogênio são capazes de penetrar nos espaços intercrystalinos do esmalte, desfazendo ligações moleculares, promovendo uma sequência de eventos como, por exemplo, liberação de minerais do dente, redução do diâmetro dos cristais de hidroxiapatita e alargamento dos microporos (AMAECHI; HIGHAM; EDGAR, 1999; JOHANSSON *et al.*, 2001).

Vários métodos têm sido utilizados para avaliar a erosão dentária, entre eles a dureza superficial, a nanoindentação, a perfilometria, a microrradiografia, a microscopia de força atômica e a Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) (BARBOUR; REES, 2004). Dentre esses destaca-se o ensaio laboratorial que avalia a dureza superficial (HUYSMANS; CHEW; ELLWOOD, 2011), o qual é utilizado para quantificar as alterações iniciais sofridas pelos tecidos dentais quando da exposição a soluções ácidas (BARBOUR; REES, 2004, ATTIN, 2006).

Os testes de microdureza mensuram o comprimento das indentações em diferentes sítios a partir de uma ponta de diamante, com dimensões conhecidas, que é pressionada com uma determinada força e tempo. Caracteriza-se por ser um método mecânico, sítio dependente e específico, que estima uma possível perda ou ganho de minerais pelo tamanho da marca deixada pelo penetrador diamantado, porém não permite avaliar a localização e a distribuição dos minerais, bem como a perda de estrutura em altura (ZERO, 1996).

Outra técnica usualmente empregada, para análise da camada desmineralizada, em associação aos métodos quantitativos (JOHANSSON *et al.*, 2001), é a MEV, que consiste na dispersão de elétrons na superfície de uma amostra, o que resulta no fornecimento de informações sobre a topografia da superfície (FIELD; WATERHOUSE; GERMAN, 2010).

Depreende-se de acordo com o exposto, que modelos *in vitro* são extremamente úteis, visto que podem ser executados ao longo de um curto período de tempo, fornecendo informações confiáveis sobre o mecanismo do processo erosivo, apesar de não replicar o ambiente oral com todas as variações biológicas conhecidas por influenciar a erosão dentária (WEST; DAVIES; AMAECHI, 2011).

Assim sendo, visando um maior entendimento da ação de medicamentos na superfície do esmalte dentário, o presente estudo se propõe a avaliar *in vitro* o potencial cariogênico e erosivo de medicamentos líquidos de uso pediátrico, por meio da avaliação do potencial hidrogeniônico (pH), da Acidez Total Titulável (ATT), do teor de Sólidos Solúveis Totais (SST) e dos Açúcares Totais, bem como as alterações produzidas na microdureza e na morfologia desse substrato dentário em função do tempo de exposição a diferentes medicamentos de uso infantil.

REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

Com o objetivo de facilitar ao leitor a compreensão da temática abordada, este capítulo foi subdividido em seis seções, a saber:

2.1 ESTRUTURA E MORFOLOGIA DO ESMALTE DENTAL HUMANO;

2.2 EROSÃO DENTÁRIA;

2.3 O USO DE MEDICAMENTOS POR CRIANÇAS;

2.4 ESTUDOS SOBRE AS CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS DE MEDICAMENTOS INFANTIS;

2.5 MICRODUREZA DO ESMALTE DENTÁRIO;

2.6 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA.

2.1 ESTRUTURA E MORFOLOGIA DO ESMALTE DENTAL HUMANO

O esmalte, estrutura acelular que recobre o órgão dental, é um tecido que apresenta um elevado grau de mineralização, uma vez que, essencialmente, é composto de 95% de minerais, 1 a 2% de matéria orgânica e 3% de conteúdo aquoso (SIMMER; HU, 2001; LOW *et al.*, 2005; LUSSI *et al.*, 2011).

Os minerais, em sua maioria, são representados por cristais de apatita semelhantes à apatita mineral $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$, contudo, devido a possibilidade de estabelecimento de ligações químicas com elementos como o flúor, o ferro e o carbonato, a apatita biológica diferencia-se por ser uma forma impura do mineral (CHADWICK; CARDEW, 1997). Os cristais de hidroxiapatita carbonatada correspondem ao tipo comumente encontrado, estando distribuídos em uma organização prismática que vão desde a junção amelo-dentinária até a superfície externa do esmalte (EISENMANN, 2001; SIMMER; HU, 2001; LUSSI *et al.*, 2011).

Os cristalitos apresentam uma forma hexagonal (NAGEM FILHO *et al.*, 2000) e estão separados entre si por intermédio de espaços delgados, denominados espaços intercristalinos que são preenchidos com água e material orgânico, constituído basicamente por proteínas e lipídeos (HANNIG; BALZ, 1999).

Os espaços intercristalinos formam poros que permitem a passagem de moléculas diminutas como os íons hidrogênio e cálcio, formando uma rede de difusão de materiais entre o esmalte e o meio bucal (FEATHERSTONE, 1999). Logo, uma possível ruptura na ligação dos elementos constituintes dos cristais, decorrente de mecanismos causadores de uma dissolução mineral, faz com que os espaços sejam ampliados, ocasionando, por conseguinte, um aumento na porosidade da estrutura adamantina, que por menor que seja, altera significativamente as suas propriedades (TRYLSTRUP; FEJERSKOV, 2001).

Alterações morfológicas decorrentes de condicionamento ácido na camada do esmalte foram descritas por Silverstone *et al.* (1975), tendo sido caracterizadas três diferentes condições microscópicas. O padrão tipo I, citado como o de ocorrência mais comum, é estabelecido no momento em que há remoção da porção central do prisma, ao passo que quando a remoção se situa na periferia do prisma, deixando como remanescente o núcleo do mesmo, considera-se o padrão do tipo II. O último padrão de desmineralização, tipo III, define uma rugosidade generalizada na superfície do esmalte, não apresentando semelhanças à morfologia prismática. Os autores destacaram ainda que a formação de cada padrão depende da maneira como o ácido age nos eixos dos prismas e da orientação dos cristais do esmalte, além disso, todos os padrões podem ocorrer em uma superfície de esmalte tratada por diferentes ácidos aplicados em condições idênticas.

Portanto, a análise da estrutura e da morfologia da camada externa do esmalte é de grande importância para a compreensão do processo de perda mineral que ocorre nas lesões provenientes da ação de ácidos na superfície adamantina (VIEIRA *et al.*, 2006).

2.2 EROÇÃO DENTÁRIA

O termo erosão refere-se à perda da substância dentária causada por produtos ácidos de origem não bacteriana, inicialmente caracterizada pelo amolecimento da superfície, podendo evoluir até um quadro de perda irreversível do tecido duro dental (LUSSI, 2006). No estágio inicial de estabelecimento de lesões erosivas, a superfície amolecida encontra-se parcialmente desmineralizada, e, portanto, passível de ser remineralizada. Por outro lado, em estágios mais avançados a camada externa do esmalte é totalmente perdida e não existe possibilidade de reparo (LUSSI; JAEGGI; ZERO 2004).

Trata-se de uma condição de desgaste relacionada a ácidos de origem extrínseca e intrínseca. No primeiro caso, podem ser citados como fatores etiológicos os alimentos, as bebidas (sucos, chás, refrigerantes e isotônicos), os medicamentos e os produtos advindos do ambiente de trabalho (YIP; SMALES; KAIDONIS, 2003; ZERO, 1996). Os fatores intrínsecos abrangem pacientes que apresentam anorexia nervosa, bulimia, problemas gastroesofágicos com frequentes regurgitações, situações nas quais o suco gástrico está presente na cavidade oral (SCHEUTZEL, 1996).

Particularmente preocupante é o desgaste ocasionado pelos ácidos provenientes da dieta, que é observado em indivíduos que consomem sucos de frutas e refrigerantes, bem como naqueles pacientes que fazem uso de certos medicamentos que contêm ácidos em sua composição, de forma regular e a longo prazo (BABU; RAY; HEGDE, 2008b).

Quando uma solução ácida está presente na cavidade oral, o seu volume é muito superior à quantidade de saliva residual, estimada em aproximadamente 1 mL, logo, por um período curto de tempo os dentes serão expostos a um fluido predominantemente ácido (DAVIS; WINTER, 1980). Ao passo que esse fluido erosivo é ingerido ou expectorado, o fluxo salivar inicia imediatamente sua ação tamponante. Portanto, reveste-se de considerável importância o fato de que a presença da película adquirida na superfície do dente protegerá a estrutura do ataque erosivo, uma vez que atua como uma barreira de permeabilidade seletiva, mas esta proteção é limitada e uma certa quantidade de mineral será perdida para a solução erosiva (DAVIS; WINTER, 1980; JAEGGI; LUSSI, 1999; ATTIN *et al.*, 2000; HARA; LUSSI; ZERO, 2006) (Figura 1).

Assim sendo, fica claro que na dinâmica do processo erosivo fatores biológicos, químicos e físicos interferem no processo, potencializando ou inibindo a perda da estrutura dental (LUSSI; JAEGGI; ZERO, 2004).

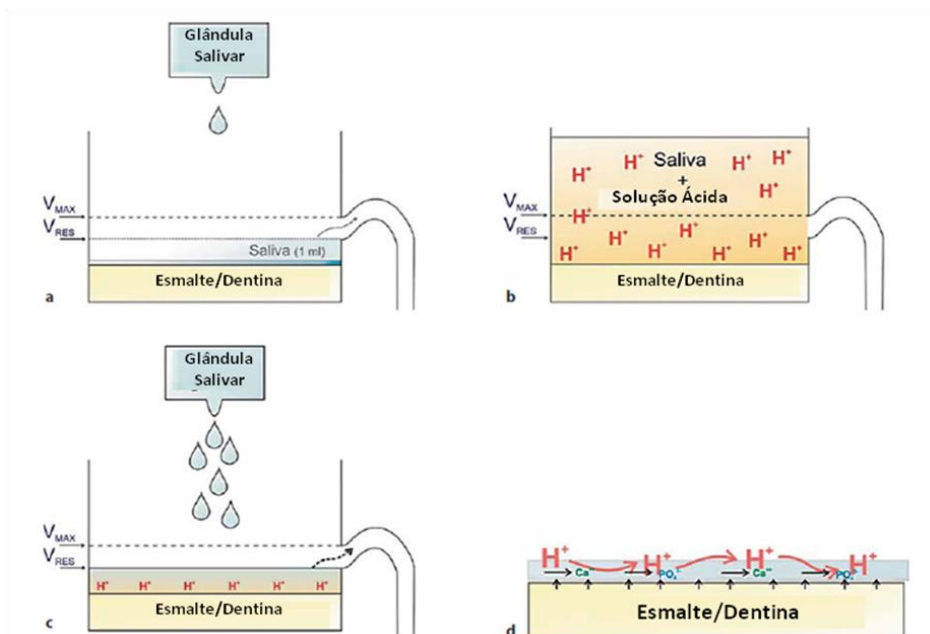


Figura 1. Dinâmica do processo erosivo (YOUNG; TENUTA, 2011).

2.3 O USO DE MEDICAMENTOS POR CRIANÇAS

Medicamentos líquidos orais são amplamente utilizados por crianças (NEVES; PIERRO; MAIA, 2007), em especial aqueles que se apresentam sob a forma de soluções e suspensões orais, uma vez que, além de facilitarem a administração e poderem contribuir para a adesão dos pacientes à terapia, possuem grande flexibilidade, permitindo ajustar, de um modo simples e rápido, as doses fornecidas durante o tratamento em função da evolução da patologia e do desenvolvimento da criança (MÉNDEZ ESTEBAN *et al.*, 2006). Esses aspectos são particularmente relevantes nos casos de terapias prolongadas (PINTO; BARBOSA, 2008), sobretudo, devido à reconhecida dificuldade de deglutição de produtos sólidos pelos pacientes pediátricos (STANDING; TULEU, 2005; NUNN; WILLIAMS, 2005).

As formulações farmacêuticas são administradas, muitas vezes, de forma contínua e prolongada, principalmente para crianças com doenças crônicas como asma, bronquite, rinite, alergias, sinusite, cardiopatias e insuficiência renal crônica (KENNY; SOMAYA, 1989; DURWARD; THOU, 1997; CARVALHO *et al.*, 2008), como também por aquelas que apresentam afecções recorrentes, como gripes e resfriados (MAGUIRE; RUGGGUNN, 1997; CARVALHO *et al.*, 2008). Assim sendo, esses pacientes estão em risco de desenvolverem

lesões cáries e erosivas (SOUZA *et al.*, 2002, PERES *et al.*, 2005), em virtude da exposição da superfície dos elementos dentais aos medicamentos por longos períodos de tempo (NEIVA *et al.*, 2001; PIERRO *et al.*, 2005; NEVES; PIERRO; MAIA, 2007).

Os fatores associados ao efeito dos medicamentos nos tecidos dentais incluem alto teor de açúcar, baixo pH, elevada acidez e viscosidade, alta frequência de ingestão e diminuição do fluxo salivar (DUWARD; THOU, 1997; COSTA *et al.*, 2004; MARQUEZAN *et al.*, 2007; MENEZES *et al.*, 2010).

Muitos medicamentos líquidos pediátricos apresentam açúcares em sua composição com o objetivo de mascarar o gosto desagradável de alguns ingredientes ativos (BRADLEY; KINIRONS, 1998). Maguire, Baqir e Nunn (2007) relataram que os ácidos são comumente utilizados nas formulações farmacêuticas como agentes tamponantes responsáveis pela manutenção da estabilidade química, controle da tonicidade e ainda para assegurar a compatibilidade fisiológica e melhoria do sabor, consequentemente aumentando a adesão do paciente à terapia.

De acordo com Neves *et al.* (2010) o ácido cítrico é o principal tipo usado na maioria dos medicamentos, representando um potente agente erosivo devido à sua capacidade de quelar o cálcio da hidroxiapatita, aumentando a velocidade de dissolução do esmalte dentário frente aos desafios ácidos que são impostos (LUSSI; JAEGGI, 2006). Essa característica tende a continuar mesmo depois do pH se elevar aos níveis normais, prolongando a erosão dentária (ZERO, 1996).

Outros ácidos, como o ácido acético, o tartárico e o benzóico também podem ser adicionados em diversas formulações farmacêuticas (NEVES *et al.*, 2010). Dessa forma, a presença desse conteúdo ácido pode contribuir para os baixos valores de pH endógeno verificados em medicamentos pediátricos (NEVES *et al.*, 2010), o que faz com que o uso frequente e regular desses produtos em contato direto com os dentes tenha sido identificado como um fator etiológico da erosão dentária (LINNET; SEOW, 2001; COSTA; ALMEIDA; COSTA FILHO, 2006; HELLWING; LUSSI, 2006).

2.4 ESTUDOS SOBRE AS CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS DE MEDICAMENTOS INFANTIS

Neiva *et al.* (2001) avaliaram *in vitro* a concentração de sacarose e o pH endógeno de dez antibacterianos de uso pediátrico (Amoxil[®], Eritrex[®], Espectrin[®], Faclor[®], Ilosone[®], Keflex[®], Novamox[®], Novatrex[®], Novocilin[®] e Trimexazol[®]) disponíveis no mercado nacional. A análise do teor de sacarose foi feita através da *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) e a determinação do pH por potenciometria. Detectou-se uma concentração máxima de sacarose no Novocilin (41,3%) e um valor de pH abaixo do considerado crítico para dissolução do esmalte dental (pH<5,5) em 50,0% dos medicamentos (Novocilin[®], Eritrex[®], Ilosone[®], Novamox[®] e Espectrin[®]). Os autores concluíram que os antibacterianos analisados podem apresentar elevado potencial cariogênico e erosivo, em virtude da alta concentração de sacarose e dos baixos valores de pH.

Nunn *et al.* (2001) determinaram o pH endógeno e a titrabilidade ácida dos dez medicamentos comumente prescritos para crianças atendidas na cidade de *Newcastle upon Tyne*, localizada no norte da Inglaterra. Tais formulações apresentavam as mais diversas indicações clínicas, sendo que oito apresentavam-se na forma farmacêutica líquida (Amoxicilina[®], Captopril[®], Cefalexina[®], Hidralazine[®], Lactulose[®], Cloreto de potássio[®], Propranolol[®] e Senokot[®]) enquanto os demais foram representados por pastilhas efervescentes (Phosphate-Sandoz[®] e Sando-K[®]). Os resultados demonstraram que o pH variou de 2,6 a 6,3, com um total de 80,0% das formulações apresentando valores abaixo do crítico. No que se refere à titrabilidade ácida, valores elevados foram observados para Hidralazine[®], Phosphate-Sandoz[®] e Sando-K[®], com 1,54 mmol, 1,06 mmol e 0,84 mmol, respectivamente. Na opinião dos autores, os profissionais de saúde precisam estar cientes do potencial erosivo de medicamentos líquidos orais, sobretudo do excesso de ácidos presentes em pastilhas efervescentes, uma vez que estas podem produzir efeitos secundários indesejados em crianças que já estão clinicamente comprometidas.

Pierro *et al.* (2005) conduziram uma investigação com a finalidade de reunir informações sobre o pH e o teor de açúcar dos dez xaropes pediátricos (Antitussígenos, Expectorantes, Anti-histamínicos e Broncodilatadores) mais comercializados nos centros urbanos do Brasil. Os medicamentos Antux[®], Berotec[®], Bisolvon[®], Claritin[®], Mucofan[®], Mucolin[®], Neotoss[®], Notuss[®], Polaramine[®] e Toplexil[®] pediátrico foram aleatoriamente selecionados de acordo com a disponibilidade no mercado. Empregou-se a HPLC como método de análise da concentração de açúcares e por intermédio da utilização de um pHmetro digital foi feita a aferição do pH. Os rótulos de todos os medicamentos foram examinados quanto à descrição da presença e ao teor de sacarose. Verificou-se que 70,0% dos xaropes apresentaram sacarose em sua composição, com concentrações máximas de 49,4%

(Toplexil[®] pediátrico) e 23,2% (Claritin[®]). A somatória de todos os açúcares presentes nas formulações pediátricas variou de 35,1% a 54,9%. O pH mostrou-se ácido em todos os medicamentos testados. Quando da análise dos rótulos, verificou-se que 80,0% forneciam informações sobre a presença ou ausência de açúcares, no entanto não especificavam a sua quantidade. Foi possível concluir que a maioria dos xaropes apresentou alta concentração de açúcares e pH abaixo do crítico o que pode aumentar seu potencial cariogênico e erosivo.

Com o propósito de mensurar a concentração de açúcares totais em medicamentos pediátricos líquidos (soluções, suspensões e xaropes), Peres *et al.* (2005) realizaram um estudo na cidade de Tubarão - SC. Como critério de seleção da amostra, todos os farmacêuticos e médicos pediatras do município foram entrevistados, com a finalidade de se conhecer as formulações mais prescritas. Posteriormente, por meio da análise volumétrica de *Lane-Eynon*, estimou-se o teor de açúcares totais de um total de 14 medicamentos e confrontaram-se os achados com as informações presentes nas bulas. Assim, foi possível observar, de acordo com a análise laboratorial que 71,4% das formulações continham açúcar em sua composição, com uma concentração de 8,6% para aqueles que se apresentavam na forma farmacêutica de suspensão, 49,1% para os xaropes e 67,0% para as soluções orais. Quando da análise das bulas, verificou-se que 42,8% faziam menção à presença de sacarose ou de seus substitutos artificiais, sendo o sorbitol e a sacarina sódica adicionados em 14,2% e 21,4% das formulações pediátricas. De acordo com os achados laboratoriais os autores afirmaram que políticas públicas de saúde deveriam ser implementadas para que houvesse uma redução na quantidade de açúcar adicionada aos medicamentos.

Marquezan *et al.* (2006) pesquisaram seis medicamentos pediátricos, sendo dois antibióticos (Amoxicilina[®] e Bactrin[®]), um broncodilatador (Sulfato de salbutamol[®]), um anti-histamínico (Claritin[®]) e dois antianêmicos (Pefer[®] e Ferrison[®]). O pH endógeno foi mensurado e as informações presentes nas bulas sobre o tipo de edulcorantes investigadas. A análise do pH mostrou que todos os medicamentos eram ácidos, com 66,6% deles apresentando um valor de pH inferior a 5,5. Quanto ao tipo de edulcorante presente, 66,6% continham sacarose, associada ou não a outros adoçantes. A presença exclusiva de sacarose foi observada na Amoxicilina[®] e no Claritin[®], ao passo que a associação de edulcorantes foi identificada no Bactrin[®] (sacarose + sacarina sódica) e no Ferrison[®] (sacarose + sorbitol). Adoçantes não cariogênicos foram acrescentados em Pefer[®] (sacarina sódica) e Sulfato de salbutamol[®] (sacarina sódica + ciclamato de sódio). De acordo com os dados obtidos verificou-se que as soluções estudadas podem ocasionar a perda de minerais da estrutura dental ocasionando lesões de cárie ou de erosão dentária.

Outros autores, como Maguire, Baqir e Nunn (2007) investigaram 97 formulações, “*sugars-free*” e “*sugared medicines*”, caracterizadas por uma depuração oral prolongada, fornecidas pelo Departamento de Farmácia dos Hospitais de *Newcastle upon Tyne*, Reino Unido. Todas as medicações eram utilizadas regularmente e por um longo prazo. Foram analisados medicamentos líquidos, comprimidos e pastilhas efervescentes com o objetivo de verificar qual deles teria maior potencial erosivo. Com este intuito, analisou-se o pH e a titrabilidade ácida, sendo observado que 57,0% dos medicamentos apresentavam um pH abaixo do considerado crítico. Dentre aqueles que continha sacarose (42,0%) a média do pH foi de 5,20 (3,03 - 9,60), ao passo que para os “*sugars-free*” a média foi de 5,82 (3,35 - 9,45). Os valores da titrabilidade foram de 0,13 mmol para os primeiros e 0,44 mmol para estes últimos. Assim, os autores concluíram que não havia diferenças estatisticamente significantes ($p > 0,05$) entre os medicamentos com e sem sacarose, tanto para a variável pH, quanto para a titrabilidade. No entanto, o modelo de regressão utilizado, mostrou que medicamentos utilizados para distúrbios gastrointestinais, antibióticos e comprimidos dispensáveis e mastigáveis são estatisticamente preditores de um alto pH endógeno e possível baixo potencial erosivo.

O pH endógeno, a titrabilidade ácida e o conteúdo de sólidos solúveis totais de sete antitussígenos de uso infantil (Mucolin[®], Mucolitic[®], Mucofan[®], Fluibron[®], Fluimucil[®], Ambroxmel[®] e Fluitoss[®]), comercializados no município de Campina Grande - PB, foram mensurados por Cavalcanti *et al.* (2008). Estes autores observaram que todos os medicamentos apresentavam um pH ácido, cuja média foi de 5,0 (2,65 – 6,56). A titrabilidade ácida variou de 0,06% (Fluimucil[®]) a 0,47% (Ambroxmel[®]). Os dados referentes aos sólidos solúveis totais evidenciaram que o Fluimucil[®] apresentou um valor de 4,3%, ao passo que o Mucofan[®], de 53,4%. Na concepção dos autores, as soluções analisadas possuem um considerável potencial erosivo e cariogênico.

Pomarico *et al.* (2008) analisaram os dez medicamentos comumente prescritos durante o tratamento de pacientes pediátricos infectados pelo HIV. Foram selecionadas sete drogas anti-retrovirais (AZT[®], DDI[®], Iquego-Lamivudine[®], Viracept[®], Viramune[®], Ziagenavir[®] e Svudin[®]) e três antibióticos (Amoxicilina[®], Azi[®] e Sulphametaxone + Bacitracin[®]). Determinou-se o pH e o teor de açúcar pelo método *Thin-Layer Chromatography* (TCL). Obteve-se uma média de pH de 5,93 para os anti-retrovirais (3,55 - 8,22) e de 6,01 (2,95 - 9,28) para os antibióticos. A maioria dos medicamentos apresentavam sacarose em sua composição (70,0%), sendo os maiores percentuais atribuídos aos antibióticos, com 54,0% para o Azi[®], 50,0% para a Amoxicilina[®] e 40,0% para o Sulphametaxone + Bacitracin[®].

Dentre os anti-retrovirais, o AZT[®] apresentou 28,0% de sacarose, fato que segundo os autores merece destaque, uma vez que esta é a formulação anti-retroviral mais prescrita para pacientes HIV positivos. No ponto de vista dos autores, em virtude da administração desses medicamentos se dar em um longo período de tempo, deve-se considerar a possibilidade de substituição da sacarose presente em sua composição.

Santinho, Waldow e Santos (2008) avaliaram comparativamente xaropes pediátricos de ação expectorante, com e sem sacarose, em função de seu pH. Foram selecionados três fármacos (Acebrofilina[®], Cloridrato de Ambroxol[®] e Carbocisteína[®]), e para cada um destes foram testadas duas formulações, uma “*sugar free*” (Brondilat[®], Mucosolvan[®] e L-carbocisteína[®]) e outra “*sugared medicines*” (Acebrofilina[®], Cloridrato de ambroxol[®] e Mucocistein[®]). O pH foi aferido por potenciometria durante o período de oito dias. Constatou-se que não houve uma variação significativa nos valores do pH em função do tempo e que as formulações L-carbocisteína[®] e Mucocistein[®] apresentaram pH endógeno acima de 5,5, e portanto, dentro da faixa de estabilidade requerida para que não ocorram alterações na estrutura do esmalte. Por outro lado, os demais medicamentos analisados apresentaram valores de pH que decididamente apontaram para um considerável potencial cariogênico, mesmo nos casos em que não há presença de sacarose na composição (Brondilat[®]), uma vez que segundo os autores apenas o baixo pH pode ser suficiente para iniciar a lesão de cárie dentária. Os autores sugerem que quando houver necessidade de administração prolongada de algum desse fármacos, deve-se utilizar a preparação isenta de açúcar, pois, mesmo sem sacarose, o baixo pH pode ser suficiente para aumentar o risco de cárie dentária, recomendando-se, portanto, a profilaxia dental após a ingestão de cada dose.

Com o objetivo de estudar *in vitro* o potencial erosivo de antibióticos, analgésicos e antitussígenos, Sunitha *et al.* (2009) analisaram seis diferentes formulações (Cofedex[®], Zeet[®], Febrex[®], Calpol[®], Novomox[®] e Mox[®]) comumente prescritas na cidade de *Danvegere*, na Índia. Foi feita a mensuração do pH endógeno e do teor de açúcares de cada medicamento, além da análise do pH do biofilme dentário. Selecionaram-se dez voluntários com idade de 22 anos, de ambos os sexos, nos quais foram coletadas amostras do biofilme da superfície vestibular dos dentes posteriores em diferentes intervalos de tempo (0, 5, 10, 15, 20, 25 e 30 minutos) após contato com cada um dos medicamentos. De posse dos resultados, foi possível verificar que o pH dos medicamentos variou de 4,17 a 6,50, sendo o menor valor atribuído ao xarope Cofedex[®] e o maior ao antibiótico Novomox[®]. O volume de sacarose foi de 6,8% para o Novomox[®] e 77,0% para o Cofedex[®] e o Febrex[®]. A análise do pH do biofilme revelou a ocorrência de um decréscimo nos valores nos primeiros cinco minutos, e partir deste tempo

um aumento até o tempo final de 30 minutos, no entanto, não foi possível observar retorno ao valor inicial. A medicação analisada mostrou-se altamente cariogênica, sendo ressaltada pelos autores a necessidade de práticas de orientações quanto aos cuidados de higiene oral para crianças sob tratamento ou ainda a possível substituição da sacarose por edulcorantes não cariogênicos.

Neves *et al.* (2010) avaliaram 23 medicamentos líquidos pediátricos, selecionados na lista de medicamentos de referência da ANVISA, distribuídos nas classes terapêuticas de Anti-histamínicos, Antitussígenos, Broncodilatores e Mucolíticos. Procedeu-se a análise do pH, da titrabilidade ácida, da viscosidade e do teor de açúcar. Em caráter de complementaridade examinaram-se as informações das bulas no que se refere ao tipo de ácido acrescido na composição e à presença de açúcar. Os resultados do pH evidenciaram que 86,9% das formulações apresentavam pH abaixo do crítico. A titrabilidade ácida variou de 0,28 mL (Brondilat[®]) a 16,63 mL (Aeroflux[®]) de NaOH. Quanto à viscosidade obteve-se um valor de 4,7 cP para o Fluimucil[®] e um máximo de 412,3 cP para o Xarope Vick[®]. A análise do teor de açúcar (sacarose, glicose e frutose) revelou sua presença em 56,5% dos medicamentos. Ressalta-se, no entanto, que a sacarose compôs a maior parte das substâncias (43,5%), com um teor que variou de 11,4% a 86,0%. O sorbitol de forma isolada ou associado à sacarose esteve presente em 52,2% dos medicamentos. Muitos medicamentos pediátricos mostraram alta concentração de açúcar, pH abaixo do valor crítico e elevados valores de acidez titulável, todas estas características, segundo os autores, aumentam os potenciais cariogênicos e erosivos dos medicamentos.

Passos *et al.* (2010) investigaram 71 medicamentos líquidos pediátricos de uso prolongado, prescritos na cidade de João Pessoa - PB. Foram analisados 34 antibióticos, 17 formulações destinadas ao tratamento de afecções do trato respiratório, 12 nutricionais, seis medicamentos para doenças do sistema endócrino e dois destinados à terapia cardiovascular. As análises laboratoriais incluíram a mensuração do pH e do teor de sacarose (*Lane-Eynon*). Observou-se que a média de sacarose foi de 31,7%, ao passo que a do pH foi de 5,9. Existindo diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) entre essas duas variáveis. A diferença no teor de sacarose de medicamentos respiratórios e endócrinos foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$), o que também foi observado entre antibióticos e drogas endócrinas ($p < 0,05$). Trinta e um medicamentos foram classificados como tendo o potencial para provocar erosão dentária, uma vez que seus valores de pH foram $\leq 5,5$. Os autores verificaram ainda que a média de sacarose observada para drogas com e sem potencial erosivo apresentaram uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Foi possível concluir que os medicamentos

pediátricos estudados uma alta concentração de sacarose, porém variável de acordo com a classe terapêutica.

Sousa *et al.* (2010) examinaram o pH endógeno, a ATT, o teor de sólidos solúveis totais e os açúcares totais de cinco anti-histamínicos (Agasten[®], Loratadina[®], Maleato de dexclorfeniramina[®], Certitec[®] e Dexametasona[®]) de uso infantil apresentados sob a forma de xarope, comercializados no município de Campina Grande - PB. Verificou-se que a média do pH foi de 4,9, sendo o menor valor (3,3) observado na Loratadina[®]. O maior percentual de ácido cítrico (2,41%), sólidos solúveis totais (63,6%) e açúcares (49,3%) foi verificado no Maleato de dexclorfeniramina[®]. Segundo os autores, os anti-histamínicos analisados têm um alto potencial erosivo e cariogênico, visto que possuem um baixo pH e elevado teor de sólidos solúveis totais.

Passos, Freitas e Sampaio (2011) analisaram medicamentos pediátricos de uso crônico, que foram selecionados por meio de uma entrevista com médicos do Hospital Lauro Wanderley, localizado na cidade de João Pessoa - PB. No total foram analisadas 71 apresentações farmacêuticas (xaropes, suspensões, soluções e elixires) de diversas classes terapêuticas. Foram identificados o pH e o teor de fluoretos, havendo uma correlação estatisticamente significativa entre tais variáveis ($p=0,01$). Quanto ao valor do pH, observou-se uma variação de 2,3 a 10,6, enquanto que para o teor de fluoretos foram obtidos valores entre 0,08 mg/L a 0,34 mg/L, bastante acima do teor normalmente encontrado na saliva (0,01 mg/L). O estudo revelou que as formulações de xarope apresentaram pH e concentração de flúor mais baixas, resultando em fatores que predizem maior potencial cariogênico e erosivo para os medicamentos comercializados nessa forma farmacêutica.

Cavalcanti *et al.* (2012) estudaram *in vitro* o potencial cariogênico e erosivo de 15 antitussígenos (Acebrofilina[®], Acetilcisteína[®], Aerofrin[®], Acetilcisteína granulada[®], Ambroxmel[®], Bispect[®], Bronquitós[®], Carbocisteína[®], Cloridrato de Clobutinol[®], Cloridrato de Clobutinol + Succinato de Doxilamina[®], Detoss[®], Expectovic[®], Hytós plus[®], Iodetox[®] e Celergin[®]), disponíveis comercialmente na cidade de Campina Grande - PB. Foram avaliadas as variáveis pH, acidez total titulável, teor de sólidos solúveis totais e açúcares totais. Verificou-se que a grande maioria dos medicamentos avaliados (80,0%) apresentou pH abaixo do crítico, sendo a menor média verificada para o Iodetox[®] (2,49). Quanto à ATT, constatou-se um elevado percentual para o Aerofrin[®] (1,2%). O teor de sólidos solúveis variou de 3,25% a 62,2%. O açúcar esteve presente em apenas cinco formulações (Aerofrin[®], Celergin[®], Detoss[®], Expectovic[®] e Iodetox[®]), no entanto com teores acima de 30,0%. Os

autores concluíram que estes medicamentos são potencialmente cariogênicos e erosivos às estruturas dentais, principalmente se usados frequentemente.

2.5 MICRODUREZA DO ESMALTE DENTÁRIO

Dureza é uma propriedade mecânica cuja definição está atrelada à resistência que um material, quando pressionado por marcadores de geometria e propriedades específicas, apresenta à deformação permanente. Sua mensuração é feita a partir da associação da área da marca impressa (indentação) à carga previamente aplicada (CRAIG; POWERS 2004).

O teste de microdureza é normatizado pela *American Society for Testing and Materials* (ASTM). A norma ASTM E384-11 preconiza a utilização de cargas de um gf a 1000 gf, o tempo mínimo de aplicação da carga de 10 a 15 segundos, a necessidade de uma distância mínima entre as indentações para que não haja sobreposições das marcas e erros de leitura e a possibilidade do uso dos penetradores do tipo *Knoop* ou *Vickers* (ASTM, 2012). Este ensaio laboratorial tem sido amplamente empregado no estudo da erosão dentária através da mensuração da dureza da superfície do esmalte, principalmente pela facilidade de execução e obtenção dos dados, baixo custo operacional e possibilidade de se observar os estágios iniciais de estabelecimento das lesões (BARBOUR; REES, 2004; SCHLUETER *et al.*, 2011).

Os penetradores diamantados *Knoop* e *Vickers* produzem indentações distintas (TEN BOSCH; ANGMARMANSSON, 1991). O indentador *Knoop* possui uma pirâmide alongada que apresenta a relação comprimento, largura e profundidade de aproximadamente 30:4:1. Por outro lado, o penetrador *Vickers* apresenta uma conformação de base quadrada, com um ângulo de 136° entre as faces opostas, sendo a profundidade da impressão *Knoop* menor que a metade da profundidade causada pela impressão *Vickers* com a mesma carga (FEATHERSTONE, 1992). (Figura 2).

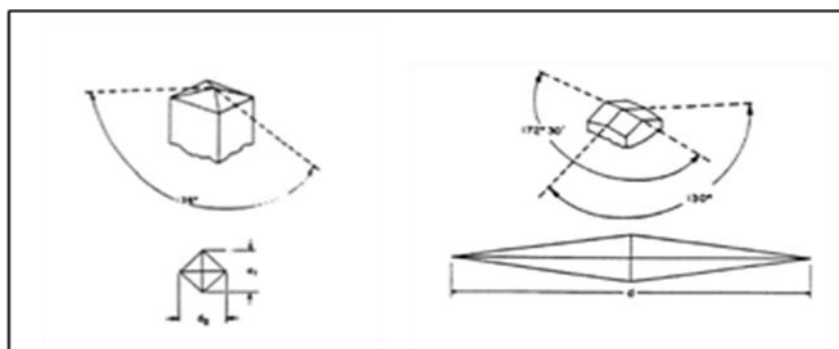


Figura 2. Formato dos penetradores e impressões *Vickers* e *Knoop* (ASTM, 2012).

As dimensões (área, profundidade ou largura) são medidas em nível microscópico, e incorporadas a uma fórmula específica da dureza de acordo com o tipo de penetrador (ARENDS; TEN BOSCH, 1992). O valor de dureza *Knoop* para esmalte dentário permanente varia entre 272 HK a 440 HK (MERIDITH *et al.*, 1996).

A análise da microdureza em substrato dentário humano e bovino já foi relatada por diferentes estudos *in vitro*, os quais utilizaram como unidade de medida tanto a dureza *Vickers* quanto a *Knoop*, com o emprego de distintas cargas e tempos de aplicação (Quadro 1).

Quadro 1. Relação de estudos <i>in vitro</i> que avaliaram a microdureza em diferentes substratos dentários.					
Autor/Ano	Carga	Tempo	Substrato	Penetrador	Substância teste
WONGKHANTEE <i>et al.</i> , 2005	100 gf	15 s	Permanente	<i>Vickers</i>	Bebidas ácidas
COSTA; ALMEIDA; COSTA FILHO, 2006	50 gf	5 s	Decíduo	<i>Knoop</i>	Medicamentos
LINÃN-DURAN; MENESES-LÓPEZ; DELGADO-COTRINA, 2007	100 gf	15 s	Permanente	<i>Knoop</i>	Bebidas carbonatadas
REN; AMIN; MALMSTROM, 2009	50 gf	10 s	Permanente	<i>Knoop</i>	H ₂ O ₂ Suco de laranja
LODI <i>et al.</i> , 2010	25 gf	5 s	Bovino	<i>Knoop</i>	Bebidas fermentadas
HONÓRIO <i>et al.</i> , 2010	25 gf	5 s	Bovino	<i>Knoop</i>	Refrigerante*
TORRES <i>et al.</i> , 2010	50 gf	5 s	Decíduo	<i>Knoop</i>	Refrigerante <i>versus</i> Suco
XAVIER <i>et al.</i> , 2010	100 gf	15 s	Permanente	<i>Vickers</i>	Isotônicos
XAVIER <i>et al.</i> , 2011	100 gf	15 s	Permanente	<i>Vickers</i>	Sucos industrializados
SCARAMUCCI <i>et al.</i> , 2011	50 gf	15 s	NI	<i>Knoop</i>	Suco

					Sintético <i>versus</i> Industrializado
SCATENA, 2011.	25 gf	30 s	Decíduo	<i>Knoop</i>	Medicamentos
VALINOTI <i>et al.</i> , 2011	50 gf	15 s	Bovino	<i>Knoop</i>	Medicamentos

*O desafio ácido foi precedido por exposição ao leite e a extratos de queijo, fígado e brócolis.

Costa, Almeida e Costa Filho (2006) descreveram a ação de um xarope anti-histamínico (Claritin D[®]), sobre a superfície do esmalte primário, utilizando um modelo de análise que incluiu tanto a avaliação do potencial erosivo do medicamento, como também o efeito redutor desse efeito, através da aplicação de um dentifrício fluoretado. Desse modo, foram realizados testes de dureza *Knoop* em 264 espécimes de esmalte, provenientes de molares decíduos, que foram distribuídos em seis grupos (dois controles e quatro experimentais) submetidos a diferentes tratamentos durante dez dias. Destaca-se que os grupos experimentais representaram a medicação no período diurno, a medicação durante o dia + dentifrício fluoretado, a medicação administrada no período noturno e medicação durante a noite + dentifrício fluoretado. Assim, após a realização dos ciclos observou-se que a média de dureza obtida após os diferentes tratamentos (190,36 HK) foi significativamente menor que os valores pré-tratamento (338,45 HK) ($p < 0,001$). Dentre os grupos experimentais, a maior redução (89,1%) foi verificada no grupo que simulou apenas a aplicação noturna do medicamento, visto que a dureza inicial de 341,61 HK foi reduzida para 36,32 HK após o ciclo. Os valores de dureza *Knoop* dos subgrupos submetidos à aplicação de flúor foram significativamente maiores que os grupos que não tiveram contato com o flúor, logo, os resultados mostraram que o flúor é capaz de reduzir o efeito erosivo do produto ácido.

Valinoti *et al.* (2011) avaliaram o efeito de medicamentos ácidos (Klaricid[®], Claritin[®] e Dimetapp[®]) na superfície do esmalte, através da análise da microdureza *Knoop*, rugosidade e micrografias obtidas pela MEV. 250 blocos de esmalte (4x4) foram então preparados a partir de 125 incisivos bovinos. Para o teste de dureza aplicou-se uma carga de 50 gf por 15 s, sendo feitas 5 indentações. Foram estabelecidos dois grupos (G1 e G2), e na sequência subdivididos em quatro (um controle e 3 experimentais). Os diferentes modelos de ciclo incluíam a simulação de condições fisiológicas da cavidade bucal (G1), bem como de condições erosivas (G2). Ao final do 12º dia dos experimentos, observou-se que para a variável dureza, no grupo G1 todos os espécimes mostraram significativos padrões erosivos após tratamento com o três medicamentos e com a água deionizada ($p < 0,05$). A maior redução na microdureza foi produzida pela água deionizada (89,6%) e Dimetapp[®] (87,1%).

Devido à ampla destruição do esmalte após os tratamentos em G2, não foi possível verificar a microdureza das amostras. No que diz respeito à rugosidade, exceto para Claritin[®] em G1, todos os outros medicamentos conduziram a uma maior rugosidade ($p < 0,05$) após ambos os regimes de pH (G1 e G2.) Diferenças estatisticamente significantes para medições de rugosidade entre G1 e G2 para todos os tratamentos e controle foram observadas ($p < 0,05$). A análise das micrografias mostrou que todas as amostras de esmalte apresentaram padrões de erosão após ambos os regimes de ciclagem de pH, sendo ressaltado pelos autores que o Dimetapp[®] apresentou áreas com uma maior severidade de erosão.

Scatena (2011) avaliou o efeito *in vitro* de três medicamentos líquidos de uso prolongado (Xarope Vick Mel[®], Sulferrol[®] e Sulfato de salbutamol[®]) no esmalte de dentes decíduos. Os ciclos de imersão foram realizados durante um período de 28 dias, sob leve agitação, por um minuto, três vezes ao dia, com seis horas de intervalo. As medidas de microdureza superficial foram realizadas após 7, 14, 21 e 28 dias e a MEV efetuada em após o 28º dia. Diferenças estatisticamente significantes na microdureza final dos espécimes pertencentes aos diferentes grupos foram observadas, sendo o Sulfato de salbutamol[®] responsável pela maior redução da dureza. Quando da análise das micrografias, observou-se padrões variados, porém compatíveis com as características de lesões erosivas. Foi possível concluir que a microdureza foi dependente do tipo de medicamento e do tempo de imersão.

2.6 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA

A Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) representa o método mais utilizado para o estudo qualitativo da erosão dentária. Para sua execução se faz necessário que a amostra passe por uma preparação especial a fim de que seja possível identificar as alterações ultraestruturais decorrentes do processo erosivo (SCHLUETER *et al.*, 2011).

No aparelho de MEV tradicional a superfície deve ser revestida com um material que apresente condutividade elétrica, como ouro ou carbono, processo denominado de pulverização catódica, que evita o acúmulo de carga eletrostática (FIELD; WATERHOUSE; GERMAN, 2010). A digitalização das imagens possibilita um amplo campo de análise, mesmo que a superfície apresente profundidades variadas (FIELD; WATERHOUSE; GERMAN, 2010).

Costa *et al.* (2006) avaliaram a ação do Claritin D[®], na superfície de molares decíduos, por meio da análise das micrografias obtidas pela MEV. Foram definidos dois grupos controles (positivo e negativo) e quatro experimentais (E1, E2, E3 e E4), de modo que nos grupos E1 e E3, os espécimes de esmalte foram expostos apenas ao medicamento, e nos grupos E2 e E4, tanto aos medicamentos quanto ao dentifrício fluoretado, todos em um intervalo de tempo de dez dias. Na sequência todos os espécimes foram analisados pela MEV, com um aumento de 250x, 500x e 1000x, e assim os escores foram elaborados com base nas características das imagens de maior ampliação, sendo determinado: 0 → Superfície do esmalte hígido; 1 → Superfície do esmalte parcialmente erodida; 2 → Superfície do esmalte totalmente erodida; 3 → Esmalte Interno totalmente erodido; 4 → Zona de transição entre esmalte e dentina. Observou-se que para os grupos sem aplicação de flúor (E1 e E3) a erosão ocorreu de forma mais intensa na zona entre esmalte profundo e dentina, posto que nos grupos E1 e E3, 23,6% e 16,6%, respectivamente, receberam escore 4. Por outro lado, nos grupos que receberam flúor, a erosão ocorreu apenas superficialmente (escore 2), assim estes subgrupos demonstraram que o íon fluoreto protege o esmalte e, portanto, é capaz de diminuir o efeito erosivo de um produto ácido.

Babu, Rai e Hegde (2008b) compararam o efeito erosivo de oito medicamentos líquidos pediátricos utilizando um modelo *in vitro*, com espécimes de esmalte decíduo. Foram utilizadas diferentes formulações de analgésicos (Nise[®] e Crocin[®]), antibióticos (Mox[®] e Althrocin[®]), anti-histamínicos (Salbid[®] e Theopid[®]) e multivitamínicos (Zevit[®] e Vi-syneral[®]). Inicialmente o pH de cada uma foi identificado. Na sequência, foi formado um grupo controle, no qual os espécimes foram imersos em saliva artificial, e um grupo experimental, que foi subdividido em oito subgrupos de acordo com o medicamento analisado. Para todos estes foram preconizados três diferentes tempos de imersão nas soluções de análise (1 minuto, 10 minutos e 8 horas). Ao término das imersões procedeu-se a verificação das alterações superficiais do esmalte no microscópio eletrônico de varredura. Os resultados da análise do pH mostraram que todos os medicamentos apresentaram um pH > 5,5 (6,05 - 7,71), no entanto, apesar desses achados, as micrografias evidenciaram que para maioria dos espécimes expostos aos medicamentos houve alterações prismáticas indicativas de lesões erosivas, mesmo diante da incompatibilidade com o padrão clássico de erosão. Formação de crateras foram observadas para Salbid[®] e Theopid[®] no tempo de um minuto, para Nise[®] e Mox[®] no tempo de 10 minutos e para Althrocin[®] no tempo de 8 horas. Ressalta-se que para o Zevit[®], que apresentou pH de 6,25, foram observados padrões prismáticos de

erosividade em todos os intervalos de tempo. Os autores concluíram que o pH dos medicamentos e a capacidade de dissolução do cálcio não estiveram relacionados.

Pierro *et al.* (2010) propuseram um estudo para avaliar *in vitro* o efeito erosivo de uma formulação oral anti-histamínica (Histamin[®]), e a influência do tempo de exposição, sobre a rugosidade e a topografia do esmalte bovino. Analisou-se o pH, a ATT, a concentração de fosfato e cálcio, e o conteúdo de fluoreto dos meios de imersão. Confeccionaram-se blocos de esmalte e subdividiram-os em três grupos distintos: G1 Histamin[®] (experimental), G2 ácido cítrico a 0,6% (controle positivo) e G3 água destilada (controle negativo). A rugosidade de esmalte e as micrografias foram avaliadas após 5, 15 e 30 minutos de imersão nas soluções. Os resultados demonstraram que o pH da solução medicamentosa foi de 5,1, enquanto que das soluções de controle positivo e negativo foram 2,0 e 5,6, respectivamente. No que se refere a rugosidade, as amostras imersas em ácido cítrico apresentaram mais alterações superficiais ($p < 0,001$) em todos os períodos de tempo, seguido pelo líquido anti-histamínico e água destilada, sem significância entre eles depois de 5 ($p = 0,66$), 15 ($p = 0,60$) e 30 minutos ($p = 0,66$) de exposição. As imagens mostraram um padrão de erosão mais severo para os espécimes expostos à solução de menor pH (ácido cítrico) e progressivo com o aumento do tempo de exposição tanto ao ácido quanto à formulação líquida anti-histamínica. Concluiu-se que a progressão da erosão em esmalte foi influenciada pelo tempo de exposição às soluções de ácido cítrico e de Histamin[®].

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Investigar as alterações na microdureza e na morfologia da camada externa do esmalte permanente em função do tempo de exposição a diferentes medicamentos líquidos pediátricos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar o pH endógeno e a acidez total titulável de cada medicamento;
- Mensurar o teor de sólidos solúveis totais, bem como a concentração de açúcares totais;
- Analisar as informações descritas nas bulas medicamentosas, quanto à presença de sacarose e às especificações do tipo de ácido e de edulcorante presente nas formulações;
- Identificar os valores da microdureza superficial dos espécimes dentais nos tempos 0, 5 e 15 minutos;
- Avaliar as micrografias obtidas por MEV através de uma análise comparativa entre os diferentes grupos.

As hipóteses consideradas foram:

- Não há diferença nos valores de microdureza *Knoop* dos corpos de prova expostos à ação de diferentes medicamentos líquidos pediátricos;
- O valor da microdureza independe do tempo de exposição aos medicamentos;
- As características morfológicas da estrutura do esmalte não são influenciadas pelo tipo de medicamento nem pelo tempo de exposição.

MATERIAIS E MÉTODOS

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Foi realizado um estudo *in vitro*, utilizando-se uma abordagem indutiva, com procedimento estatístico-descritivo, através da observação direta em laboratório (MARCONI; LAKATOS, 2007).

O protocolo adotado foi dividido em duas fases, sendo que a primeira avaliou as propriedades físico-químicas de medicamentos líquidos pediátricos, no que se refere ao pH, Acidez Total Titulável (ATT), Sólidos Solúveis Totais (SST) e teor de açúcares totais, bem como averiguou as informações descritas nas bulas quanto ao tipo de ácido e edulcorante presente nas formulações. De posse dos resultados iniciais, realizou-se a segunda etapa, com o objetivo de identificar as possíveis alterações superficiais da estrutura do esmalte, por intermédio da mensuração da microdureza *Knoop* e da análise das micrografias obtidas por MEV nos diferentes intervalos de tempo considerados.

4.2 UNIVERSO

O universo compreendeu 94 medicamentos de uso infantil na forma de apresentação líquida, presentes na lista de medicamentos de referência da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (BRASIL, 2011).

4.3 AMOSTRA

Para a seleção dos medicamentos analisados nessa pesquisa foram considerados os seguintes critérios (Quadro 2).

Quadro 2. Descrição dos critérios de inclusão e exclusão aplicados para seleção dos medicamentos.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO
Apresentar-se na forma farmacêutica de solução ou suspensão oral, elixir, xarope e pó de suspensão oral;	Ser fornecido por órgãos governamentais. Ex: Anti-retrovirais.
Pertencer a classes terapêuticas que apresentassem três ou mais formulações.	

Em obediência aos parâmetros estabelecidos, a amostra foi então composta por 59 medicamentos (62,8% do universo) distribuídos em 11 grupos, elaborados de acordo com a indicação terapêutica veiculada na bula medicamentosa (Quadro 3).

Quadro 3. Distribuição dos medicamentos de acordo com a classe terapêutica e segundo o nome comercial e o fabricante

Classe terapêutica	Nome comercial e fabricante
Analgésicos	Tylenol bebê [®] (Janssen Cilag) ^a , Tylenol criança [®] (Janssen Cilag) ^a , Tylenol gotas [®] (Janssen Cilag) ^a , Novalgina [®] (Sanofi-Aventis) ^a , Novalgina [®] pediátrica (Sanofi-Aventis) ^a e Alivium [®] (Mantecorp) ^b .
Antibióticos	Amoxil BD [®] (Glaxosmithkline) ^c , Zinnat [®] (Glaxosmithkline) ^c , Ceclor [®] (Sigma Pharma) ^b , Keflex (Bagó) ^b , Pen-ve-oral [®] (Eurofarma) ^c e Unasyn [®] (Pfizer) ^c .
Anticonvulsivantes	Depakene [®] (Abbott) ^d , Tegretol [®] (Novartis Biociência) ^b , Rivotril [®] (Roche) ^a , Gardenal [®] (Sanofi-Aventis) ^a e Trileptal [®] (Novartis Biociência) ^b .
Antieméticos	Digesan [®] (Sanofi-Aventis) ^a , Motilium [®] (Janssen Cilag) ^b e Plasil [®] (Sanofi-Aventis) ^b .
Anti-inflamatórios	Profenid [®] (Sanofi-Aventis) ^a , Profenid [®] (Sanofi-Aventis) ^d , Nisulid [®] (Aché) ^b e Cataflam [®] (Novartis Biociência) ^b .
Anti-histamínicos	Zyrtec [®] (Glaxosmithkline) ^a , Zaditen [®] (Novartis Biociência) ^a , Desalex [®] (Mantecorp) ^d , Polaramine [®] (Mantecorp) ^a , Talerc [®] (Aché) ^d ,

	Allegra [®] (Sanofi-Aventis) ^b e Claritin [®] (Mantecorp) ^d .
Antiparasitários	Zentel [®] (Glaxosmithkline) ^b , Flagyl [®] (Sanofi-Aventis) ^b , Pantelmin [®] (Janssen Cilag) ^b , Pyr-pam [®] (UCI Farma) ^b , Thiaben [®] (UCI Farma) ^b e Annita [®] (Famacoquímica) ^b .
Antipsicóticos	Amplictil [®] (Sanofi-Aventis) ^a , Haldol [®] (Janssen Cilag) ^a e Neozine [®] (Sanofi-Aventis) ^a .
Antitussígenos	Benalet [®] (Johnson & Johnson) ^d , Vibral [®] (Solvay Farma) ^a , Vibral [®] (Solvay Farma) ^d e Cloridrato de Clobutinol [®] (Medley) ^d .
Broncodilatadores	Brondilat [®] (Aché) ^d , Flumucil [®] (Zambon) ^d , Mucolsovan [®] (Boehringer) ^a , Mucolsovan [®] (Boehringer) ^d , Bisolvon [®] (Boehringer) ^d , Berotec [®] (Boehringer) ^d , Aerolin [®] (Glaxosmithkline) ^d , Bricanyl [®] (Astrazeneca) ^d , Transpulmin (Aché) ^d , Xarope Vick [®] (Procter & Gamble) ^d e Xarope Vick Mel [®] (Procter & Gamble) ^d .
Corticosteróides	Celestone [®] (Mantecorp) ^c , Decadron [®] (Aché) ^c , Prelone [®] (Aché) ^a e Predsim [®] (Mantecorp) ^a .

^a Solução, ^b Suspensão, ^c Pó de suspensão oral, ^dXarope, ^eElixir.

4.4 VARIÁVEIS

No presente estudo foram analisadas as variáveis apresentadas no Quadro 4.

Quadro 4. Distribuição das variáveis de acordo com a descrição, os critérios estabelecidos e a classificação.			
Variável	Descrição	Crítérios estabelecidos	Classificação
Classe dos Medicamentos	Categorização de acordo com o órgão ou sistema sobre os quais atuam e conforme suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas de acordo com a bula.	Analgésicos, Anti-inflamatórios, Corticosteróides, Anti-histamínicos, Antitussígenos, Broncodilatadores, Antibacterianos, Antiparasitários, Antieméticos, Anticonvulsivantes e Antipsicóticos.	Independente

Variável	Descrição	Critérios estabelecidos	Classificação
Analgésicos	Medicamentos empregados para alívio dor.	Tylenol bebê [®] , Tylenol criança [®] , Tylenol gotas [®] , Novalgina [®] , Novalgina [®] pediátrica e Alivium [®] .	Independente
Anti-inflamatórios	Substâncias que combatem os processos inflamatórios.	Profenid [®] , Profenid [®] , Nisulid [®] e Cataflam [®] .	Independente
Corticosteróides	Grupo de fármacos que atuam no controle do metabolismo celular.	Celestone [®] , Decadron [®] , Prelone [®] e Predsim [®] .	Independente
Anti-histamínicos	Conjunto de drogas usadas no alívio dos sintomas das manifestações alérgicas.	Zyrtec [®] , Zaditen [®] , Desalex [®] , Polaramine [®] , Talerc [®] , Allegra [®] e Claritin [®] .	Independente
Antitussígenos	Fármacos utilizados no tratamento sintomático da tosse.	Benalet [®] , Vibral [®] , Vibral [®] e Cloridrato de Clobutinol [®] .	
Broncodilatadores	Formulações destinadas ao tratamento sintomático das doenças pulmonares obstrutivas.	Brondilat [®] , Fluimucil [®] , Mucolsovan [®] , Mucolsovan [®] , Bisolvon [®] , Berotec [®] , Aerolin [®] , Bricanyl [®] , Transpulmin [®] , Xarope Vick [®] e Xarope Vick Mel [®] .	Independente
Antibacterianos	Substâncias capazes de inibir o crescimento de microrganismos.	Amoxil BD [®] , Zinnat [®] , Ceclor [®] , Keflex [®] , Pen-ve-oral [®] e Unasyn [®] .	Independente
Antiparasitários	Categoria que reúne drogas que combatem parasitas.	Zentel [®] , Flagyl [®] , Pantelmin [®] , Pyr-pam [®] , Thiaben [®] e Annita [®] .	Independente
Antieméticos	Medicamentos, cuja principal característica é o alívio dos sintomas relacionados com enjôo, náuseas e vômitos.	Digesan [®] , Motilium [®] e Plasil [®] .	Independente
Anticonvulsivantes	Fármacos utilizados para a prevenção e tratamento das crises convulsivas e epilépticas, neuralgias e transtornos de humor.	Depakene [®] , Tegretol [®] , Rivotril [®] , Gardenal [®] e Trileptal [®] .	Independente

Variável	Descrição	Critérios estabelecidos	Classificação
Antipsicóticos	Medicação caracterizada por sua ação psicotrópica, com efeitos sedativos e psicomotores.	Ampectil [®] , Haldol [®] e Neozine [®] .	Independente
Forma farmacêutica	Forma final de apresentação de um medicamento.	Solução oral, Susp oral, Xarope, Elixir, Pó de Suspensão oral.	Independente
pH	Grandeza físico-química que indica a acidez, neutralidade ou alcalinidade de uma solução aquosa.	0 a 14.	Independente
Acidez Total Titulável	É a medida da quantidade de ácido de uma amostra que reage com uma base de concentração conhecida.	-----	Independente
Sólidos Solúveis Totais	Corresponde ao total de todos os compostos dissolvidos em água medido na escala Brix.	-----	Independente
Açúcares Totais	Estimativa do percentual de açúcar contido em uma solução.	-----	Independente
Presença de sacarose	Existência de açúcar de acordo com a bula.	Sim, Não.	Independente
Tipo de ácido	Substâncias de propriedades ácidas existentes no medicamento.	Cítrico, Benzóico, Sórbico, Acético, Clorídrico, Tartárico, Estereático, Ascórbico, Láctico, Não Informado (NI).	Independente
Tipo de edulcorante	Composto químico sintético utilizado para adoçar uma dada solução.	Sacarina sódica, Sorbitol, Ciclamato de sódio, Frutose, Aspartame, Acesulfame, Xilitol, Não Informado (NI).	Independente
Microdureza	Teste mecânico utilizado para avaliação da resistência à penetração.	-----	Dependente

Variável	Descrição	Critérios estabelecidos	Classificação
Micrografias	Designação da imagem obtida por MEV.	-----	Dependente
Tempo	Momento em que se realiza uma ação.	0, 5, 15 minutos.	Independente

4.5 TREINAMENTO E CALIBRAÇÃO

Foi realizado um estudo piloto, previamente à coleta de dados, com dez diferentes medicamentos, pertencentes a distintas classes terapêuticas com a finalidade de promover o treinamento da pesquisadora para as variáveis pH, ATT, açúcares totais e microdureza. Para o procedimento de calibração, realizado para a variável SST, os resultados obtidos pela pesquisadora e pelo padrão-ouro foram então comparados efetuando-se o cálculo do coeficiente de Correlação Intra-Classe (ICC), resultando numa concordância inter-examinador satisfatória ($ICC > 0,4$) e intra-examinador excelente ($ICC = 1,0$). O padrão-ouro foi um pesquisador com formação na área de engenharia química com larga experiência na condução de pesquisas laboratoriais.

4.6 COLETA DE DADOS E LOCAL DE EXECUÇÃO DAS ANÁLISES

Os dados foram coletados por uma pesquisadora devidamente treinada e calibrada, sendo feito o registro em um formulário específico (APÊNDICE A). A primeira parte do experimento foi realizada no Laboratório de Química Analítica, localizado no Departamento de Química Industrial da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB).

Procedeu-se a mensuração da microdureza superficial no Laboratório de Materiais e Estruturas Ativas (LAMEA), pertencente ao Departamento de Engenharia Mecânica, enquanto que a análise da Microscopia Eletrônica de Varredura foi executada no Laboratório de Análise Microestrutural do Departamento de Engenharia de Materiais, ambos situados na Universidade Federal de Campina Grande (UFCG).

4.7 ANÁLISE FÍSICO-QUÍMICA DOS MEDICAMENTOS

Todos os testes físico-químicos descritos a seguir foram realizados em triplicata.

4.7.1 Análise do pH endógeno

O pH endógeno de cada medicamento foi determinado em temperatura ambiente (20°C), utilizando o pH-metro digital HI-253 (Hanna Instruments Brasil Imp. e Exp. Ltda., São Paulo, SP), após o instrumento ser calibrado através da utilização de substâncias de pH igual a 4,0 e 7,0, respectivamente, conforme recomendação do fabricante.

Inicialmente, procedeu-se a diluição das amostras, por meio do emprego de água recentemente destilada (isenta de dióxido carbono), obedecendo ao protocolo da farmacopéia brasileira (BRASIL, 2010), de modo que 10 mL de cada medicamento foram transferidos para um balão volumétrico de 100 mL, completando-se o volume do balão com água destilada. Em seguida, foram transferidos 50 mL da mistura para um becker, sendo feita a imersão do eletrodo de vidro, leitura e registro dos valores obtidos (CAVALCANTI *et al.*, 2008).

4.7.2 Mensuração da Acidez Total Titulável

Para a averiguação da ATT utilizou-se um volume de 50 mL da solução diluída (conforme descrito no item anterior), que foi mantida sob constante agitação, por meio da utilização de um agitador magnético, modelo 78HW1 (Coleman Equipamentos para Laboratórios Com. e Imp. Ltda., Santo André, SP). Nesse conteúdo diluído foi inserido o eletrodo do pH-metro HI-253 (Hanna Instruments Brasil Imp. e Exp. Ltda., São Paulo, SP), ao mesmo tempo em que titulava-se uma solução de hidróxido de sódio (NaOH) de concentração 0,1 N, até que no visor do pH-metro fosse observado um valor de pH entre 8,2 e 8,4, correspondente ao ponto de viragem da fenolftaleína (indicador ácido-base que muda de cor em valores bem definidos de pH). Feito isso, registrou-se o volume de NaOH gasto e o percentual de ácido da substância foi então calculado utilizando uma fórmula química, cujo

resultado foi ajustado, devido à diluição, e expresso em percentagem de ácido cítrico (INSTITUTO ADOLFO LUTZ, 2008a).

$$\text{Acidez} = \frac{V \times \text{Nap} \times F \times \text{meq-g} \times 100}{\text{Amostra}}$$

Amostra

V= volume de NaOH; Nap= concentração normal da base de KOH; F= fator de correção; meq-g= miliequivalente por grama de ácido cítrico; Amostra= volume do medicamento.

4.7.3 Mensuração do Teor de Sólidos Solúveis Totais (SST)

As mensurações dos SST foram feitas por refratometria utilizando-se o refratômetro de Abbé (PZO-RL1R, Varsóvia, Polônia). O equipamento foi inicialmente calibrado para realização de leituras a 20°C, este procedimento foi feito com o uso de água destilada (índice de refração = 1,3330 e 0°Brix a 20°C), seguindo-se então pela leitura das respectivas amostras (INSTITUTO ADOLFO LUTZ, 2008b). Com uma pipeta graduada foram depositadas duas a três gotas do medicamento na superfície do prisma de medição, evitando-se deixar bolhas no líquido uma vez que elas reduzem o contraste da linha limite, que deve está situada entre uma parte clara e outra escura no ponto de intersecção do retículo. Na sequência, foi necessário aguardar alguns minutos até o líquido entrar em equilíbrio térmico com o conjunto dos prismas. Posicionou-se o refratômetro diante de uma fonte de luz natural, ajustou-se o ângulo de incidência através do botão de acionamento e registrou-se o valor percentual fornecido pelo equipamento.

4.7.4 Determinação do Teor de Açúcares Totais

A determinação do teor de açúcares totais existente na amostra foi feita através do método *Lane-Eynon* (Fehling). Inicialmente, foi feita a inversão da sacarose (hidrólise ácida) utilizando-se 25 mL do medicamento, seguida da adição de 5 mL de ácido clorídrico (HCl) e 75 mL de água destilada. A solução diluída contida em um balão volumétrico foi aquecida a 70°C e permaneceu em banho-maria, durante dez minutos, para que fossem obtidas moléculas de glicose e frutose. Na sequência, resfriou-se a mistura em água corrente e neutralizou-se o pH através da titulação de NaOH a 30,0%. A solução neutra obtida foi então transferida para

uma bureta de 25 mL. Paralelamente, foram misturados em um cápsula de porcelana 5 mL da solução A e 5 mL da solução B dos reativos de Fehling, adicionando-se 40 mL de água destilada e levando-se à ebulição por quatro minutos. Utilizou-se o conteúdo da bureta como agente titulante e o aparecimento de precipitado de coloração vermelho tijolo como indicador do ponto de viragem. O ponto final da reação foi indicado pelo azul de metileno, que foi reduzido a sua forma incolor por pequeno excesso de açúcar redutor (INSTITUTO ADOLFO LUTZ, 2008b).

O volume gasto foi anotado e o percentual de açúcares totais existente na amostra calculado de acordo com a equação:

$$\text{Açúcares Totais (\%)} = \frac{F_{EQ} \times \text{DILUIÇÃO} \times 100}{V_{TITULAÇÃO}}$$

F_{EQ} = Fator de Equivalência;

$V_{TITULAÇÃO}$ = volume gasto de titulação.

4.8 ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES SUPERFICIAIS DO ESMALTE DENTAL

4.8.1 Obtenção dos Dentes e dos Espécimes de Esmalte

Em consultórios da rede privada do município de Campina Grande - PB, foi obtido um total de 50 terceiros molares, irrompidos e semi-irrompidos, extraídos recentemente por razões terapêuticas, mediante prévia explicação dos objetivos da pesquisa, por meio do Termo de Esclarecimento para Doação de Dentes Humanos (Apêndice B) e posterior assinatura do Termo de Doação de Dentes (Apêndices C e D).

Inicialmente, foram removidos os remanescentes periodontais, aderidos à superfície radicular, por meio do uso de lâminas de bisturi nº 15 (Surtex Instruments Ltd., Reino Unido). Na sequência, os dentes receberam profilaxia com pasta de pedra pomes e água, sendo utilizada para essa etapa uma escova de Robinson (KG Soresen, Brasil), montada em micromotor N270, (Dabi Atlante, Ribeirão Preto, SP) em baixa rotação, seguida do exame visual, descartando-se aqueles com trincas, fraturas, lesões de cárie, anomalias de estrutura ou desgaste das superfícies vestibular e/ou lingual que pudessem comprometer os resultados (TORRES *et al.*, 2010).

Assim, os 35 dentes selecionados foram armazenados em recipientes plásticos e com tampa, imersos completamente em água destilada (pH=6,8) para evitar a desidratação e mantidos em refrigerador a temperatura de aproximadamente 9°C, por um período mínimo de 30 dias, protegidos da exposição direta do calor e da luz. Esta solução de água destilada foi trocada semanalmente a fim de minimizarem-se as possíveis contaminações e/ou alterações na solução de repouso até o momento do experimento (XAVIER *et al.*, 2010).

Para obtenção dos espécimes, utilizou-se um disco diamantado dupla face (XL 12205, Extec Corp., Enfield, CT, USA) “*High concentration*”, 102 mm x 0,3 mm x 12,7 mm, acoplado em um aparelho de corte de precisão (ISOMET Low Speed Saw, Buehler Ltd., Lake Bluff, IL, USA) (VALINOTI *et al.*, 2011). O primeiro seccionamento foi feito na junção amelo-cementária para separação da porção coronária e radicular, sendo esta última desprezada. Na sequência a coroa foi seccionada paralelamente ao longo eixo, no sentido médio-distal, para obtenção de dois fragmentos (vestibular e lingual/palatina). Ao término desta etapa, foram adquiridos 70 fragmentos (VALINOTI *et al.*, 2011).

4.8.2 Cálculo do número de corpos de prova

O cálculo amostral para comparação de médias foi feito considerando os seguintes parâmetros: 95% de nível de confiança = 1,96; 80% de poder do teste = 1,29; desvio padrão igual a 10,6 (DP1) e 11,5 (DP2) (da microdureza final do esmalte após exposição a dois medicamentos diferentes) e considerando uma diferença média de microdureza a ser identificada igual a 16.

$$n = \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_b)(z_{1-\alpha/2} + z_b) [(DP1)(DP1)] + [(DP2)(DP2)]}{(\text{diferença entre os grupos})^2}$$

$$n = \frac{(1,96 + 1,29)^2 [(10,6)^2 + (11,5)^2]}{(16)^2}$$

$$n = \frac{(10,5625) [(112,36) + (132,25)]}{256}$$

$$n = 10,09 = 10 \text{ amostras independentes}$$

4.8.3 Confeção dos Corpos de Prova

Para a etapa de confecção dos corpos de prova, 50 fragmentos foram adaptados em moldes circulares de policloreto de polivinila (PVC) de 25 mm de diâmetro e 20 mm de altura, com a superfície vestibular ou lingual/palatina voltada para a base do anel e na sequência incluídos em resina acrílica autopolimerizável Vipi Flash (Vipi Ind. Com. Prod. Odontol. Ltda., Pirassununga, SP, Brasil). A resina acrílica permitiu a imobilização do espécime e propiciou uma base para que as amostras pudessem ser apoiadas sobre o porta-amostra do aparelho Micho hardness Tester FM-700 (Future-Tech Corp., Fujisaki, Kawasaki-ku, Japão). Após a polimerização da resina, a superfície previamente exposta foi submetida ao procedimento de aplainamento superficial por meio da utilização de lixas abrasivas de diferentes granulações (400, 600 e 1200) (Extec Cor., Enfield, CT, USA) adaptadas a uma politriz metalográfica giratória (APL 4, Arotec Ind. Com., Cotia, São Paulo) até a superfície apresentar aspecto vítreo. Após o procedimento de polimento, as amostras foram visualizadas ao microscópio óptico modelo 444181 (Astro Optics Division, Montpelier, MD, EUA) a fim de verificar se as superfícies estavam planas, polidas e livres de irregularidades (VALINOTI *et al.*, 2011). Na sequência foi demarcada uma área cuboidal de 4x4 mm² no centro do bloco, com a finalidade de delimitar a região a ser analisada.

Quando concluída a confecção, os corpos de prova foram numerados e divididos aleatoriamente em cinco grupos de 10 elementos cada, os quais permaneceram imersos em água destilada, até o início dos ciclos erosivos, evitando, dessa forma, seu ressecamento e sua desmineralização, uma vez que a água mantém a umidade do esmalte e não apresenta propriedades erosivas.

4.8.4 Avaliação da Microdureza Inicial (T0) e Seleção dos Espécimes

A microdureza inicial do esmalte foi avaliada utilizando-se o microdurômetro Micho hardness Tester FM-700 (Future-Tech Corp., Fujisaki, Kawasaki-ku, Japão), adaptado com um penetrador diamantado, programado para aplicar uma carga estática de 50 gf em um tempo de 15 s. Foram feitas cinco indentações no centro da superfície do esmalte previamente delimitada, separadas entre si, por uma distância de 100 µm, cujo valor médio foi considerado

como equivalente ao valor da dureza da amostra (VALINOTI *et al.*, 2011). Foram selecionados os corpos de prova cujo valor estivesse variando de 272 a 440 HK, uma vez que são compatíveis com a dureza do esmalte dental humano (MEREDITH *et al.*, 1996).

A microdureza *Knoop* foi calculada pelo software presente no equipamento, através da seguinte fórmula:

$$HK = \frac{C \times \text{carga}}{d^2}$$

HK = Número de dureza Knoop

C = 14.230

Carga = 50 gf

d = diagonal maior da indentação

4.8.5 Ciclos de Desafios Ácidos

Para a realização dos desafios ácidos foram formados cinco grupos, sendo quatro experimentais e um controle negativo (água destilada, pH=6,8). Para compor os grupos experimentais foram selecionados os medicamentos que apresentaram as seguintes características:

- 1) pH < 5,5;
- 2) ATT > que a mediana (0,16%);
- 3) SST > que a mediana (41,58%);
- 4) Presença de sacarose.

Assim sendo, foram selecionados os medicamentos descritos do Quadro 5.

Quadro 5. Descrição dos medicamentos escolhidos para realização dos ciclos de imersão, de acordo com a composição, pH, ATT, SST e teor de açúcar.					
Medicamento	Composição	pH	ATT	SST	Açúcar
Claritin	1 mg de loratadina micronizada, propilenoglicol, glicerol, ácido cítrico, benzoato de sódio, sacarose, aroma artificial de pêssego e água purificada.	2,43	0,77%	60,7%	51,7%

Medicamento	Composição	pH	ATT	SST	Açúcar
Xarope Vick Mel	200 mg de guaifenesina, açúcar hidrolisado, propilenoglicol, citrato de sódio, carboximetilcelulose de sódio, ácido cítrico anidro, benzoato de sódio, óxido de polietileno N.F., polisorbato 60, sweetung 4601 (aspartame e acessulfamo k), mel, sistema flavorizante sabor mel, mentol e eucaliptol, água purificada.	4,86	0,45%	53,2%	30,4%
Celestone	0,5 mg de betametasona, propilenoglicol, cloreto de sódio, benzoato de sódio, sorbitol, ácido cítrico, corante FDC amarelo n° 6, álcool etílico, aroma artificial de laranja, aroma artificial de cereja, sacarose e água.	2,87	0,34%	48,6%	25,2%
Amplictil	40 mg de clorpromazina, ácido ascórbico, açúcar líquido, álcool etílico 96° GL, glicerol, caramelo, essência de hortelã e água purificada.	2,58	1,54%	47,1%	23,0%

De acordo com o protocolo experimental estabelecido, cada um dos grupos foi acondicionado em recipiente individual, mantendo-se os corpos de prova totalmente imersos em 100 mL do medicamento, sob agitação a 50 rpm em um agitador magnético modelo 78HW-1 (Coleman Equipamentos para Laboratórios Com. e Imp. Ltda., Santo André, SP).

Decorrido o tempo de cinco minutos foram removidos cinco corpos de prova de cada grupo, mantendo-se os cinco restantes até que o período final de 15 minutos fosse alcançado (PIERRO *et al.*, 2010). Após cada imersão/agitação (cinco – T1 e 15 minutos – T2), os corpos de prova foram lavados individualmente com água destilada, secos com gaze e mantidos em água destilada até a mensuração da microdureza (VALINOTI *et al.*, 2011).

4.8.6 Avaliação da Microdureza Final

Ao final do experimento (cinco e 15 minutos) foi mensurada novamente a microdureza superficial de cada corpo de prova, utilizando-se os mesmos parâmetros da avaliação inicial (50 gf, 15 s, cinco indentações).

4.8.7 Análise da Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Vinte blocos de esmalte foram divididos nos cinco grupos e submetidos aos ciclos de imersão/agitação. Na sequência, os espécimes passaram pelo procedimento de secagem e foram fixados em *stubs* com fita adesiva dupla-face de carbono (Electron Microscopy Sciences Inc., Washington, PA, USA). A cobertura de ouro foi realizada em aparelho de metalização a vácuo (Quick Coater SC-701, Sanyu Electron Co., Tóquio, Japão), com pressão média de $7,65 \times 10^{-5}$ Torr, corrente de 40 mA, distância de trabalho de 13 mm, tempo de cobertura de 80 s e espessura média de deposição de 20 nm a 30 nm. Uma vez concluída a etapa de preparação, os espécimes foram examinados no Microscópio Eletrônico de Varredura (Modelo SSX-550/Superscan, Shimadzu Corp., Kyoto, Japão), operando a 15 Kv, sendo as superfícies analisadas em toda sua extensão. As leituras foram feitas com diferentes aumentos: 50x, 100x, 200x, 500x, 1000x e 2000x, havendo variação entre os grupos, conforme foram observadas áreas de interesse. Os achados das micrografias foram analisados por comparação visual e qualitativa dos substratos de acordo com o grupo.

A metodologia deste trabalho está representada esquematicamente nas figuras 3, 4 e 5.

4.9 ASPECTOS ÉTICOS

Seguindo os preceitos estabelecidos pela Resolução CNS 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, este estudo foi registrado no SISNEP (CAAE 0020.0.133.000-11) e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba (ANEXO A).

4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram submetidos à análise estatística descritiva (média, desvio-padrão, mediana, valores mínimo e máximo) e inferencial, com nível de significância de 95% ($p=0,05$). Utilizou-se para confecção do banco de dados e realização das análises, o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 18.

Inicialmente, os achados referentes à variável microdureza de todos os grupos nos tempos T0, T1 e T2 foram submetidos ao teste de normalidade (Shapiro-Wilk), sendo observado que com exceção dos valores do Grupo 3 para o tempo T2 ($p=0,001$), todos responderam as pressuposições de normalidade. Logo, para o tempo inicial empregou-se o teste paramétrico Oneway ANOVA para amostras independentes.

Por outro lado, a análise dos resíduos da microdureza nos tempos T1 ($p=0,005$) e T2 ($p<0,001$) revelou que não houve uma distribuição normal desses valores, sendo portanto, utilizado o teste de Kruskal-Wallis para os fatores de variação tempo e grupo [T1 *versus* Grupos (1,2,3,4,5) e T2 *versus* Grupos (1,2,3,4,5)]. Quanto à apreciação dos valores de microdureza entre os T1 e T2 dentro de cada grupo, o teste de escolha foi Mann-Whitney, enquanto que para as combinações T0 *versus* T1 e T0 *versus* T2, aplicou-se o teste T para amostras pareadas, exceto para T0 *versus* T2 no Grupo 3, no qual foi usado o teste de Wilcoxon.

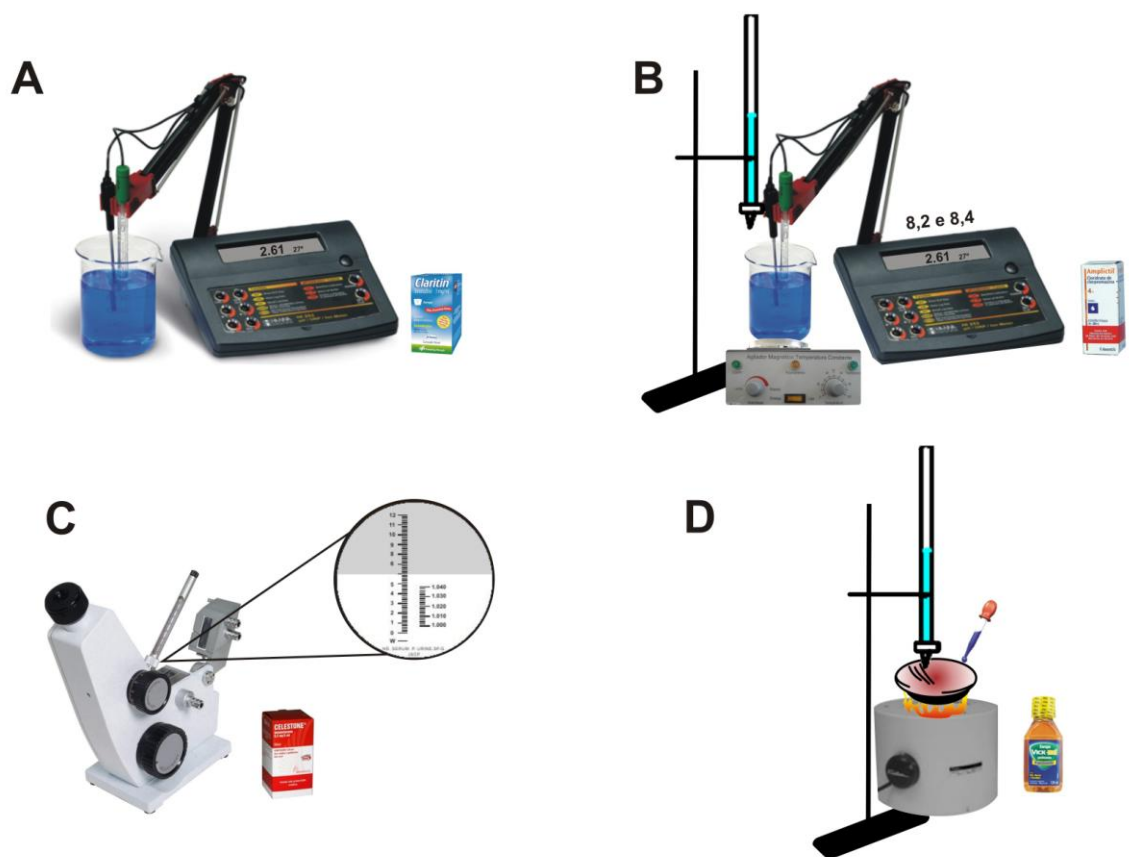


Figura 3. Esquema ilustrativo da análise físico-química dos medicamentos. A. Análise do pH; B. Análise da ATT; C. Mensuração dos SST; D. Análise do teor de açúcar.

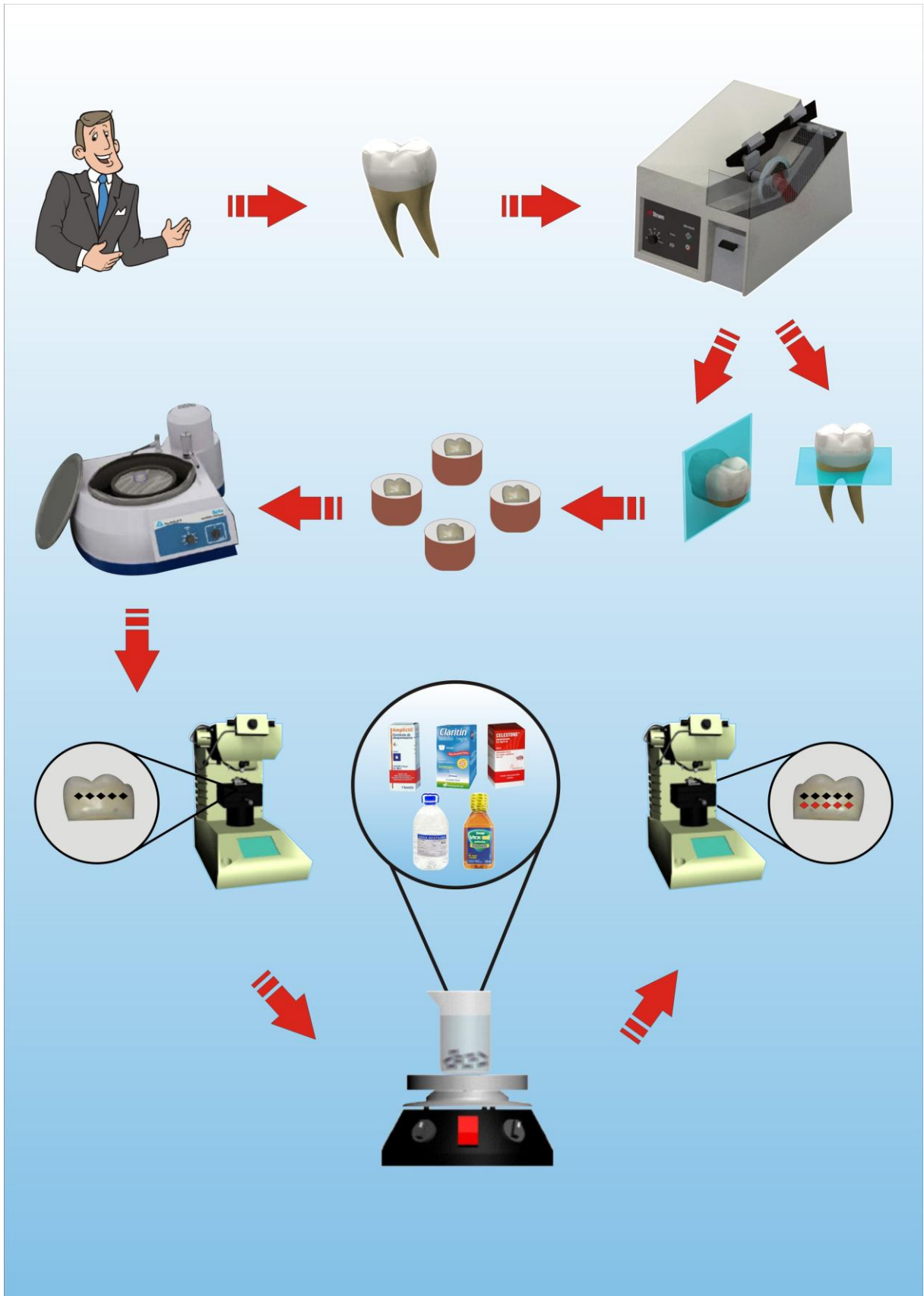


Figura 4. Esquema ilustrativo do delineamento experimental *in vitro* e análise da microdureza superficial do esmalte dentário.

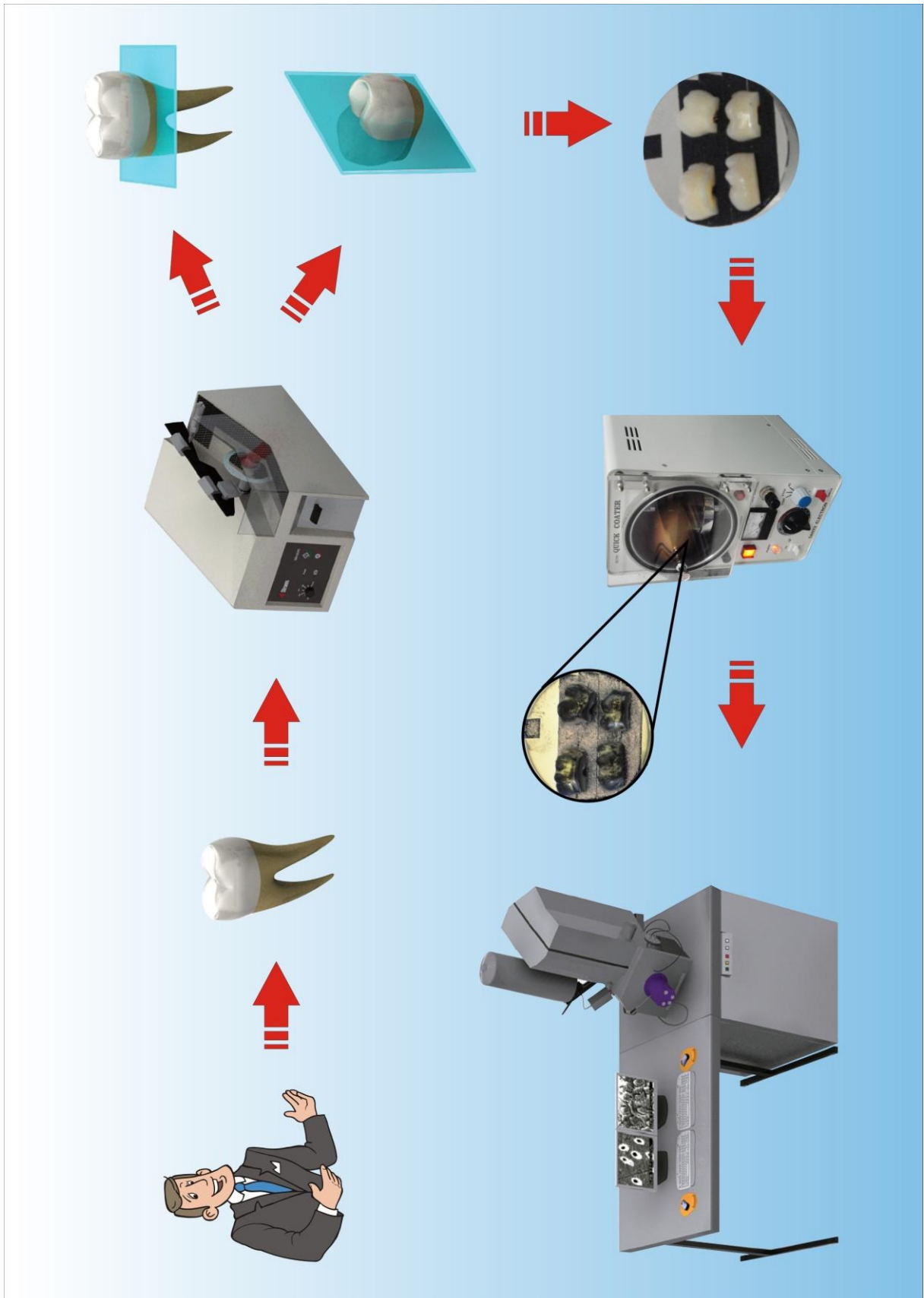


Figura 5. Esquema ilustrativo da análise em MEV.

ARTIGOS

5 ARTIGOS A SEREM SUBMETIDOS

Artigo 1 - **CARIOGENICIDADE E POTENCIAL EROSIVO DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS ORAIS USADOS POR CRIANÇAS: ESTUDO DOS PARÂMETROS QUÍMICOS** será submetido ao periódico *European Archives of Paediatric Dentistry*.

Artigo 2 - **ALTERAÇÕES NA MICRODUREZA E NA MORFOLOGIA DA ESTRUTURA ADAMANTINA EM FUNÇÃO DO TEMPO DE EXPOSIÇÃO A DIFERENTES MEDICAMENTOS**, será submetido ao periódico *International Journal of Paediatric Dentistry*.

5.1 ARTIGO 1

**CARIOGENICIDADE E POTENCIAL EROSIVO DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS
ORAIS PEDIÁTRICOS: ESTUDO DOS PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS**

Alidianne Fábria Cabral Xavier¹, Alessandro Leite Cavalcanti², Mauro Henrique Nogueira
Guimarães de Abreu³, Eline Freitas de Farias Moura⁴, Fernando Fernandes Vieira⁵,
Waldeneide Fernandes de Azevedo⁶

¹Mestranda em Odontologia, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campina Grande/PB, Brasil.

²Professor Doutor do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campina Grande/PB, Brasil.

³Professor Doutor do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte/MG, Brasil.

⁴Acadêmica do curso de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campina Grande/PB, Brasil.

⁵Professor Doutor do Departamento de Engenharia Sanitária e Ambiental da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campina Grande/PB, Brasil.

⁶Mestranda em Saúde Pública, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campina Grande/PB, Brasil.

Correspondência:

Alidianne Fábria Cabral Xavier

Av. Almirante Barroso, 419 - Liberdade

Campina Grande/PB CEP: 58414-200

Telefone: (83) 8883-3780

E-mail: alidianne.fabia@gmail.com

Resumo:

Objetivo: Determinar *in vitro* o potencial cariogênico e erosivo de medicamentos líquidos orais pediátricos através da análise de suas propriedades físico-químicas.

Método: Foram selecionadas 59 substâncias, da lista de medicamentos de referência da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), pertencentes a 11 classes terapêuticas (Analgésicos, Anti-inflamatórios, Corticosteróides, Anti-histamínicos, Antitussígenos, Broncodilatadores, Antibacterianos, Antiparasitários, Antieméticos, Anticonvulsivantes e Antipsicóticos). A mensuração do pH foi realizada por potenciometria, utilizando-se um pHmetro digital e para o ensaio químico da ATT empregou-se uma solução padrão de NaOH de concentração 0,1 N, que foi titulada até a neutralização do pH do medicamento. A quantificação dos SST foi feita por refratometria na escala Brix e para a análise do teor de Açúcares Totais empregou-se o método de Fehling. As informações das bulas medicamentosas quanto à presença de sacarose, tipo de ácido e de edulcorante acrescentados nas formulações foram também analisadas. Os dados foram apresentados por meio da estatística descritiva (média, desvio-padrão, valores mínimo e máximo).

Resultados: Todas as classes medicamentosas apresentaram pH ácido, sendo a menor média atribuída aos antipsicóticos ($2,61 \pm 0,08$). Verificou-se uma ampla variação nos valores de ATT (0,1% - 1,18%) e de SST (10,44% - 57,08%). Elevado teor de açúcares totais foi identificado nos antitussígenos (53,25%) e anticonvulsivantes (51,75%). Conforme descrito nas bulas, a sacarose foi adicionada em 47,5% das formulações, o ácido cítrico em 39,0% e a sacarina sódica e o sorbitol em 36,4% e 34,8%, respectivamente.

Conclusão: Os medicamentos apresentaram características físico-químicas indicativas de um potencial cariogênico e erosivo sobre os tecidos dentários.

Descritores: Preparações farmacêuticas, Erosão dentária, Cárie dentária.

Introdução

Medicamentos líquidos de uso oral apresentados na forma farmacêutica de xaropes, soluções e suspensões constituem a modalidade terapêutica de escolha para o tratamento de pacientes pediátricos (STANDING; TULEU, 2005). O uso dessas preparações líquidas apesar de geralmente ser de curta duração, pode configurar-se como uma ocorrência diária e prolongada (BABU; RAI; HEDGE, 2008), sobretudo naqueles pacientes que sofrem de afecções crônicas, como alergias respiratórias, asma brônquica e convulsões, ou doenças

agudas recorrentes, como amigdalite, otite, rinite alérgica e sinusite (MARQUEZAN *et al.*, 2007).

O uso de medicamentos na infância é elevado (HEADLEY; NORTHSTONE, 2007), particularmente entre crianças menores de dois anos (STURKENBOOM *et al.*, 2008), de modo que a utilização crônica de medicamentos indicados para asma e déficit de atenção ou hiperatividade vem aumentando (COX *et al.*, 2008). No Brasil, especificamente em Pelotas - RS, a prevalência do uso de medicamentos dos três aos 12 meses de idade foi estimada em 65,0% e aos 24 meses em 54,7%, sendo verificada uma mudança do grupo terapêutico mais utilizado em função da idade (OLIVEIRA *et al.*, 2010).

Indubitavelmente, os ingredientes ativos dos medicamentos são indispensáveis à melhoria ou manutenção do estado de saúde dos indivíduos (BABU; RAI; HEDGE, 2008). Por outro lado, os denominados excipientes, substâncias destituídas de poder terapêutico, acrescentados nas formulações por apresentarem a capacidade de assegurar a estabilidade e as propriedades físico-químicas e organolépticas de tais produtos (OLIVEIRA; SPORTIS, 1999), podem torná-los potenciais fatores de risco para o estabelecimento de lesões de cárie e erosão dentária (BABU; RAI; HEDGE, 2008).

A constatação de que a camada externa do órgão dental pode ser afetada pelo uso de medicamentos está baseada no fato de que estes podem reduzir o fluxo e a capacidade de tamponamento salivar (TAJI; SEOW, 2010). Formulações líquidas usadas por um período mínimo de três meses são consideradas um fator de risco para o incremento nos níveis de cárie dentária (SAHGAL; SOOD; RAJU, 2002). Deste modo, crianças que fazem uso de suplementos de vitaminas C tem 4,7 vezes mais chance de desenvolverem lesões de erosão dentária (AL-MALIK; HOLT; BEDI, 2001)

Estudos de investigação dos parâmetros físico-químicos individuais dos produtos farmacêuticos têm fornecido informações valiosas sobre o seu potencial cariogênico e erosivo, uma vez que o potencial hidrogeniônico (pH), a titrabilidade ácida, o teor de sólidos solúveis totais e açúcares totais e o grau de viscosidade foram identificados (NUNN *et al.*, 2001; PIERRO *et al.*, 2005; MAGUIRE; BAQIR; NUNN, 2007; CAVALCANTI *et al.*, 2008; PASSOS *et al.*, 2010; NEVES *et al.*, 2010; CAVALCANTI *et al.*, 2012).

O presente trabalho objetivou analisar *in vitro* o potencial cariogênico e erosivo de medicamentos líquidos orais pediátricos através da análise de suas propriedades físico-químicas.

Materiais e Métodos

O universo da pesquisa compreendeu 94 medicamentos de uso infantil, com sua forma de apresentação líquida, presentes na lista de medicamentos de referência da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a qual é composta por produtos registrados pelo Ministério da Saúde, cuja eficácia, segurança e qualidade foram cientificamente comprovadas (BRASIL, 2011).

Para compor a amostra foram selecionados aqueles que estavam disponíveis comercialmente, apresentados na forma farmacêutica de solução ou suspensão oral, elixir, xarope e pó de suspensão oral pertencentes a classes terapêuticas que apresentassem três ou mais formulações. Em obediência aos parâmetros estabelecidos, a amostra foi então composta por 59 medicamentos (62,8% do universo) distribuídos em 11 classes, elaborados de acordo com a indicação terapêutica (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição dos medicamentos de acordo com a classe terapêutica e segundo o nome comercial e o fabricante.

Classe terapêutica	n	Nome comercial e fabricante
Analgésicos	06	Tylenol bebê (Janssen Cilag) ^a , Tylenol criança (Janssen Cilag) ^a , Tylenol gotas (Janssen Cilag) ^a , Novalgina (Sanofi-Aventis) ^a , Novalgina pediátrica (Sanofi-Aventis) ^a , Alivium (Mantecorp) ^b
Antibióticos	06	Amoxil BD (Glaxosmithkline) ^c , Zinnat (Glaxosmithkline) ^c , Ceclor (Sigma Pharma) ^b , Keflex (Bagó) ^b , Pen-ve-oral (Eurofarma) ^c , Unasyn (Pfizer) ^c
Anticonvulsivantes	05	Depakene (Abbott) ^d , Tegretol (Novartis Biociência) ^b , Rivotril (Roche) ^a , Gardenal (Sanofi-Aventis) ^a , Trileptal (Novartis Biociência) ^b
Antieméticos	03	Digesan (Sanofi-Aventis) ^a , Motilium (Janssen Cilag) ^b , Plasil (Sanofi-Aventis) ^b
Anti-inflamatórios	04	Profenid (Sanofi-Aventis) ^a , Profenid (Sanofi-Aventis) ^d , Nisulid (Aché) ^b , Cataflam (Novartis Biociência) ^b
Anti-histamínicos	07	Zyrtec (Glaxosmithkline) ^a , Zaditen (Novartis Biociência) ^a , Desalex (Mantecorp) ^d , Polaramine (Mantecorp) ^a , Talerc (Aché) ^d , Allegra (Sanofi-Aventis) ^b , Claritin (Mantecorp) ^d
Antiparasitários	06	Zentel (Glaxosmithkline) ^b , Flagyl (Sanofi-Aventis) ^b , Pantelmin (Janssen Cilag) ^b , Pyr-pam (UCI Farma) ^b , Thiaben (UCI Farma) ^b , Annita (Famacoquímica) ^b
Antipsicóticos	03	Amplictil (Sanofi-Aventis) ^a , Haldol (Janssen Cilag) ^a , Neozine (Sanofi-Aventis) ^a
Antitussígenos	04	Benalet (Johnson & Johnson) ^d , Vibral (Solvay Farma) ^a , Vibral

		(Solvay Farma) ^d , Cloridrato de Clobutino1 (Medley) ^d
Broncodilatadores	11	Brondilat (Ach�) ^d , Fluimucil (Zambon) ^d , Mucolsovan (Boehringer) ^a , Mucolsovan (Boehringer) ^d , Bisolvon (Boehringer) ^d , Berotec (Boehringer) ^d , Aerolin (Glaxosmithkline) ^d , Bricanyl (Astrazeneca) ^d , Transpulmin (Aché) ^d , Xarope Vick (Procter & Gamble) ^d , Xarope Vick Mel (Procter & Gamble) ^d
Corticosteróides	04	Celestone (Mantecorp) ^e , Decadron (Aché) ^e , Prelone (Aché) ^a , Predsim (Mantecorp) ^a

^aSolu o, ^bSuspens o, ^cP  de suspensão oral, ^dXarope, ^eElixir.

O experimento foi realizado no Laboratório de Química Analtica do Departamento de Química Industrial da Universidade Estadual da Paraíba, por um pesquisador devidamente calibrado (ICC=1,0).

O pH endógeno de cada medicamento foi determinado através da utiliza o do pHmetro digital HI-253 (Hanna Instruments Brasil Imp. e Exp. Ltda., São Paulo, SP). Inicialmente, procedeu-se a dilui o das amostras, por meio do emprego de água destilada, de modo que 10 mL de cada medicamento foram transferidos para um balão volumétrico de 100 mL, completando-se o volume do balão com água destilada. Em seguida, foram transferidos 50 mL da mistura para um becker, sendo feita a imersão do eletrodo de vidro, leitura e registro dos valores obtidos (CAVALCANTI *et al.*, 2012).

Para a averigua o da Acidez Total Titulável (ATT) utilizou-se um volume de 50 mL da soluço diluída, mantida sob constante agita o, por meio da utiliza o de um agitador magnético, modelo 78HW1 (Coleman Equipamentos para Laboratórios Com. e Imp. Ltda., Santo André, SP). Nesse conteúdo diluído foi inserido o eletrodo do pHmetro HI-253 (Hanna Instruments Brasil Imp. e Exp. Ltda., São Paulo, SP), ao mesmo tempo em que titulava-se uma soluço de hidróxido de sódio (NaOH) de concentra o 0,1 N, até que no visor do pHmetro fosse observado um valor de pH entre 8,2 e 8,4, correspondente ao ponto de viragem da fenolftaleína (indicador ácido-base que muda de cor em valores bem definidos de pH). Feito isso, registrou-se o volume de NaOH gasto e o percentual de ácido da substância foi então calculado utilizando a fórmula química abaixo, cujo resultado foi ajustado, devido   dilui o, e expresso em percentagem de ácido cítrico (CAVALCANTI *et al.*, 2012).

$$\text{Acidez} = \frac{V \times \text{Nap} \times F \times \text{meq-g} \times 100}{\text{Amostra}}$$

Amostra

V= volume de NaOH; Nap= concentra o normal da base de KOH; F= fator de corre o; meq-g= miliequivalente por grama de ácido cítrico; Amostra= volume do medicamento.

As mensurações do teor de Sólidos Solúveis Totais (SST) foram feitas por refratometria, na escala Brix, utilizando-se o refratômetro de Abbé (PZO-RL1R, Varsóvia, Polônia) (CAVALCANTI *et al.*, 2012). Com uma pipeta graduada foram depositadas duas a três gotas do medicamento na superfície do prisma de medição, evitando-se deixar bolhas no líquido uma vez que elas reduzem o contraste da linha limite, que deve está situada entre uma parte clara e outra escura no ponto de intersecção do retículo. Na sequência, foi necessário aguardar alguns minutos até o líquido entrar em equilíbrio térmico com o conjunto dos prismas. Posicionou-se o refratômetro diante de uma fonte de luz natural, ajustou-se o ângulo de incidência através do botão de acionamento e registrou-se o valor percentual fornecido pelo equipamento.

A determinação do teor de açúcares totais existente na amostra foi feita através do método Lane-Eynon (Fehling) (INSTITUTO ADOLFO LUTZ, 2008). Inicialmente, foi feita a inversão da sacarose (hidrólise ácida) utilizando-se 25 mL do medicamento, seguida da adição de 5 mL de ácido clorídrico (HCl) e 75 mL de água destilada. A solução diluída contida em um balão volumétrico foi aquecida a 70°C e permaneceu em banho-maria, durante dez minutos, para que fossem obtidas moléculas de glicose e frutose. Na sequência, resfriou-se a mistura em água corrente e neutralizou-se o pH através da titulação de NaOH a 30,0%. A solução neutra obtida foi então transferida para uma bureta de 25 mL. Paralelamente, foram misturados em uma cápsula de porcelana 5 mL da solução A e 5 mL da solução B dos reativos de Fehling, adicionando-se 40 mL de água destilada e levando-se à ebulição por quatro minutos. Utilizou-se o conteúdo da bureta como agente titulante e o aparecimento de precipitado vermelho tijolo como indicador do ponto de viragem. O ponto final da reação foi indicado pelo azul de metileno, que foi reduzido a sua forma incolor por pequeno excesso de açúcar redutor.

O volume gasto foi anotado e o percentual de açúcares totais existente na amostra calculado de acordo com a equação que se segue:

$$\text{Açúcares Totais (\%)} = \frac{F_{EQ} \times \text{DILUIÇÃO} \times 100}{V_{TITULAÇÃO}}$$

F_{EQ}= Fator de Equivalência;
V_{TITULAÇÃO}= volume gasto de titulação.

Além da análise *in vitro*, informações referentes ao tipo de ácido e de edulcorante adicionados às formulações foram extraídas das bulas medicamentosas.

Os dados foram organizados com o software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 18 e apresentado por meio da estatística descritiva (média, desvio-padrão, valores mínimo e máximo).

Resultados

Os valores do pH estiveram compreendidos entre 2,43 (Claritin) e 7,48 (Predsim), a média foi de 5,01 ($\pm 1,47$) e 55,9% dos medicamentos apresentaram pH inferior a 5,5. A análise da média de cada grupo evidenciou o fato de que todos expuseram um pH ácido, sendo o menor valor médio (2,61) conferido aos antipsicóticos.

A análise da ATT por grupo terapêutico revelou uma variação nas médias obtidas (0,10% a 1,17%). Individualmente, registrou-se a ocorrência de elevada acidez para os medicamentos Vibral solução (1,23%), Ceclor (1,57%), Amplictil (1,54%) e Neozine (1,56%) (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição dos medicamentos de acordo com a classe terapêutica e segundo a média, desvio-padrão, mediana, valores mínimo e máximo do pH e ATT.

Classe Terapêutica	pH				ATT			
	Média (DP)	Md	Mín	Máx	Média (DP)	Md	Mín	Máx
Analgésicos	4,80 (1,41)	4,14	3,59	6,70	0,28 (0,16)	0,30	0,02	0,48
Antibióticos	6,08 (0,97)	6,10	4,57	7,34	0,58 (0,56)	0,35	0,07	1,57
Anticonvulsivantes	4,93 (1,98)	3,94	2,86	7,42	0,22 (0,18)	0,13	0,05	0,43
Antieméticos	4,64 (1,63)	4,12	3,34	6,48	0,10 (0,03)	0,10	0,07	0,14
Anti-inflamatórios	5,69 (1,12)	6,07	4,04	6,56	0,11 (0,04)	0,11	0,05	0,16
Anti-histamínicos	5,33 (1,58)	5,63	2,43	7,28	0,26 (0,26)	0,18	0,03	0,77
Antiparasitários	5,37 (1,14)	5,36	3,80	6,61	0,12 (0,07)	0,11	0,06	0,26
Antipsicóticos	2,61 (0,08)	2,58	2,55	2,70	1,17 (0,65)	1,54	0,43	1,56
Antitussígenos	4,35 (1,02)	4,51	3,05	5,34	0,39 (0,56)	0,13	0,06	1,23
Broncodilatadores	4,91 (1,08)	4,86	3,69	6,51	0,24 (0,16)	0,22	0,04	0,50
Corticosteróides	5,17 (2,55)	5,15	2,87	7,48	0,12 (0,14)	0,06	0,04	0,34

Constatou-se por meio da avaliação das bulas medicamentosas que apesar do ácido cítrico ser frequentemente acrescido (39,0%) na composição das formulações, outros tipos de ácidos, como o ácido benzóico, sórbico, acético, clorídrico, tartárico, estereático, ascórbico e láctico também foram incorporados.

Sólidos Solúveis Totais foram identificados em todos os medicamentos, de modo que os menores teores estiveram presentes em Aerolin (1,42%), Digesan (1,0%) e Haldol (1,0%), ao passo que os mais elevados em Tylenol gotas (69,67%) e Depakene (65,33%). A média

percentual de açúcares totais identificada foi de 30,9% ($\pm 15,5$), o valor mínimo de 7,31% foi estimado para o antibiótico Keflex, ao passo que Vibral solução, Pen-ve-oral e Unasyn atingiram a marca de 54,8%. Os valores médios, mínimos e máximos das variáveis SST e teor de açúcar encontram-se descritos na Tabela 3.

Tabela 3. Distribuição dos medicamentos de acordo com a classe terapêutica e segundo a média, desvio-padrão, mediana, valores mínimo e máximo dos SST e teor de açúcar.

Classe Terapêutica	SST				Teor de Açúcar			
	Média (DP)	Md	Mín	Máx	Média (DP)	Md	Mín	Máx
Analgésicos	55,60 (15,80)	62,0	25,50	69,67	33,76 (0,81)	33,71	32,98	34,61
Antibióticos	57,08 (11,93)	61,30	33,33	64,92	30,72 (21,38)	30,0	7,31	54,8
Anticonvulsivantes	41,11 (20,25)	43,41	20,25	65,33	51,75 (5,28)	54,8	45,66	54,8
Antieméticos ^a	10,44 (15,43)	2,08	1,00	28,25	-	-	-	-
Anti-inflamatórios	31,54 (19,70)	26,54	14,83	58,25	40,08 (16,51)	40,08	28,41	51,76
Anti-histamínicos	48,45 (9,94)	50,50	29,17	60,75	27,76 (17,63)	22,92	13,49	30,33
Antiparasitários	26,56 (18,06)	24,33	3,50	58,58	18,24 (7,66)	18,32	10,18	25,88
Antipsicóticos	31,47 (26,40)	46,33	1,00	47,08	21,95 (1,45)	21,95	20,92	22,98
Antitussígenos	45,31 (13,96)	46,62	29,50	58,50	53,25 (2,19)	53,25	51,7	54,8
Broncodilatadores	31,16 (20,03)	33,08	1,42	56,08	32,96 (13,6)	30,44	19,2	51,76
Corticosteróides	33,25 (12,37)	32,17	20,08	48,58	25,18 (4,36)	27,7	20,14	27,7

^a Ausência de açúcar na composição.

De acordo com a análise da bula, a presença de sacarose foi identificada em 47,5% dos medicamentos, sendo a classe medicamentosa dos antieméticos a única desprovida de produtos açucarados (Tabela 4). Para aquelas substâncias destituídas de sacarose, verificou-se que a sacarina sódica e o sorbitol foram os substitutos artificiais de escolha, uma vez que foram adicionados em cerca de 37,0% e 35,0% dos medicamentos. Outros edulcorantes como ciclamato de sódio, aspartame, acesulfame, xilitol e sucralose também foram utilizados, quer de forma isolada (37,3%) ou associada. A combinação de dois, três e quatro edulcorantes foi constatada em 25,4%, 5,1% e 1,7%, respectivamente.

Tabela 4. Distribuição dos medicamentos de acordo com a classe terapêutica e segundo a presença de sacarose conforme descrito na bula.

Classe terapêutica	Sacarose				Total	
	Sim		Não		n	%
	N	%	n	%		
Analgésicos	03	50,0	03	50,0	06	10,2
Antibióticos	06	100,0	0	0,0	06	10,2

Anticonvulsivantes	01	20,0	04	80,0	05	8,5
Antieméticos	0	0,0	03	100,0	03	5,1
Anti-inflamatórios	02	50,0	02	50,0	04	6,8
Anti-histamínicos	04	57,1	03	42,9	07	11,9
Antiparasitários	05	83,3	01	16,7	06	10,2
Antipsicóticos	02	66,7	01	33,3	03	5,1
Antitussígenos	02	50,0	02	50,0	04	6,8
Broncodilatadores	04	36,4	07	63,6	11	11,9
Corticosteróides	01	25,0	03	75,0	04	6,8
Total	30	50,8	29	49,2	59	100,0

Discussão

A extensa variedade de produtos disponíveis no arsenal terapêutico nacional coloca o Brasil no ranking dos países que apresentam um forte mercado consumidor. No entanto, é consenso, entre os profissionais de saúde, que as formas farmacêuticas líquidas, em especial as soluções e as suspensões orais, constituem as mais adequadas para uso em pediatria, pois além de facilitarem a administração e poderem contribuir para a adesão dos pacientes à terapêutica, apresentam grande flexibilidade, permitindo ajustar, de um modo simples e rápido, as doses fornecidas durante o tratamento, em função da evolução da patologia e do desenvolvimento da criança (STANDING; TULEU, 2005; MÉNDEZ ESTEBAN *et al.*, 2006).

A investigação de medicamentos líquidos pertencentes a diferentes classes terapêuticas vem sendo conduzida na última década, de modo a produzir informações confiáveis sobre o perfil físico-químico de medicamentos utilizados pelo público infantil, em âmbito internacional (NUNN *et al.*, 2001; MAGUIRE; BAQIR; NUNN, 2007) e nacional (PIERRO *et al.*, 2005; CAVALCANTI *et al.*, 2008; NEVES *et al.*, 2010; PASSOS *et al.*, 2010; CAVALCANTI *et al.*, 2012).

Pesquisas sobre a caracterização físico-química de diferentes produtos têm sido efetuadas extensivamente (NUNN *et al.*, 2001; PIERRO *et al.*, 2005; MAGUIRE; BAQIR; NUNN, 2007; CAVALCANTI *et al.*, 2008; ALMEIDA *et al.*, 2010; CAVALCANTI *et al.*, 2010; NEVES *et al.*, 2010; PASSOS *et al.*, 2010; CAVALCANTI *et al.*, 2012), uma vez a análise do pH é uma importante variável envolvida no processo de estabelecimento da erosão dentária (WEST; HUGHES; ADDY, 2001).

A literatura atual aponta que há uma variação de 2,5 (CAVALCANTI *et al.*, 2012) a 6,9 (PASSOS *et al.*, 2010) para os valores de pH dos medicamentos. Especificamente, nesta pesquisa, a maioria dos medicamentos mostraram um pH ácido, inferior a 5,5, o que evidencia sua condição subsaturada em relação a hidroxiapatita dental. Mesmo considerando as limitações de uma pesquisa *in vitro*, especula-se que a presença de um pH crítico nas formulações testadas seja caracterizada como um fator preditor da erosão dentária.

Os antipsicóticos e antitussígenos configuraram as classes terapêuticas de menor pH, o que merece destaque, em primeiro lugar devido ao fato de que a terapia instituída com o uso de medicação antipsicótica requer, em muitos casos, a ingestão da solução várias vezes ao dia e por um período indeterminado de tempo. Em segundo lugar, é reconhecidamente descrito na literatura que a tosse é uma afecção de ocorrência comum em crianças, colocando os antitussígenos entre os medicamentos mais utilizados sem indicação médica (MARTINS; SAMPAIO, 2011).

O pH ácido evita que os medicamentos líquidos sejam contaminados por microorganismos (LONGHINI *et al.*, 2007). Adicionalmente, pode ser mencionado o fato de que esta propriedade está diretamente associada a fatores como estabilidade química e biocompatibilidade do princípio ativo (GIL, 2010).

Do ponto de vista farmacológico, fica claro que o estabelecimento inadequado de valores de pH, durante o processo de formulação dos medicamentos, podem tanto favorecer a decomposição do princípio ativo, quanto prejudicar sua atividade terapêutica (KNAPPMANN; MELO, 2010). Sob a ótica da odontologia conforma-se uma situação alarmante e conflituosa, na medida em que, se por um lado se reconhece a importância do medicamento, como uma ferramenta insubstituível, para restabelecimento e manutenção da condição de saúde das crianças, por outro se percebe a possibilidade de acometimento do órgão dental por lesões de cárie e de erosão dentária.

O conteúdo ácido é adicionado às substâncias medicamentosas mediante a constatação de que atuam como agentes tamponantes, responsáveis pela manutenção da estabilidade química, controlam a tonicidade, asseguram a compatibilidade fisiológica e melhoraram o sabor, tornando-as mais palatáveis à criança (MAGUIRE; BAQIR; NUNN, 2007).

Nesta pesquisa, o ácido cítrico esteve presente na maior parcela dos medicamentos testados, corroborando dados de estudos anteriores (MAGUIRE; BAQIR; NUNN, 2007; NEVES *et al.*, 2010). Este ácido constitui um potente agente erosivo, pois apresenta a capacidade de quelar o cálcio da hidroxiapatita, aumentando a velocidade de dissolução do

esmalte dentário frente aos desafios ácidos que o são impostos (LUSSI; JAEGGI, 2006). A presença de ácido benzóico, tartárico e clorídrico foi verificada em certa parcela de medicamentos, corroborando achados prévios (NEVES *et al.*, 2010).

A estimativa da acidez total titulável estabelece uma medida indireta da quantidade de tamponamento salivar necessário para trazer a medicação a um pH neutro (NUNN *et al.*, 2001). A capacidade tampão da saliva está diretamente associada à presença de bicarbonato no fluido salivar. Durante o período de repouso, o teor desse composto encontra-se reduzido, embora estejam presentes peptídeos, aminoácidos e fosfatos, que também participam do mecanismo de tamponamento. No entanto, após sua administração, os medicamentos ácidos estimulam o fluxo salivar e a liberação de uma maior quantidade de bicarbonato (NUNN *et al.*, 2001).

Assim sendo, averiguou-se o percentual de acidez nas composições por meio de uma análise titulométrica, na qual se utilizou uma solução padrão de NaOH de concentração conhecida. Ressalta-se que não foi possível a realização do teste no medicamento, cujo princípio ativo era o ibuprofeno, uma das possíveis hipóteses para explicar a ocorrência desse evento é o fato desse fármaco ser praticamente insolúvel em água (BRASIL, 2010). Para os demais medicamentos foi verificado um amplo espectro de variação, possivelmente acontecido devido às peculiaridades dos princípios ativos. Estudos que analisaram medicamentos antitussígenos empregando uma metodologia semelhante, obtiveram médias de ATT de 0,18% (CAVALCANTI *et al.*, 2008) e 0,29% (CAVALCANTI *et al.*, 2012), resultados estes inferiores aos 0,39% obtidos nesta pesquisa para a medicação antitussígena.

O teste empregado para detecção de sólidos solúveis nos medicamentos empregou a refratometria como método de escolha, pois apesar de desvantagens como a perda da sensibilidade e dependência da temperatura (NOGUEIRA *et al.*, 2005) este tem sido utilizado em estudos de caracterização físico-química para análise de substâncias diversas, como sucos de frutas (ALMEIDA *et al.*, 2010), energéticos (CAVALCANTI *et al.*, 2010) e medicamentos líquidos de uso oral (CAVALCANTI *et al.*, 2008; CAVALCANTI *et al.*, 2012). Neste estudo, as médias dos sólidos solúveis diferiram entre si, apresentando-se menor na classe dos antieméticos, que não apresentava açúcar em sua composição. Percentuais elevados foram atribuídos aos antibióticos e analgésicos, os quais supostamente apresentam potencial para gerar lesões de cárie dentária.

Os açúcares são ingredientes multifuncionais, acrescentados às formulações medicamentosas devido ao gosto desagradável de muitos constituintes ativos, além disso, a sacarose é processada facilmente e disponível em diferentes tamanhos de partículas secas,

química e fisicamente estáveis, age como oxidante, solvente, confere viscosidade ao medicamento, não é higroscópica e é menos onerosa, o que influencia no valor final do produto (LINNETT; SEOW, 2001).

Em relação ao uso de medicação com veículo açucarado, constatou-se que aproximadamente metade dos medicamentos testados apresentava açúcar em sua composição, alcançando o teor médio de 53,2% na classe dos antitussígenos, que é levemente superior aos 48,0% identificados em uma pesquisa recente (CAVALCANTI *et al.*, 2012). O valor máximo de 54,8% verificado nos medicamentos, mostra-se semelhante ao percentual de 59,6% obtido por Cavalcanti *et al.* (2012). Todavia, teores de açúcares mais elevados foram obtidos em outros estudos com percentuais de açúcares variando de 65,0% (PASSOS *et al.*, 2010) a 86,9% (NEVES *et al.*, 2010).

Cabe ressaltar que a presença de sacarose nos medicamentos se acentua ao constatar-se que em todas as formulações antipsicóticas ocorre adição desse dissacarídeo. Além disso, foi observado que na descrição posológica do Neozine, explicitamente recomenda-se a diluição do medicamento em “água açucarada”, ou seja, as crianças que fazem uso dessa substância podem apresentar um efeito deletério cumulativo, que pode se manifestar sob a forma de lesões cariosas e erosivas sobre a superfície dentária, posto que o medicamento apresenta um pH abaixo do considerado crítico para dissolução do esmalte dentário, elevada acidez e sacarose em sua formulação.

Conforme mencionado anteriormente, medicamentos líquidos costumam ter sabor desagradável, e às vezes é necessário combinar vários adoçantes no mesmo produto para contornar esse inconveniente (SILVA; SANTOS, 1994). Nessa pesquisa, além da sacarose, os edulcorantes comumente empregados foram sacarina sódica, sorbitol e ciclamato de sódio. Hipoteticamente supõe-se que a escolha entre um tipo de edulcorante ou outro, ou até mesmo a combinação de vários, como foi visto em cerca de 25,0% dos medicamentos estudados, deve-se não somente ao grau de doçura fornecido, mas a sua compatibilidade com os princípios ativos.

Diante de todas as características enaltecidas, estratégias de órgãos competentes necessitam ser implementadas no sentido de ampliar o conhecimento de profissionais da saúde, fabricantes de medicamentos e do público consumidor em geral sobre os riscos advindos do consumo de drogas potencialmente danosas aos tecidos dentais. Sobretudo, devido ao fato de que manobras regulatórias já estão sendo instituídas em outros países, como por exemplo, a *European Medicines Agency* estabeleceu no início de 2007 um conjunto de medidas envolvendo uma regulação específica para o registro de medicamentos de uso na

infância e incentivos à pesquisa clínica e ao desenvolvimento de medicamentos de uso pediátrico (BOOTS *et al.*, 2007).

Conclusões

- A maioria dos medicamentos mostrou valores de pH ácido, inferior ao considerado crítico para a dissolução do esmalte dentário;
- Medicamentos de uso crônico, como as antipsicóticos, foram aqueles de maior potencial erosivo, visto que elevada ATT e valores extremamente reduzidos de pH foram a eles atribuídos;
- Os anticonvulsivantes e os antitussígenos foram considerados potenciais fatores de risco para o desenvolvimento de lesões de cárie dentária, uma vez que apresentaram significativa quantidade de SST e açúcares totais em sua composição.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo suporte financeiro (Processo 470738/2010-3) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão de bolsa de Pós-Graduação.

Referências

1. AL-MALIK, M. I.; HOLT, R. D.; BEDI, R. The relationship between erosion, caries and rampant caries and dietary habits in preschool children in Saudi Arabia. **Int J Paediatr Dent**, Oxford, v. 11, n. 6, p. 430-439, Nov. 2001.
2. ALMEIDA, L. F. D.; ABÍLIO, M. F.; CAVALCANTE, M. T.; CASTRO, R. D.; CAVALCANTI, A. L. Cariogenic and erosive potential of industrialized fruit juices available in Brazil. **Braz J Oral Sci**, Piracicaba, v. 9, n. 3, p. 351-357, July/Sept. 2010.
3. BABU, K. L.; RAI, K.; HEDGE, A. M. Pediatric liquid medicaments - do they erode the teeth surface? An in vitro study: part I. **J Clin Pediatr Dent**, Birmingham, v. 32, n. 3, p. 189-194, Spring, 2008.
4. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Fundação Oswaldo Cruz. **Farmacopéia brasileira**. 5. ed. Brasília: ANVISA, 2010, 853p.
5. BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista de medicamentos de referência. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/c090d580474591ac999fdd3fbc4c6735/lista+06-07-2012+LISTA+DE+MED+REFER%C3%8ANCIA11_a.pdf?MOD=AJPERES>

Acesso em: 06 Jul 2012.

6. BOOTS, I.; SUKHAI, R. N.; KLEIN, R. H.; HOLL, R. A.; WIT, J. M.; COHEN, A. F.; et al. Stimulation programs for pediatric drug research - do children really benefit? **Eur J Pediatr**, Heidelberg, v. 166, n. 8, p. 849-855, Aug. 2007.
7. CAVALCANTI, A. L.; FERNANDES, L. V.; BARBOSA, A. S.; VIEIRA, F. F. pH, titratable acidity and total soluble solid content of pediatric antitussive medicines. **Acta Stomatol Croatica**, Zagreb, v. 42, n. 2, p. 164-170, Apr./June, 2008.
8. CAVALCANTI, A. L.; OLIVEIRA, M. C.; SANTOS, J. A.; FLORENTINO, V. G. B.; VIEIRA, F. F.; CAVALCANTI, C. L. In vitro assessment of erosive potential of energy drinks. **Eur Arch Paediatr Dent**, v. 11, n. 5, p. 253-255, Oct. 2010.
9. CAVALCANTI, A. L.; SOUSA, R. I. M.; CLEMENTINO, M. A.; VIEIRA, F. F.; CAVALCANTI, C. L.; XAVIER, A. F. C. In vitro analysis of the cariogenic and erosive potential of paediatric antitussive liquid oral medications. **Tanzania Journal of Health Research**, Dar es Salaam, v. 14, n. 2, p. 1-8, Apr. 2012.
10. COX, E. R.; HALLORAN, D. R.; HOMAN, S. M.; WELLIVER, S.; MAGER, D. E. Trends in the prevalence of chronic medication use in children: 2002-2005. **Pediatrics**, Evanston, v. 122, n. 5, p. e1053-e1061, Nov. 2008.
11. GIL, E. S. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010. 512p.
12. HEADLEY, J.; NORTHSTONE, K. Medication administered to children from 0 to 7,5 years in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). **Eur J Clin Pharmacol**, Berlin, v. 63, n. 2, p. 189-195, Feb. 2007.
13. INSTITUTO ADOLFO LUTZ. **Métodos físico-químicos para análise de alimentos**. Açúcares e produtos correlatos. São Paulo: Digital, 2008. Cap 7. p. 321-343.
14. KNAPPMANN, A. L.; MELO, E. B. Qualidade de medicamentos isentos de prescrição: um estudo com marcas de dipirona comercializadas em uma drogaria de Cascavel (PR, Brasil). **Ciênc Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 15, (Sp 3), p. 3467-3476, 2010.
15. LINNET, V.; SEOW, W. K. Dental erosion in children: a literature review. **Pediatr Dent**, Chicago, v. 23, n. 1, p. 37-43, Jan./Feb. 2001.
16. LONGHINI, R.; RAKSA, S. M.; OLIVEIRA, A. C. P.; SVIDZINSKI, T. I. E.; FRANCO, S. L. Obtenção de extratos de própolis sob diferentes condições e avaliação

- de sua atividade antifúngica. **Rev Bras Farmacogn**, São Paulo, v. 17, n. 3, p. 388-395, jul./set. 2007.
17. LUSSI, A.; JAEGGI, T. Occupation and sports. **Monogr Oral Sci**. Basel, v. 20, p. 106-111, 2006.
18. MAGUIRE, A.; BAQIR, W.; NUNN, J. H. Are sugars-free medicines more erosive than sugars-containing medicines? An *in vitro* study of paediatric medicines with prolonged oral clearance used regularly and long-term by children. **Int J Paediatr Dent**, Oxford, v. 17, n. 4, p. 231-238, July, 2007.
19. MARQUEZAN, M.; MARQUEZAN, M.; POZZOBON, R. T.; OLIVEIRA, M. D. M. Medicamentos utilizados por pacientes odontopediátricos e seu potencial cariogênico. **RPG Rev Pos-Grad**, São Paulo, v.13, n. 4, p. 334-339, out./dez. 2007.
20. MARTINS, R. I. C.; SAMPAIO, C. A. Perfil da medicação sem prescrição praticada por pais. **Unimontes Científica**, Montes Claros, v. 13, n.1/2, p. 1-7, 2011.
21. MÉNDEZ ESTEBAN, M. E.; ANTEQUERA RODRÍGUEZ-RABADÁN, J.; PUEBLA GARCÍA, V.; PARDO DE TORRES, J.; GALLEGU LAGO, V.; HERREROS DE TEJADA, A. Formulaciones orales acuosas: una administración más segura para pediatría. **Rev O.F.I.L.**, Honduras, v. 16, n. 4, p. 15-28, Oct. 2006.
22. NEVES, B. G.; FARAH, A.; LUCAS, E.; SOUSA, V. P.; MAIA, L. C. Are paediatric medicines risk factors for dental caries and dental erosion? **Community Dent Health**, London, v. 27, n. 1, p. 46-51, Mar. 2010.
23. NOGUEIRA, L. C.; SILVA, F.; FERREIRA, I. M.; TRUGO, L. C. Separation and quantification of beer carbohydrates by high-performance liquid chromatography with evaporative light scattering detection. **J Chromatogr A**, New York, v. 1065, n. 2, p. 207-210, Feb. 2005.
24. NUNN, J. H.; NG, S. K.; SHARKEY, I.; COULTHARD, M. The dental implications of chronic use of acidic medicines in medically compromised children. **Pharm World Sci**, Dordrecht, v. 23, n. 3, p. 118-119, June, 2001.
25. OLIVEIRA, E. A.; BERTOLDI, A. D.; DOMINGUES, M. R.; SANTOS, I. S.; BARROS, A. J. D. Uso de medicamentos do nascimento aos dois anos: Coorte de nascimentos de Pelotas, RS, 2004. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, v. 44, n. 4, p. 591-600, 2010.
26. OLIVEIRA, P. G.; STORPIRTIS, S. Toxicidade de excipientes: carência de informação nas bulas de medicamentos disponíveis no mercado brasileiro. **Rev Bras Ciênc Farm**, São Paulo, v. 35, (Sp 1), p. 71, 1999.

27. PASSOS, I. A.; SAMPAIO, F. C.; MARTÍNEZ, C. R.; FREITAS, C. H. M. Sucrose concentration and pH in liquid oral pediatric medicines of long-term use for children. **Rev Panam Salud Public**, Washington, v. 27, n. 2, p. 132-137, Feb. 2010.
28. PIERRO, V. S. S.; ABDELNUR, J. P.; MAIA, L. C.; TRUGO, L.C. Free sugar concentration and pH of paediatric medicines in Brazil. **Community Dent Health**, London, v. 22, n. 3, p. 180-183, Sept. 2005.
29. SAHGAL, J.; SOOD, P. B.; RAJU, O. S. A Comparison of oral hygiene status and Dental Caries in children on Long term liquid oral medications to those not administered with such Medications. **J. Indian Soc Pedod Prev Dent**, Chandigarh, v. 20, n. 4, p. 144-151, Dec. 2002.
30. SILVA, S. M. B.; SANTOS, C. F. Medicamentos pediátricos e risco de cárie - Uma revisão. **Rev Fac Odontol Bauru**, Bauru, v. 2, n. 4, p. 15-21, out./dez. 1994.
31. STANDING, J.; TULEU, C. Paediatric formulations - Getting to the heart of the problem. **Int J Pharm**, Amsterdam, v. 300, n. 1-2, p. 56-66, Aug. 2005.
32. STURKENBOOM, M. C.; VERHAMME, K. M.; NICOLOSI, A.; MURRAY, M. L.; NEUBERT, A.; CAUDRI, D.; et al. Drug use in children: cohort study in three European countries. **BMJ**, London, v. 24, p. 1-13, Nov. 2008.
33. TAJI, S.; SEOW, W. K. A literature review of dental erosion in children. **Aust Dent J**, Sydney, v. 55, n. 4, p. 358-367, Dec. 2010.
34. WEST, N. X.; HUGHES, J. A.; ADDY, M. The effect of pH on the erosion of dentine and enamel by dietary acids in vitro. **J Oral Rehabil**, Oxford, v. 28, n. 9, p. 860-864, Sept. 2001.

5.2 ARTIGO 2

**ALTERAÇÕES NA MICRODUREZA E NA MORFOLOGIA DA ESTRUTURA
ADAMANTINA EM FUNÇÃO DO TEMPO DE EXPOSIÇÃO A DIFERENTES
MEDICAMENTOS**

Alidianne Fábria Cabral Xavier¹, Alessandro Leite Cavalcanti², Mauro Henrique Nogueira
Guimarães de Abreu³, João Baptista da Costa Agra de Melo⁴, George Carlos Santos Anselmo⁵

¹Mestranda em Odontologia, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campina Grande/PB, Brasil.

²Professor Doutor do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campina Grande/PB, Brasil.

³Professor Doutor do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte/MG, Brasil.

⁴Professor Assistente do Departamento de Engenharia Mecânica da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campina Grande/PB, Brasil.

⁵Doutorando em Engenharia de Materiais, Departamento de Engenharia de Materiais, Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campina Grande/PB, Brasil.

Correspondência:

Alidianne Fábria Cabral Xavier

Av. Almirante Barroso, 419 - Liberdade

Campina Grande/PB CEP: 58414-200

Telefone: (83) 8883-3780

E-mail: alidianne.fabia@gmail.com

Resumo

O objetivo do presente estudo foi investigar *in vitro* o efeito de quatro medicamentos líquidos pediátricos na microdureza e na morfologia do esmalte de dentes permanentes, após diferentes tempos de exposição. Foram testados os medicamentos Claritin, Celestone, Amplictil e Xarope Vick mel. Setenta fragmentos dentários foram obtidos de 3° molares, sendo 50 incluídos em resina acrílica e submetidos ao teste de microdureza *Knoop* (50 gf, 15 s, 5 indentações) antes e após o ciclo de imersão nos medicamentos. Os corpos de prova foram divididos aleatoriamente em cinco grupos (n=10), sendo quatro experimentais e um grupo controle (água destilada). O ciclo, feito sob agitação, consistiu em uma única exposição, sendo preconizados os tempos de cinco e 15 minutos. Outros 20 espécimes dentários foram divididos entre os grupos e analisados pela Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), sendo feita uma apreciação comparativa dos resultados. Os testes ANOVA, t pareado, Kruskal-Wallis, Mann-Whitney e Wilcoxon foram utilizados com uma significância de 0,05 e 95% de grau de confiança. Utilizou-se para confecção do banco de dados e realização das análises, o programa SPSS versão 18.0. A análise da microdureza mostrou não haver diferença estatisticamente significativa entre os grupos experimentais ($p > 0,05$), existindo, porém, dentro de cada grupo, nos diferentes tempos estudados ($p < 0,05$). As micrografias obtidas por MEV evidenciaram modificações distintas na morfologia do esmalte. Conclui-se que a diminuição da microdureza foi dependente do tempo de duração do ciclo de imersão e que as alterações morfológicas foram influenciadas pelo tipo de medicamento, bem como pelo tempo de exposição.

Descritores: Erosão dentária; Esmalte dentário; Testes de Dureza.

Introdução

As evidências científicas de caráter epidemiológico que apontam para uma alta prevalência de lesões erosivas em crianças e adolescentes têm desde as últimas décadas aumentado consideravelmente o interesse no conhecimento da fisiopatologia da erosão dentária (JOHANSSON *et al.*, 2012).

A dinâmica de estabelecimento do desgaste erosivo está diretamente associada às alterações histológicas ocorridas no tecido duro dental (LUSSI *et al.*, 2011). Nas fases iniciais, as propriedades mecânicas e físicas do dente são modificadas em decorrência da liberação de minerais para o ácido erosivo (LUSSI *et al.*, 2011), enquanto que nos estágios mais avançados, a exposição contínua aos ácidos ocasiona a perda da superfície do substrato

dentário, que no esmalte se manifesta através da dissolução ou abrasão da região previamente amolecida (SCHLUETER *et al.*, 2011).

Os ácidos podem apresentar uma origem intrínseca (quando advindos de secreções gástricas) ou extrínseca (provenientes de fontes dietéticas, medicinais e ocupacionais) (RANJITKAR; KAIDONIS; SMALES, 2012). A combinação da análise dos aspectos químicos individuais de substâncias ácidas com a execução de testes de erosão sobre a estrutura dentária vem sendo amplamente utilizada (BARBOUR; LUSSI; SHELLIS, 2011).

Tem sido sugerido que, para a desmineralização do esmalte, o potencial hidrogeniônico (pH) na superfície desse tecido deve ser menor que 5,5 (LUSSI *et al.*, 2011), sendo que muitos medicamentos líquidos de uso pediátrico apresentam um valor de pH inferior ao considerado crítico para dissolução da estrutura adamantina (COSTA *et al.*, 2006; VALINOTI *et al.*, 2011; CAVALCANTI *et al.*, 2012).

A avaliação *in vitro* da estrutura do esmalte exposta à ação de soluções medicamentosas revelou que estas são capazes de reduzir os valores de sua dureza (COSTA; ALMEIDA; COSTA FILHO, 2006; VALINOTI *et al.*, 2011), aumentar a rugosidade (VALINOTI *et al.*, 2011), provocar alterações em sua estrutura morfológica (BABU; RAI, HEDGE, 2008a, COSTA *et al.*, 2006; PIERRO *et al.*, 2010; VALINOTI *et al.*, 2011) e induzir a dissolução de cálcio (BABU; RAI; HEDGE, 2008b).

Com base nessas premissas, este estudo objetivou avaliar comparativamente as alterações produzidas na microdureza e na morfologia do esmalte dentário em função do tempo de exposição a diferentes medicamentos de uso infantil.

Materiais e Métodos

Seleção dos medicamentos

Quatro diferentes medicamentos foram selecionados (Celestone, Claritin, Amplictil e Xarope Vick mel) em função das suas propriedades físico-químicas previamente analisadas (Quadro 1).

Quadro 1. Descrição dos medicamentos testados segundo as características químicas apresentadas de acordo com a classe terapêutica.				
	Classe Terapêutica			
Características	Anti-histamínico	Corticosteróide	Antipsicótico	Broncodilatador
Nome comercial	Claritin	Celestone	Amplictil	Xarope Vick mel
Princípio ativo	Loratadina	Betametasona	Clorpromazina	Guaifenesina

Fabricante	Mantecorp Ind. Quím. Farm. LTDA	Mantecorp Ind. Quím. Farm. LTDA	Sanofi-Aventis Farmacêutica LTDA	Procter & Gamble Ind. Com. LTDA
Forma farmacêutica	Xarope	Elixir	Solução oral	Xarope
pH	2,43	2,87	2,58	4,86
Acidez Total Titulável	0,77%	0,34%	1,54%	0,45%
Sólidos Solúveis Totais	60,7%	48,6%	47,1%	53,2%
Açúcares Totais	51,7%	25,2%	23,0%	30,4%

Cálculo do número de corpos de prova

O cálculo amostral para comparação de médias foi feito considerando os seguintes parâmetros: 95% de nível de confiança = 1,96; 80% de poder do teste = 1,29; desvio padrão igual a 10,6 (DP1) e 11,5 (DP2) (da microdureza final do esmalte após exposição a dois medicamentos diferentes) e considerando uma diferença média de microdureza a ser identificada igual a 16.

$$n = \frac{\{(z_{1-\alpha/2} + z_b)(z_{1-\alpha/2} + z_b) [(DP1)(DP1)] + [(DP2)(DP2)]\}}{(diferença \text{ entre os grupos})^2}$$

$$n = \frac{(1,96 + 1,29)^2 [(10,6)^2 + (11,5)^2]}{(16)^2}$$

$$n = \frac{(10,5625) [(112,36) + (132,25)]}{256}$$

$$n = 10,09 = 10 \text{ amostras independentes}$$

Preparação dos corpos de prova

Na etapa de confecção dos corpos de prova, 50 fragmentos dentários foram obtidos de 25 terceiros molares. Para isto, utilizou-se um disco diamantado dupla face (XL 12205, Extec Corp., Enfield, CT, USA) “*High concentration*”, 102 mm x 0,3 mm x 12,7 mm, acoplado em um aparelho de corte de precisão (ISOMET Low Speed Saw, Buehler Ltd., Lake Bluff, IL, USA) (VALINOTI *et al.*, 2011). O primeiro seccionamento foi feito na junção amelocementária para separação da porção coronária e radicular, sendo esta última desprezada. Na sequência a coroa foi seccionada paralelamente ao longo eixo, no sentido mesio-distal, para obtenção de dois fragmentos (vestibular e lingual/palatina). Estes foram adaptados em anéis de policloreto de vinila (PVC) e incluídos em resina acrílica autopolimerizável (Vipi Ind. Com. Prod. Odontol. Ltda., Pirassununga, SP, Brasil).

Após a polimerização, a superfície dentária foi submetida ao procedimento de aplainamento superficial por meio da utilização de lixas abrasivas de diferentes granulações (400, 600 e 1200) (Extec Corp., Enfield, CT, USA) adaptadas a uma politriz metalográfica giratória (APL 4, Arotec Ind. Com., Cotia, SP, Brasil). Em seguida, as amostras foram visualizadas no microscópio óptico modelo 444181 (Astro Optics. Division, Montpelier, USA) a fim de verificar se as superfícies estavam planas, polidas e livre de irregularidades (VALINOTI *et al.*, 2011). Uma área cuboidal de 4x4 mm² no centro do bloco foi demarcada, com a finalidade de delimitar a região a ser analisada. Os corpos de prova foram numerados e divididos aleatoriamente em cinco grupos de 10 elementos cada, os quais permaneceram imersos em água destilada, até a execução do ensaio laboratorial de microdureza *Knoop*.

Medidas de microdureza inicial (Baseline)

A microdureza inicial foi avaliada utilizando-se o microdurômetro Micho hardness Tester FM-700 (Future-Tech Corp., Fujisaki, Kawasaki-ku, Japão), adaptado com um penetrador diamantado do tipo *Knoop*, programado para aplicar uma carga estática de 50 gf em um tempo de 15 s. Foram feitas cinco indentações na área previamente delimitada, separadas entre si, por uma distância de 100 µm, cujo valor médio foi considerado como equivalente ao valor da dureza da amostra (VALINOTI *et al.*, 2011). Foram selecionados os corpos de prova cujo valor estivesse variando de 272 HK a 440 HK (MEREDITH *et al.*, 1996). Os valores da dureza *Knoop* foram calculados pelo *software* presente no equipamento.

Ciclo de imersão nos medicamentos

Após as medidas da microdureza inicial, os corpos de prova foram imersos em 100 mL de cada uma das soluções estudadas (G1: água destilada - pH 6,8 - Controle; G2: Claritin; G3: Celestone; G4: Amplictil e G5: Xarope Vick mel). O ciclo erosivo consistiu de uma única exposição, realizada sob agitação (50 rpm) em um agitador magnético modelo 78HW-1 (Coleman Equipamentos para Laboratórios Com. e Imp. Ltda., Santo André, SP, Brasil), em diferentes intervalos de tempo (T1=5 minutos e T2=15 minutos). Ao final dos primeiros cinco minutos foram removidos cinco corpos de prova de cada grupo, mantendo-se os cinco restantes até que o período final de 15 minutos fosse alcançado (PIERRO *et al.*, 2010). Ao término do desafio erosivo, os corpos de prova foram lavados individualmente com água destilada, secos com gaze e submetidos novamente à análise da microdureza (VALINOTI *et al.*, 2011).

Microscopia Eletrônica de Varredura

Para a análise morfológica, 20 fragmentos dentários foram divididos entre os cinco grupos e expostos às soluções testes, conforme descrito anteriormente. Terminado o ciclo de imersão, os espécimes foram então submetidos ao procedimento de secagem, foram fixados em *stubs* com fita adesiva dupla-face de carbono (Electron Microscopy Sciences Inc., Washington, PA, USA) e metalizados com cobertura de ouro em um aparelho de metalização a vácuo (Quick Coater SC-701, Sanyu Electron Co., Tóquio, Japão). Os espécimes foram examinados no Microscópio Eletrônico de Varredura (Modelo SSX-550/Superscan, Shimadzu Corp., Kyoto, Japão), operando a 15 Kv, sendo as superfícies analisadas em toda sua extensão. As leituras foram feitas com ampliação de 1000x e 2000x. Os achados das micrografias foram analisados por comparação visual e qualitativa.

Análise Estatística

Os dados foram analisados por meio do *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 18. A significância utilizada foi de 0,05 com 95% de grau de confiança. Inicialmente, a distribuição normal dos dados foi investigada (Shapiro-Wilk). Para análise da microdureza no tempo inicial empregou-se o teste ANOVA para amostras independentes, para os tempos T1 e T2 foi utilizado Kruskal-Walis. A comparação dos valores de microdureza entre T1 e T2 dentro de cada grupo foi feita aplicando-se Mann-Whitney, enquanto que para as combinações T0 *versus* T1 e T0 *versus* T2, aplicou-se o teste T para amostras pareadas, exceto para T0 *versus* T2 no Grupo 3, no qual foi usado o teste de Wilcoxon.

Seguindo os preceitos estabelecidos pela Resolução CNS 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, este estudo foi registrado no SISNEP (CAAE 0020.0.133.000-11) e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba.

Resultados

A avaliação da normalidade das amostras e dos resíduos revelou que houve uma distribuição normal ($p > 0,05$) dos dados de microdureza no tempo inicial (T0). A média geral da dureza dos blocos dentários foi de 374,83 HK e não houve uma diferença estatisticamente significativa entre os valores médios dos grupos avaliados ($p = 0,065$) (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição dos valores médios da microdureza (T0) de acordo com o grupo.

Grupo	Média (DP)	Valor de p
G1	380,43 (23,31)	>0,05*
G2	383,82 (12,88)	
G3	362,02 (18,84)	
G4	363,87 (13,38)	
G5	381,91 (18,70)	

*ANOVA/TUKEY

Os resíduos da microdureza no tempo T1 mostraram uma distribuição não normal ($p < 0,05$), não existindo significância estatística ($p = 0,793$) entre os valores de microdureza dos diferentes grupos experimentais no tempo T1 (Tabela 2).

Tabela 2. Valores da mediana, mínimo e máximo da microdureza no tempo T1.

Grupo	Mediana	Mínimo	Máximo	Valor de p
G2	325,74	293,50	339,82	>0,05**
G3	315,62	310,74	336,84	
G4	315,90	310,32	335,22	
G5	324,72	306,60	336,60	

**KRUSKAL-WALLIS

Uma distribuição não normal foi verificada para G2/T2 ($p = 0,001$), bem como para os resíduos da microdureza no tempo T2 ($p < 0,05$). Depois de decorrido 15 minutos de desafio ácido, não foi observada diferença estatisticamente significante entre os grupos experimentais ($p = 0,179$) (Tabela 3).

Tabela 3. Valores da mediana, mínimo e máximo da microdureza no tempo T2.

Grupo	Mediana	Mínimo	Máximo	Valor de p
G2	266,78	251,18	275,54	>0,05**
G3	270,54	138,38	275,92	
G4	285,12	231,56	293,88	
G5	297,74	257,96	297,74	

**KRUSKAL-WALLIS

O Gráfico 1 mostra os valores de microdureza no tempo T0 e após execução dos desafios ácidos (T1 e T2), sendo possível perceber que houve uma constância nos valores médios do grupo controle e um decréscimo similar nos valores da microdureza dos grupos experimentais.

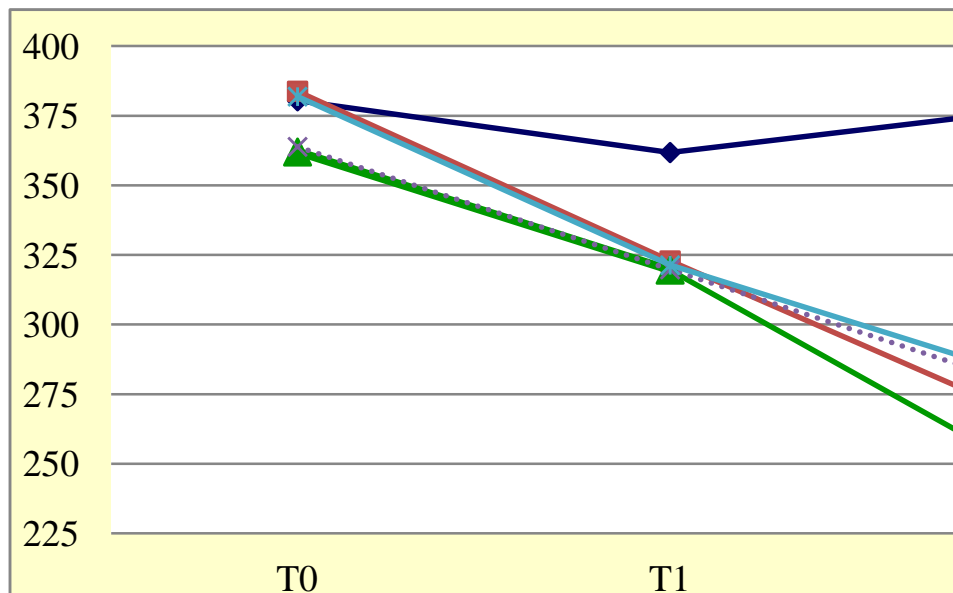


Gráfico 1. Variação ocorrida nos valores médios da microdureza do esmalte de acordo com o grupo e segundo o intervalo de tempo.

Foi observada para todos os grupos experimentais diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) na comparação entre as médias no tempo T0 *versus* T1 e T0 *versus* T2. Do mesmo modo verificou-se uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) quando da análise entre os valores de microdureza nos tempos T1 e T2 (Tabela 4).

Tabela 4. Comparação entre as médias de microdureza entre os tempos T1 e T2 para cada grupo experimental.

Comparação T1xT2	Valor de p
G2	0,002***
G3	0,009***
G4	0,008***
G5	0,002***

***WILCOXON/T PAREADO

Os achados referentes às micrografias revelaram que as superfícies dentárias expostas aos medicamentos apresentaram diferentes padrões morfológicos. Para o grupo exposto ao Claritin verificou-se no tempo T1 uma desmineralização generalizada nos centros dos prismas e formação de crateras no tempo T2 (Figura 1). Os espécimes dentários submetidos à ação do Celestone evidenciaram intensa destruição dos prismas e formação de crateras nos tempos T1 e T2 (Figura 2). As imagens referentes ao grupo do Amplictil demonstraram um modelo de

desmineralização com formação de depressões em T1 e crateras em T2 (Figura 3). Para o grupo do Xarope Vick mel observou-se uma superfície dentária irregular (Figura 4).

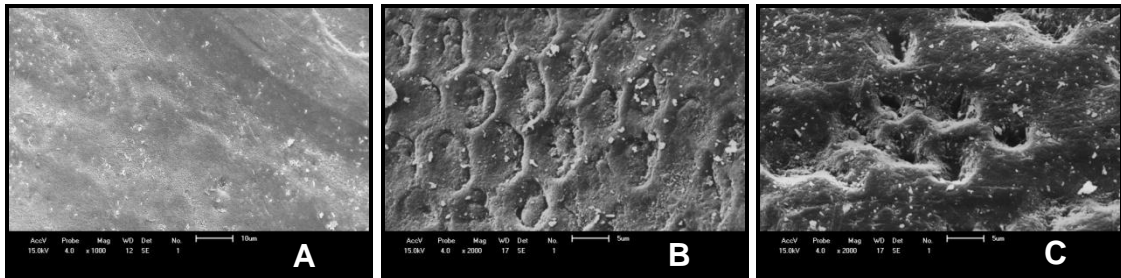


Figura 1. Micrografias do esmalte permanente no tempo inicial (A – 1000x) e depois da imersão em Claritin nos tempos de 5 (B – 2000x) e 15 minutos (C – 2000x).

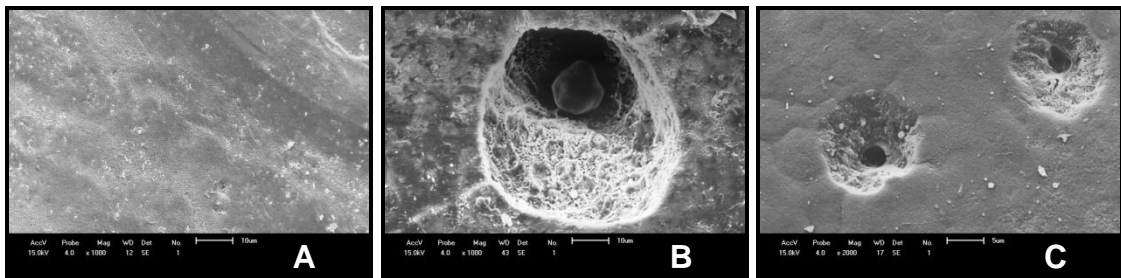


Figura 2. Micrografias do esmalte permanente no tempo inicial (A – 1000x) e depois da imersão em Celestone nos tempos de 5 (B – 1000x) e 15 minutos (C – 2000x).

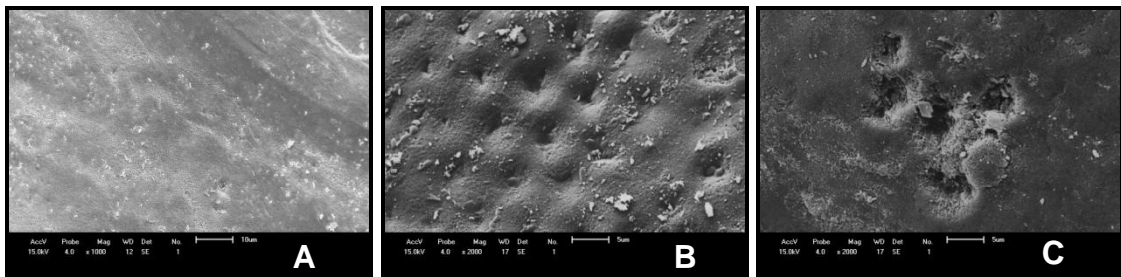


Figura 3. Micrografias do esmalte permanente no tempo inicial (A – 1000x) e depois da imersão em Amplictil nos tempos de 5 (B – 2000x) e 15 minutos (C – 2000x).

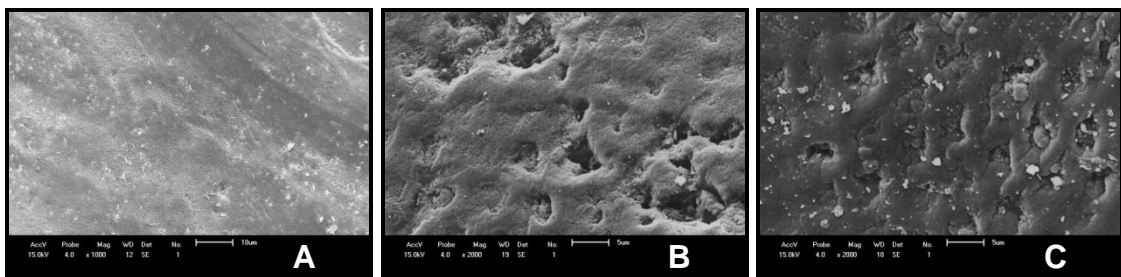


Figura 4. Micrografias do esmalte permanente no tempo inicial (A – 1000x) e depois da imersão em Xarope Vick mel nos tempos de 5 (B – 2000x) e 15 minutos (C – 2000x).

Discussão

A apreciação das características mecânicas e morfológicas do esmalte dental permanente submetidos à ação de medicamentos líquidos pediátricos pertencentes às classes terapêuticas dos corticosteróides, antipsicóticos, broncodilatadores e anti-histamínicos fez da erosão dentária um evento claramente observável nesta pesquisa, o que corrobora a constatação de diferentes estudos *in vitro* (COSTA *et al.*, 2006; COSTA; ALMEIDA; COSTA FILHO, 2006; BABU; RAI; HEDGE, 2008a; BABU; RAI; HEDGE, 2008b; PIERRO *et al.*, 2010; VALINOTI *et al.*, 2011), que embora tenham feito uso de protocolos experimentais distintos, também evidenciaram o potencial desmineralizador de medicamentos.

Desse modo, presume-se que, apesar dos esquemas posológicos diferenciados, os pacientes pediátricos que necessitam da administração dessas substâncias apresentarão um incremento no risco de estabelecimento de lesões erosivas. Para Valinoti *et al.* (2011), muitos medicamentos são administrados em momentos distantes das refeições, como também no período noturno ou até mesmo durante o sono, ocasião em que o fluxo salivar encontra-se reduzido, podendo, dessa forma, aumentar a intensidade do desafio erosivo. Deve-se destacar ainda que essas mesmas crianças muito provavelmente podem estar expostas a outras fontes erosivas, como por exemplo pela ingestão de bebidas e alimentos ácidos e/ou pela ocorrência de distúrbios gástricos intensificando tanto quanti como qualitativamente os desafios acidogênicos impostos à estrutura dentária.

A definição metodológica deste estudo, no que se refere ao substrato dentário utilizado, baseou-se no relato de que os tecidos humanos são os de escolha para a realização de pesquisas laboratoriais, apesar da reconhecida e crescente dificuldade na aquisição de um suprimento adequado (SHELLIS *et al.*, 2011). Apenas amostras de terceiros molares irrompidos e semi-irrompidos, recém extraídos e obtidos de pacientes jovens foram incluídas nesta pesquisa, na tentativa de minimizar a variação entre os espécimes. Para otimizar o uso desses substratos foram obtidos dois blocos dentários de cada dente, sendo um da face vestibular e outro da superfície lingual/palatina. Em contrapartida, em um estudo recente (PIERRO *et al.*, 2010) amostras bovinas foram utilizadas para análise do efeito erosivo de uma formulação anti-histamínica, o que pode ter ocorrido mediante a constatação de que são mais facilmente adquiridas (SHELLIS *et al.*, 2011) e sobretudo por apresentarem a vantagem de que a partir de um único incisivo bovino pode-se obter quatro ou cinco espécimes (WIEGAND; ATTIN, 2011).

O tempo de exposição dos fragmentos dentários aos medicamentos ácidos foi de cinco e 15 minutos, logo, constatou-se que o intervalo de tempo foi decisivamente importante para a

ocorrência de alterações na estrutura adamantina, para ambas as variáveis respostas. Os quatro medicamentos testados reduziram a microdureza superficial de maneira semelhante, posto que não houve diferença significativa entre os grupos nos tempos T1 e T2 ($p > 0,05$). No entanto, merece destaque o fato de que o tempo de exposição de cinco minutos foi suficiente para provocar uma diminuição significativa da microdureza, sendo verificado que quanto maior o tempo de exposição dos blocos de esmalte ao medicamento, menores foram os valores da dureza. Contrariamente a tais achados, um estudo prévio (PIERRO *et al.*, 2010) constatou não haver diferença significativa nos valores de rugosidade após os tempos de cinco, 15 e 30 minutos de exposição à medicação anti-histamínica. Essa divergência talvez possa ser explicada não apenas pelo tipo de substrato utilizado, visto que enquanto neste trabalho foram usados dentes humanos, na outra pesquisa dentes bovinos foram empregados, como também pelo método empregado (PIERRO *et al.*, 2010).

A literatura consultada não mostrou um consenso na duração dos desafios ácidos, nem no número de exposição à solução medicamentosa (COSTA *et al.*, 2006; COSTA; ALMEIDA; COSTA FILHO, 2006; BABU; RAI; HEDGE, 2008a; PIERRO *et al.*, 2010; VALINOTI *et al.*, 2011). No entanto, reconhecidamente admite-se que se o desafio erosivo é mais prolongado, a camada externa da superfície amolecida será possivelmente dissolvida por completo, resultando em perda permanente da estrutura mineralizada do esmalte (YOUNG; TENUTA, 2011), muitas vezes inviabilizando a análise dos achados pós imersão (COSTA *et al.*, 2006).

Para simular a situação clínica, tanto quanto possível, os períodos extensos de erosão devem ser evitados (CHENG *et al.*, 2009; FIELD *et al.*, 2010). Por outro lado, se faz necessário que o tempo de exposição ao ácido produza uma mudança mensurável pelo método escolhido. Portanto, os parâmetros são, muitas vezes, intencionalmente escolhidos para exagerar as condições clínicas reais (WIEGAND; ATTIN, 2011).

Um outra questão a ser considerada é que na maioria dos testes preconiza-se uma única exposição ao produto, seguido de avaliação imediata de erosão, enquanto que em alguns estudos exposições múltiplas foram realizadas (BARBOUR; LUSI; SHELLIS, 2011). A vantagem de usar uma série de desafios repetidos é que ela aumenta as chances de obtenção de resultados confiáveis, pois as alterações podem ser detectadas após múltiplas exposições, mesmo se não for identificada após uma única exposição (BARBOUR; LUSI; SHELLIS, 2011). Neste estudo foi preconizada a realização de uma exposição única, diferente de outros experimentos, os quais realizaram várias exposições ao longo de 14 (COSTA; ALMEIDA; COSTA FILHO; 2006) e 12 dias (VALINOTI *et al.*, 2011).

O efeito erosivo avaliado por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) revelou a ocorrência de padrões de erosividade variados entre os diferentes grupos experimentais, sendo essa variação dependente do tipo de medicamento testado, bem como do tempo de exposição. Alterações na morfologia do esmalte dentário após imersão em diferentes soluções medicamentosas também foram evidenciadas por outros autores (COSTA *et al.*, 2006; BABU; RAI; HEDGE, 2008a; PIERRO *et al.*, 2010; VALINOTI *et al.*, 2011).

Hipoteticamente, supõe-se que o potencial erosivo dos medicamentos está relacionado aos baixos valores de pH. Desse modo foi observado que para o Grupo 2 (Claritin) no tempo de cinco minutos houve desmineralização generalizada, principalmente nos centros dos prismas, configurando um aspecto de favo de mel compatível com o padrão tipo I descrito por Silverstone *et al.* (1975). Por outro, quando decorrido o tempo de 15 minutos foi possível perceber a formação de um padrão irregular no qual áreas planas, depressões e crateras aparecem conjuntamente.

Para o Grupo 3 (Celestone) observou-se formação de crateras para ambos os tempos estudados. As imagens obtidas permitem supor que a dissolução da estrutura dentária não ocorreu apenas de maneira superficial como para os demais grupos, mostrando ser este o medicamento que apresentou uma ação de maior agressividade.

A análise das micrografias das amostras expostas ao medicamento Amplictil (Grupo 4), evidenciou aspectos estruturais distintos, sendo que para o tempo de exposição de cinco minutos houve formação de depressões de profundidade rasa e para o tempo de 15 minutos formação de crateras distintas daquelas observadas para o Celestone (Grupo 3).

O xarope Vick mel (Grupo 5) ocasionou modificações mais tênues na estrutura do esmalte, o que possivelmente se deve ao fato de que este medicamento apresentou o maior valor de pH. Neste grupo foi possível perceber um padrão irregular de dissolução, no qual para o tempo de cinco minutos apareceram conjuntamente áreas supostamente de natureza aprismática e início da remoção da porção central dos prismas. Enquanto que para o tempo de 15 minutos foi observada uma rugosidade generalizada na superfície do esmalte, não apresentando semelhanças à morfologia prismática, o que é condizente com o padrão tipo III de Silverstone (SILVERSTONE *et al.*, 1975).

A formação de cada padrão depende da maneira como o ácido age nos eixos dos prismas e da orientação dos cristais do esmalte, além disso, todos os padrões podem ocorrer em uma superfície de esmalte tratada por diferentes ácidos aplicados em condições idênticas (SILVERSTONE *et al.*, 1975).

Mesmo considerando a possibilidade de superestimação da ocorrência de desmineralização, depreende-se de acordo com o exposto, que modelos *in vitro* são extremamente úteis, visto que podem ser executados em um curto período de tempo, fornecendo informações confiáveis sobre o mecanismo do processo erosivo, apesar de não replicar o ambiente oral com todas as variações biológicas conhecidas por influenciar a erosão dentária (WEST; DAVIES; AMAECHI, 2011).

Conclusões

- Os medicamentos testados reduziram a microdureza superficial do esmalte dental permanente, sendo esta diminuição dependente do tempo de exposição;
- As alterações morfológicas foram influenciadas pelo medicamento pesquisado, bem como pelo tempo de exposição.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo suporte financeiro (Processo 470738/2010-3) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão de bolsa de Pós-Graduação.

Referências

1. BABU, K. L.; RAI, K.; HEDGE, A. M. Pediatric liquid medicaments - do they erode the teeth surface? An in vitro study: part I. **J Clin Pediatr Dent**, Birmingham, v. 32, n. 3, p. 189-194, Spring, 2008a.
2. BABU, K. G.; RAI, K.; HEGDE, A. M. pH of medicated syrups- Does it really matter? An in vitro study: part II. **J Clin Pediatr Dent**, Birmingham v. 33, n. 2, p. 137-142, Winter, 2008b.
3. BARBOUR, M. E.; LUSSI, A.; SHELLIS, R. P. Screening and Prediction of Erosive Potential. **Caries Res**, Basel, v. 45 (Sp 1), p. 24-32, Mar. 2011.
4. CAVALCANTI, A. L.; SOUSA, R. I. M.; CLEMENTINO, M. A.; VIEIRA, F. F.; CAVALCANTI, C. L.; XAVIER, A. F. C. In vitro analysis of the cariogenic and erosive potential of paediatric antitussive liquid oral medications. **Tanz J Health Research**, Dar es Salaam, v. 14, n. 2, p. 1-8, Apr. 2012.

5. CHENG, Z. J.; WANG, X. M.; CUI, F. Z.; GE, J.; YAN, J. X. The enamel softening and loss during early erosion studied by AFM, SEM and nanoindentation. **Biomed Mater**, Bristol, v. 4, n. 1, p. 1-7, Feb. 2009.
6. COSTA, C. C.; ALMEIDA, I. C. S.; COSTA FILHO, L. C. Erosive effect of an antihistamine-containing syrup on primary enamel and its reduction by fluoride dentifrice. **Int J Paediatr Dent**, Oxford, v. 16, n. 3, p. 174-180, May, 2006.
7. COSTA, C. C.; ALMEIDA, I. C.; COSTA-FILHO, L. C.; OSHIMA, H. M. Morphology evaluation of primary enamel exposed to antihistamine and fluoride dentifrice--an in vitro study. **Gen Dent**, Chicago, v. 54, n. 1, p. 21-27, Jan./Feb. 2006.
8. FIELD, J.; WATERHOUSE, P.; GERMAN, M. Quantifying and qualifying surface changes on dental hard tissues in vitro. **J Dent**, Guilford, v. 38, n. 3, 182-190, Jan. 2010.
9. JOHANSSON, A. K.; OMAR, R.; CARLSSON, G. E.; JOHANSSON, A. Dental erosion and its growing importance in clinical practice: From past to present. **Int J Dent**, New York, v. 2012, p. 1-17, Mar. 2012.
10. LUSSI, A.; SCHLUETER, N.; RAKHMATULLINA, E.; GANSS, C. Dental erosion – an overview with emphasis on chemical and histopathological aspects. **Caries Res**, Basel, v. 45 (Sp 1), p. 2-12, May. 2011.
11. MEREDITH, N.; SCHERRIFF, M.; SETCHELL, D. J.; SWANSON, S. A. Measurement of the microhardness and Young's modulus of human enamel and dentine using an indentation technique. **Arch Oral Biol**, Oxford, v. 41, n. 6, p. 539-545, June, 1996.
12. PIERRO, V. S. S.; FURTADO, B. R.; VILLARDI, M.; CABRAL, L. M.; SILVA, E. M.; MAIA, L. C. Erosive effect of an antihistamine liquid formulation on bovine teeth: influence of exposure time. **Braz J Oral Sci**, Piracicaba, v. 9, n. 1, Jan./Mar. 2010.
13. RANJITKAR, S.; KAIDONIS, J. A.; SMALES, R. J. Gastroesophageal reflux disease and tooth erosion. **Int J Dent**, New York, v. 2012, p. 1-10, Mar. 2012.
14. SCHLUETER, N.; HARA, A. SHELLIS, R. P.; GANSS, C. Methods for the measurement and characterization of erosion in enamel and dentine. **Caries Res**, Basel, v. 45 (Sp 1), p. 13-23, May, 2011.
15. SHELLIS, R. P.; GANSS, C.; REN, Y.; ZERO, D. T.; LUSSI, A. Methodology and models in erosion research: discussion and conclusions. **Caries Res**, Basel, v. 45, (Sp 1), p. 69-77, May, 2011.

16. SILVERSTONE, L. M.; SAXTON, C. A.; DOGON, I. L.; FEJERSKOV, O. Variation in the pattern of acid etching of human dental enamel examined by scanning electron microscopy. **Caries Res**, Basel, v. 9, n. 5, p. 373-387, 1975.
17. VALINOTI, A. C.; PIERRO, V. S. S.; MOREIRA, E. MAIA, L. C. In vitro alterations in dental enamel exposed to acidic medicines. **Int J Paediatr Dent**, London, v. 21, n. 2, p. 141-150, Mar. 2011.
18. WEST, N. X.; DAVIES, M.; AMAECHI, B. T. In vitro and in situ erosion models for evaluating tooth substance loss. **Caries Res**, Basel, v. 45, (Sp 1), p. 43–52, May, 2011.
19. WIEGAND, A.; ATTIN, T. Design of erosion/abrasion studies: Insights and rational concepts. **Caries Res**, Basel, v. 45, (Sp 1), p. 53-59, May, 2011.
20. YOUNG, A.; TENUTA, L. M. A. Initial erosion models. **Caries Res**, Basel, v. 45, (Sp 1), p. 33-42, May. 2011.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A caracterização físico-química dos medicamentos líquidos pediátricos considerados de referência para utilização em âmbito nacional, revelou que a maioria apresentou baixos valores de pH e presença de elevado teor de açúcares fermentáveis.

Estes achados permitem considerar a possibilidade de ocorrência de desmineralização dental, que pode se manifestar na forma de lesões erosivas e/ou cáries sobre a superfície dentária, uma vez que estas substâncias funcionam como um importante veículo de fornecimento de ácidos e açúcares para a cavidade oral. Na realidade, presume-se que os indivíduos que fazem uso destas soluções podem apresentar como resultado um efeito deletério cumulativo, devido à interação entre os fenômenos da cárie e erosão dentária.

Medicamentos de uso crônico, como os antipsicóticos, foram aqueles de maior potencial erosivo, visto que elevada ATT e valores extremamente reduzidos de pH foram a eles atribuídos. Por outro lado, os anticonvulsivantes e os antitussígenos foram considerados potenciais fatores de risco para o desenvolvimento de lesões de cárie dentária, uma vez que apresentaram grande quantidade de SST e açúcares totais em sua composição.

As informações veiculadas nas bulas medicamentosas mostraram que a sacarose foi acrescida em mais da metade das formulações, o ácido cítrico fez parte da composição de grande parte dos produtos analisados e o ciclamato de sódio e a sacarina sódica foram os edulcorantes comumente empregados, quer seja de forma isolada ou em associação. Suscita-se a necessidade de inclusão de dados referentes à concentração de açúcar, bem como à descrição dos possíveis efeitos causados aos tecidos dentais, sobretudo devido ao fato que a saúde bucal é essencial para saúde geral, crescimento e desenvolvimento de uma criança.

Os medicamentos Claritin, Amplictil, Celestone e Xarope Vick Mel reduziram semelhantemente a microdureza superficial do esmalte dental permanente, sendo esta redução dependente do tempo de exposição dos espécimes às substâncias. As alterações morfológicas diagnosticadas por Microscopia Eletrônica de Varredura na estrutura adamantina exibiram diferentes graus de agressividade e foram influenciadas pelo tipo de medicamento, bem como pelo tempo de exposição aos mesmos.

REFERÊNCIAS

Referências

1. ADDY, M. Tooth brushing, tooth wear and dentine hypersensitivity – are they associated? **Int Dent J**, London, v. 55 (Sp 1), p. 261-267, 2005.
2. AMAECHI, B. T.; HIGHAM, S. M.; EDGAR, W. M. Factors influencing the development of dental erosion in vitro: enamel type, temperature and exposure time. **J Oral Rehabil**, Oxford, v. 26, n. 8, p. 624–630, Aug. 1999.
3. AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS. ASTM E384-11 **Standard test method for knoop and vickers hardness of materials**. ASTM, Philadelphia, 2012, 43p.
4. ARENDS, J.; TEN BOSCH, J. J. Demineralization and remineralization evaluation techniques. **J Dent Res**, Washington, v. 71, p. 924-928, Apr. 1992.
5. ASSAD, A. M. E.; NETTO, J. D. M.; LOSSO, E. M.; TORRES, M. F.; BRANCHER, J. A. Determinação do pH, capacidade de tamponamento, carboidratos totais e sacarose em sucos de fruta industrializados “zero açúcar” e *light*. **RSBO**, Joinville, v. 7, n. 3, p. 281-286, jul./set. 2010.
6. ATTIN, T. Methods for assessment of dental erosion. **Monogr Oral Sci**, Basel, v. 20, p. 152–172, 2006.
7. ATTIN, T.; BUCHALLA, W.; GOLLNER, M.; HELLWIG, E. Use of variable remineralisation periods to improve the abrasion resistance to previously eroded enamel. **Caries Res**, Basel, v. 34, n. 1, p. 48-52, Jan./Feb. 2000.
8. BABU, K. L.; RAI, K.; HEDGE, A. M. Pediatric liquid medicaments - do they erode the teeth surface? An in vitro study: part I. **J Clin Pediatr Dent**, Birmingham, v. 32, n. 3, p. 189-194, Spring, 2008a.
9. BABU, K. G.; RAI, K.; HEGDE, A. M. pH of medicated syrups- Does it really matter? An in vitro study: part II. **J Clin Pediatr Dent**, Birmingham, v. 33, n. 2, p. 137-142, Winter, 2008b.
10. BARBOUR, M. E.; LUSSI, A.; SHELLIS, R. P. Screening and prediction of erosive potential. **Caries Res**, Basel, v. 45 (Sp 1), p. 24-32, Mar. 2011.

11. BARBOUR, M. E.; REES, J. S. The laboratory assessment of enamel erosion: a review. **J Dent**, Guildford, v. 32, n. 8, p. 591-602, Nov. 2004.
12. BRADLEY, M. B.; KINIRONS, M. J. Choice of sugar-free medicines by a sample of dentists, doctors and pharmacists in Northern Ireland: the views of parents and health professionals. **Community Dent Health**, London, v. 15, n. 2, p. 105-108, June, 1998.
13. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Fundação Oswaldo Cruz. **Farmacopéia brasileira**. 5. ed. Brasília: ANVISA, 2010, 853p.
14. BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista de medicamentos de referência. Disponível em:
< http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/c090d580474591ac999fdd3fbc4c6735/lista+06-07-2012+LISTA+DE+MED+REFER%C3%80NCIA11_a.pdf?MOD=AJPERES >
Acesso em: 06 Jul 2012.
15. CARVALHO, D. C.; TREVISOL, F. S.; MENEGALI, B. T.; TREVISOL, D. J. Uso de medicamentos em crianças de zero a seis anos matriculadas em creches de Tubarão, Santa Catarina. **Rev Paul Pediatr**, São Paulo, v. 26, n. 3, p. 238-244, Sept. 2008.
16. CAVALCANTI, A. L.; FERNANDES, L. V.; BARBOSA, A. S.; VIEIRA, F. F. pH, titratable acidity and total soluble solid content of pediatric antitussive medicines. **Acta Stomatol Croatica**, Croácia, v. 42, n. 2, p. 164-170, Apr./June, 2008.
17. CAVALCANTI, A. L.; SOUSA, R. I. M.; CLEMENTINO, M. A.; VIEIRA, F. F.; CAVALCANTI, C. L.; XAVIER, A. F. C. In vitro analysis of the cariogenic and erosive potential of paediatric antitussive liquid oral medications. **Tanz J Health Research**, Dar es Salaam, v. 14, n. 2, p. 1-8, Apr. 2012.
18. CAVALCANTI, A. L.; XAVIER, A. F. C.; SOUTO, R. Q.; OLIVEIRA, M. C.; SANTOS, J. A.; VIEIRA, F. F. Avaliação *in vitro* do potencial erosivo de bebidas isotônicas. **Rev Bras Med Esporte**, São Paulo, v. 16, n. 6, nov./dez. 2010.
19. CHADWICK, D. J.; CARDEW, G. Dental enamel. London, UK: Chichester-Wiley, 1997.
20. CORSO, S.; PADILHA, D. M. P.; CORSO, A. C.; HUGO, F. N. Avaliação do potencial erosivo de sucos de frutas artificiais em pó, refrigerantes, isotônicos e chás enlatados disponíveis comercialmente no Brasil. **RFO UPF**, Passo Fundo, v. 11, n. 1, p. 45-50, 2006.

21. COSTA, C. C.; ALMEIDA, I. C. S.; COSTA FILHO, L. C. Erosive effect of an antihistamine-containing syrup on primary enamel and its reduction by fluoride dentifrice. **Int J Paediatr Dent**, Oxford, v. 16, n. 3, p. 174-180, May. 2006.
22. COSTA, C. C.; ALMEIDA, I. C.; COSTA-FILHO, L. C.; OSHIMA, H. M. Morphology evaluation of primary enamel exposed to antihistamine and fluoride dentifrice--an in vitro study. **Gen Dent**, Chicago, v. 54, n. 1, p. 21-27, Jan./Feb. 2006.
23. COSTA, C. C.; ALMEIDA, I. C. S.; SANTOS, M. S.; FETT, R. Análise do pH endógeno, da acidez e da concentração de sacarose de medicamentos pediátricos. **Rev Odonto Cienc**, Porto Alegre, v. 19, n. 44, p. 164-169, abr./jun. 2004.
24. COX, E. R.; HALLORAN, D. R.; HOMAN, S. M.; WELLIVER, S.; MAGER, D. E. Trends in the prevalence of chronic medication use in children: 2002-2005. **Pediatrics**, Evanston, v. 122, n. 5, p. e1053-e1061, Nov. 2008.
25. CRAIG, R. J.; POWER, J. M. **Materiais dentários restauradores**. 11. ed. São Paulo: Santos, 2004. 704p.
26. DAVIS, W. B.; WINTER, P. J. The effect of abrasion on enamel and dentine after exposure to dietary acids. **Br Dent J**, Ribeirão Preto, v. 148, n11/12, p. 253-256, June, 1980.
27. DURWARD, C.; THOU, T. Dental caries and sugar-containing liquid medicines for children in New Zeland. **N Z Dent J**, Dunedin, v. 93, n. 414, p. 124-129, Dec. 1997.
28. EISENMANN, D. R. Estrutura do esmalte. In: TEM CATE, A. R. **Histologia bucal: Desenvolvimento, estrutura e função**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. Cap. 11, p. 205-221.
29. FEATHERSTONE, J. D. B. Consensus conference on intra-oral models: evaluation techniques. **J Dent Res**, Washington, v. 71 (Sp 1), p. 955-956, Apr. 1992.
30. FEATHERSTONE, J. D. B. Prevention and reversal of dental caries: Role of low level fluoride. **Community Dent Oral Epidemiol**, Copenhagen, v. 27, n. 1, p. 31-40, Feb. 1999.
31. FIELD, J.; WATERHOUSE, P.; GERMAN, M. Quantifying and qualifying surface changes on dental hard tissues in vitro. **J Dent**, Guildford, v. 38, n. 3, p. 182-190, Mar. 2010.

32. HANAN, S. A.; MARREIRO, R. O. Avaliação do pH de refrigerantes, sucos e bebidas lácteas fabricados na cidade de Manaus, Amazonas, Brasil. **Pesq Bras Odontoped Clin Integr**, João Pessoa, v. 9, n. 3, p. 347-353, set./dez. 2009.
33. HANNIG, M.; BALZ, M. Influence of in vivo formed salivary pellicle on enamel erosion. **Caries Res**, Basel, v. 33, n. 5, p. 372-379, Sept./Oct. 1999.
34. HARA, A. T.; LUSI, A.; ZERO, D. T. Biological factors. **Monogr Oral Sci**, Basel, v. 20, p. 88-99, 2006.
35. HEADLEY, J.; NORTHSTONE, K. Medication administered to children from 0 to 7,5 years in the avon longitudinal study of parents and children (ALSPAC). **Eur J Clin Pharmacol**, Berlin, v. 63, n. 2, p. 189-195, Feb. 2007.
36. HELLWIG, E.; LUSI, A. Oral hygiene products and acidic medicines. **Monogr Oral Sci**, Basel, v. 20, p. 112-118, 2006.
37. HEMINGWAY, C. A.; WHITE, A. J.; SHELLIS, R. P.; ADDY, M.; PARKER, D. M.; BARBOUR, M. E. Enamel erosion in dietary acids: inhibition by food proteins in vitro. **Caries Res**, Basel, v. 44, n. 6, p. 525-530, Oct. 2010.
38. HONÓRIO, H. M.; RIOS, D.; PEREIRA JÚNIOR, E. S.; OLIVEIRA, D. R. B.; FIOR, F. A.; BUZALAF, M. A. R. Effect of acidic challenge preceded by food consumption on enamel erosion. **Eur J Dent**, Ankara, v. 4, n. 4, p. 412-417, Oct. 2010.
39. HUYSMANS, M. C. D. N. J. M.; CHEW, H. P.; ELLWOOD, R. P. Clinical studies of dental erosion and erosive wear. **Caries Res**, Basel, v. 45 (Sp 1), p. 4560-4568, May. 2011.
40. INSTITUTO ADOLFO LUTZ. **Métodos físico-químicos para análise de alimentos**. Açúcares e produtos correlatos. São Paulo: Digital, 2008b. Cap 7. p. 321-343.
41. INSTITUTO ADOLFO LUTZ. **Métodos físico-químicos para análise de alimentos**. Procedimentos e determinações gerais. São Paulo: Digital, 2008a. Cap 4. p. 83-160.
42. JAEGGI, T.; LUSI, A. Toothbrush abrasion of erosively altered enamel after intraoral exposure to saliva: an in situ study. **Caries Res**, Basel, v. 33, n. 6, p. 455-461, Nov./Dec. 1999.

43. JOHANSSON, A. K.; SORVARI, R.; BIRKHED, D.; MEURMAN, J. H. Dental erosion in deciduous teeth - An in vivo and in vitro study. **J Dent**, Guildford, v. 29, n. 5, p. 333-340, July, 2001.
44. KENNY, D. J.; SOMAYA, P. Sugar load of oral liquid medications on chronically ill children. **J Can Dent Assoc**, Ottawa, v. 55, n. 1, p. 43-46, Jan. 1989
45. LIÑAN-DURAN, C.; MENESES-LÓPEZ, A.; DELGADO-COTRINA, L. Evaluación in vitro del efecto erosivo de tres bebidas carbonatadas sobre la superficie del esmalte dental. **Rev Estomatol Herediana**, Lima, v. 17, n. 2, p. 58-62, jul./dic. 2007.
46. LINNETT, V.; SEOW, W. K. Dental erosion in children: a literature review. **Pediatr Dent**, Chicago, v. 23, n. 1, p. 37-43, Jan./Feb. 2001.
47. LODI, C. S.; SASSAKI, K. T.; FRAIZ, F. C.; DELBEM, A. C. B.; MARTINHON, C. R. Evaluation of some properties of fermented milk beverages that affect the demineralization of dental enamel. **Braz Oral Res**, São Paulo, v. 24, n. 1, p. 95-101, Jan./Mar. 2010.
48. LOW, I. M.; FULTON, J.; TEZUKA, N.; DAVIES, J. A comparative study of the microstructure-property relationship in human adult and baby teeth. **Ceram Eng Sci Proc**, v. 26, n. 6, p. 145-152, 2005.
49. LUSSI, A. Erosive tooth wear - a multifactorial condition of growing concern and increasing knowledge. **Monogr Oral Sci**, Basel, v. 20, p. 1-8, 2006.
50. LUSSI, A.; JAEGGI, T. Chemical factors. **Monogr Oral Sci**, Basel, v. 20, p. 77-87, 2006.
51. LUSSI, A.; JAEGGI, T.; ZERO, D. The role of diet in the aetiology of dental erosion. **Caries Res**, Basel, v. 38 (Sp 1), p. 34-44, 2004.
52. LUSSI, A.; SCHLUETER, N.; RAKHMATULLINA, E.; GANSS, C. Dental erosion – an overview with emphasis on chemical and histopathological aspects. **Caries Res**, Basel, v. 45 (Sp 1), p. 2-12, May, 2011.
53. MAGUIRE, A.; BAQIR, W.; NUNN, J. H. Are sugars-free medicines more erosive than sugars-containing medicines? An *in vitro* study of paediatric medicines with

- prolonged oral clearance used regularly and long-term by children. **Int J Paediatr Dent**, Oxford, v. 17, n. 4, p. 231-238, July, 2007.
54. MAGUIRE, A.; RUGGGUNN, A. J. Changes in the prescribing of liquid oral medicines (LOMs) in the northern regions of England between 1987 and 1992 with especial regard to sugar content and long-term use in children. **Community Dent Health**, London, v. 14, n. 1, p. 31-35, Mar. 1997.
55. MARCONI, M. A.; LAKATOS, E. M. **Metodologia científica**. 5. ed. São Paulo: Atlas, 2007. 312p.
56. MARQUEZAN, M.; MARQUEZAN, M.; POZZOBON, R. T.; OLIVEIRA, M. D. M. Avaliação do potencial cariogênico de medicamentos pediátricos. **Saúde (Santa Maria)**, Santa Maria, v. 32, n. 1, p. 4-9, 2006.
57. MARQUEZAN, M.; MARQUEZAN, M.; POZZOBON, R. T.; OLIVEIRA, M. D. M. Medicamentos utilizados por pacientes odontopediátricos e seu potencial cariogênico. **RPG Rev Pos-Grad**, São Paulo, v.13, n. 4, p. 334-339, out./dez. 2007.
58. MCNALLY, L. M.; BARBOUR, M. E.; O'SULLIVAN, D. J.; JAGGER, D. C. An in vitro investigation of the effect of some analgesics on human enamel. **J Oral Rehabil**, Oxford, v. 33, n. 7, p. 529-532. July, 2006.
59. MÉNDEZ ESTEBAN, M. E.; ANTEQUERA RODRÍGUEZ-RABADÁN, J.; PUEBLA GARCÍA, V.; PARDO DE TORRES, J.; GALLEGO LAGO, V.; HERREROS DE TEJADA, A. Formulaciones orales acuosas: una administración más segura para pediatría. **Rev O.F.I.L.**, Honduras, v. 16, n. 4, p. 15-28, Oct. 2006.
60. MEREDITH, N.; SCHERRIFF, M.; SETCHELL, D. J.; SWANSON, S. A. Measurement of the microhardness and Young's modulus of human enamel and dentine using an indentation technique. **Arch Oral Biol**, Oxford, v. 41, n. 6, p. 539-545, June, 1996.
61. NAGEM FILHO, H.; NAGEM, H. D.; DIAS, A. R.; FIUZA, C. T. Efeito do condicionamento ácido na morfologia do esmalte. **Rev Fac Odontol Bauru**, Bauru, v. 8, n. 1/2, p. 79-85, jan./jun. 2000.
62. NEIVA, A.; SILVA, V. S.; MAIA, L. C.; SOARES, E. L.; TRUGO, L. C. Análise in vitro da concentração de sacarose e pH de antibacterianos de uso pediátrico. **Pesq Bras Odontoped Clin Integr**, João Pessoa, v. 1, n. 1, p. 9-16, jan./abr. 2001.

63. NETO, F. C. R.; TURSSI, C. P.; SERRA, M. C. Erosion-like lesions progression in human and bovine enamel. **Int J Dent**, Recife, v. 9, n. 1, p. 16-20, jan./mar. 2010.
64. NEVES, B. G.; FARAH, A.; LUCAS, E.; SOUSA, V. P.; MAIA, L. C. Are paediatric medicines risk factors for dental caries and dental erosion? **Community Dent Health**, London, v. 27, n. 1, p. 46-51, Mar. 2010.
65. NEVES, B. G.; PIERRO, V. S. S.; MAIA, L. C. Pediatricians' perceptions of the use of sweetened medications related to oral health. **J Clin Pediatr Dent**, Birmingham, v. 32, n. 2, p. 133-137, Winter, 2007.
66. NUNN, J. H.; NG, S. K.; SHARKEY, I.; COULTHARD, M. The dental implications of chronic use of acidic medicines in medically compromised children. **Pharm World Sci**, Dordrecht, v. 23, n. 3, p. 118-119, June, 2001.
67. NUNN, T.; WILLIAMS, J. Formulation of medicines for children. **Br J Clin Pharmacol**, London, v. 59, n. 6, p. 674-676, June, 2005.
68. OLIVEIRA, E. A.; BERTOLDI, A. D.; DOMINGUES, M. R.; SANTOS, I. S.; BARROS, A. J. D. Uso de medicamentos do nascimento aos dois anos: Coorte de nascimentos de Pelotas, RS, 2004. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, v. 44, n. 4, p. 591-600, 2010.
69. PASSOS, I. A.; FREITAS, C. H. S. M.; SAMPAIO, F. C. Fluoride concentration and pH of pediatric medicines regularly and long-term used by children. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, Valencia, v.16, n. 3, p. 459-462, Jan. 2011.
70. PASSOS, I. A.; SAMPAIO, F. C.; MARTÍNEZ, C. R.; FREITAS, C. H. M. Sucrose concentration and pH in liquid oral pediatric medicines of long-term use for children. **Rev Panam Salud Pública**, Washington, v. 27, n. 2, p. 132-137, Feb. 2010.
71. PERES, K. G.; OLIVIRA, C. T.; PERES, M. A.; RYMUNDO, M. S.; FETT, R. Sugar content in liquid oral medicines for children. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, v. 39, n. 3, p. 486-489, June, 2005.
72. PIERRO, V. S. S.; ABDELNUR, J. P.; MAIA, L. C.; TRUGO, L.C. Free sugar concentration and pH of paediatric medicines in Brazil. **Community Dent Health**, London, v. 22, n. 3, p. 180-183, Sept. 2005.

73. PIERRO, V. S. S.; FURTADO, B. R.; VILLARDI, M.; CABRAL, L. M.; SILVA, E. M.; MAIA, L. C. Erosive effect of an antihistamine liquid formulation on bovine teeth: influence of exposure time. **Braz J Oral Sci**, Piracicaba, v. 9, n. 1, p. 20-24, Jan./Mar. 2010.
74. PINTO, S.; BARBOSA, C. M. Medicamentos manipulados em pediatria: Estado actual e perspectivas futuras. **Arq Med**, Porto, v. 22, n. 2/3, p. 75-84, 2008.
75. POMARICO, L.; CZAUSKI, G.; PORTELA, M. B.; SOUZA, I. P. R.; KNEIPP, L. Cariogenic and erosive potential of the medication used by HIV-infected children: pH and sugar concentration. **Community Dent Health**, v. 25, n. 3, p. 170-172, Sept. 2008.
76. REN, Y. F.; AMIN, A.; MALMSTROM, H. Effects of tooth whitening and orange juice on surface properties of dental enamel. **J Dent**, Guildford, v. 37, n. 6, p. 424-431, June, 2009.
77. SANTINHO, A. J. P.; WALDOW, C.; SANTOS, S. B. Estudo sobre a correlação do potencial cariogênico e do pH de xaropes pediátricos. **Rev Bras Farm**, Rio de Janeiro, v. 89, n. 2, p. 88-90, 2008.
78. SCATENA, C. **Efeito erosivo de medicamentos pediátricos de uso prolongado em esmalte de dentes decíduos**. 2011. 61p. Dissertação (Mestrado em Ciências), Programa de Pós-Graduação em Odontopediatria, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.
79. SCARAMUCCI, T.; HARA, A. T.; ZERO, D. T.; FERREIRA, S. S.; AOKI, I. V.; SOBRAL, M. A. Development of an orange juice surrogate for the study of dental erosion. **Braz Dent J**, Ribeirão Preto, v. 22, n. 6, p. 473-478, 2011.
80. SCHEUTZEL, P. Etiology of dental erosion: intrinsic factors. **Eur J Oral Sci**, Copenhagen, v. 104, n. 2, p. 178-190, Apr. 1996.
81. SCHLUETER, N.; HARA, A. SHELLIS, R. P.; GANSS, C. Methods for the measurement and characterization of erosion in enamel and dentine. **Caries Res**, Basel, v. 45 (Sp 1), p. 13-23, May, 2011.
82. SILVERSTONE, L. M.; SAXTON, C. A.; DOGON, I. L.; FEJERSKOV, O. Variation in the pattern of acid etching of human dental enamel examined by scanning electron microscopy. **Caries Res**, Basel, v. 9, n. 5, p. 373-387, 1975.

83. SIMMER, J. P.; HU, A. C-C. Dental enamel formation and its impact on clinical dentistry. **J Dent Educ**, Washington, v. 65, n. 9, p. 896-905, Sept. 2001.
84. SOUSA, R. I. M.; OLIVEIRA, M. C.; CLEMENTINO, M. A.; CAVALCANTI, A. L.; VIEIRA, F. F. Potencial erosivo e cariogênico de anti-histamínicos de uso infantil **RFO**, Passo Fundo, v. 15, n. 3, p. 255-260, set./dez. 2010.
85. SOUZA, M. I. C.; SEGAL, M. T.; MEDEIROS, U. V.; BARBOSA, A. R. S. Potencial cariogênico dos xaropes infantis para doenças respiratórias prolongadas. **JBP, J Bras Odontopediatr Odontol Bebê**, São Paulo, v. 5, n. 25, p. 209-214, maio/jun. 2002.
86. STANDING, J.; TULEU, C. Paediatric formulations - Getting to the heart of the problem. **Int J Pharm**, Amsterdam, v. 300, n. 1-2, p. 56-66, Aug. 2005.
87. STURKENBOOM, M. C.; VERHAMME, K. M.; NICOLOSI, A.; MURRAY, M. L.; NEUBERT, A.; CAUDRI, D.; et al. Drug use in children: cohort study in three european countries. **BMJ**, London, v. 24, p. 1-13, Nov. 2008.
88. SUNITHA, S.; PRASHANT, G. M.; SHANMUKHAPPA; CHANDU, G. N.; SUBBA REDDY, V. V. An analysis of concentration of sucrose endogenous pH, and alteration in the plaque pH on consumption of commonly used liquid pediatric medicines. **J Indian Soc Pedod Prevent Dent**, Chandigarh, v. 27, n. 1, p. 44-48, Jan./Mar. 2009.
89. TEN BOSCH, J. J.; ANGMAR-MÅNSSON, B. A review of quantitative methods for studies of mineral content of intra-oral incipient caries lesions. **J Dent Res**, Washington, v. 70, n. 1, p. 2-14, Jan. 1991.
90. TORRES, C. P.; CHINELATTI, M. A.; GOMES-SILVA, J. M.; RIZÓLI, F. A.; OLIVEIRA, M. A. H. M.; PALMA-DIBB, R. G.; BORSATTO, M. C. Surface and subsurface erosion of primary enamel by acid beverages over time. **Braz Dent J**, Ribeirão Preto, v. 21, n. 4, p. 337-345, 2010.
91. THYLSTRUP, A.; FEJERSKOV, O. **Cariologia clínica**. 3. ed. São Paulo: Santos, 2001. 421p.
92. VALINOTI, A. C.; PIERRO, V. S. S.; MOREIRA, E. MAIA, L. C. In vitro alterations in dental enamel exposed to acidic medicines. **Int J Paediatr Dent**, London, v. 21, n. 2, p. 141-150, Mar. 2011.
93. VIEIRA, C. L.; VALENÇA, A. M. G.; MEDEIROS, M. I. D.; MEDEIROS, L. A. M.; LIMA, S. J. G. Análise em microscopia eletrônica de varredura da superfície do

- esmalte dentário submetido à ação de sucos de frutas cítricas. *Rev Odonto Ciênc*, Porto Alegre, v. 21, n. 52, p. 139-145, abr./jun. 2006.
94. WEST, N. X.; DAVIES, M.; AMAECHI, B. T. In vitro and in situ erosion models for evaluating tooth substance loss. *Caries Res*, Basel, v. 45, (Sup 1), p. 43-52, May. 2011.
95. WIEGAND, A.; ATTIN, T. Design of erosion/abrasion studies – insights and rational concepts. *Caries Res*, Basel, v. 45, (Sp 1), p. 4553-59, May. 2011.
96. WONGKHANTEE, S.; PATANAPIRADEJ, V.; MANEENUT, C.; TANTBIROJN D. Effect of acidic food and drinks on surface hardness of enamel, dentine, and tooth-coloured filling materials. *J Dent*, Guilford, v. 34, n. 3, p. 214-220, Mar. 2005.
97. XAVIER, A. F. C.; CAVALCANTI, A. L.; MONTENEGRO, R. V.; MELO, J. B. C. A. Avaliação in vitro da microdureza do esmalte dentário após exposição a bebidas isotônicas. *Pesq Bras Odontoped Clin Integr*, João Pessoa, v. 10, n.2, p. 145-150, maio/ago. 2010.
98. XAVIER, A. F. C.; PAIVA, M. P. N.; BRITO, R. T.; SANTOS, T. K. G.; MELO, J. B. C. A.; CAVALCANTI, A. L. Efeito dos sucos de frutas industrializados na microdureza do esmalte dental permanente. *Rev Bras Ciênc Saúde*, João Pessoa, v. 15, n. 2, p. 137-142, abr./jun. 2011.
99. YIP, K. H. K.; SMALES, R. J.; KAIDONIS, J. A. The diagnosis and control of extrinsic acid erosion of tooth substance. *Gen Dent*, Chicago, v. 51, n. 4, p. 350-353, July/Aug. 2003.
100. YOUNG, A.; AMAECHI, B.; DUGMORE, C.; HOLBROOK, P.; NUNN, J.; SCHIFFNER, U.; LUSSI, A.; GANSS, C. Current erosion indices — flawed or valid? Summary. *Clin Oral Investig*, Berlin, v. 12, p. S59–S63. 2008.
101. YOUNG, A.; TENUTA, L. M. A. Initial erosion models. *Caries Res*, Basel, v. 45, (Sp 1), p. 33-42, May, 2011.
102. ZERO, D. T. Etiology of dental erosion: extrinsic factors. *Eur J Oral Sci*, Copenhagen, v. 104, n. 2, p. 162-177, Apr. 1996.

APÊNDICES E ANEXOS

APÊNDICE A – Formulário para coleta de dados

Informações da bula

1) Nome do medicamento

2) Classe terapêutica

- Analgésicos Anti-inflamatórios Costicosteróides Anti-histamínicos
 Antitussígenos Broncodilatadores Antibacterianos Antiparasitários
 Antieméticos Anticonvulsivantes Antipsicóticos

3) Forma farmacêutica

- Solução oral Suspensão oral Xarope Elixir Pó

4) Presença de açúcar

- Sim Não

5) Tipo de ácido presente

- Cítrico Benzóico Sórbito Acético
 Clorídrico Tartárico Estereático Ascórbico
 Lático NI

6) Tipo de edulcorante

- Sacarina sódica Sorbitol Ciclamato de sódio Frutose
 Aspartame Acessulfame Xilitol NI

Análise físico-química

Medicamento	pH	ATT	SST	Açúcares totais
Aferição 1				
Aferição 2				
Aferição 3				

Avaliação da microdureza *Knoop* (50 gf, 15 s)

Grupo: _____

Corpo de prova: _____

Indentação	Microdureza Baseline	Microdureza 5 minutos	Microdureza 15 minutos
1			
2			
3			
4			
5			
Média			

APÊNDICE B – Termo de esclarecimento para doação de dentes humanos



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
MESTRADO EM ODONTOLOGIA

TERMO DE ESCLARECIMENTO PARA DOAÇÃO DE DENTES HUMANOS

TÍTULO DA PESQUISA: **ALTERAÇÕES NA MICRODUREZA E NA MORFOLOGIA DA ESTRUTURA ADAMANTINA EM FUNÇÃO DO TEMPO DE EXPOSIÇÃO A DIFERENTES MEDICAMENTOS**

PESQUISADORA: Alidianne Fábila Cabral Xavier.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Alessandro Leite Cavalcanti.

1. INTRODUÇÃO

As informações a seguir descreverão esta pesquisa e o papel que você terá como doador de dentes humanos extraídos por indicação terapêutica. O pesquisador responsável responderá a quaisquer dúvidas que você possa ter sobre este termo e sobre o estudo. Por favor, leia-o cuidadosamente.

2. PROPÓSITO DA PESQUISA

Avaliar *in vitro* o grau de desmineralização causado ao esmalte dentário humano, por meio da análise da microdureza *Knoop* e morfologia da superfície.

3. RETROSPECTIVA

Medicamentos líquidos são extensivamente utilizados por crianças para tratamento dos mais variados tipos de agravos à saúde, no entanto embora sejam de fundamental importância para o restabelecimento do paciente, estudos científicos mostram que estes apresentam efeito danoso sobre os dentes, devido ao seu baixo pH e a presença de açúcar em sua composição.

4. DESCRIÇÃO DO ESTUDO

- Autonomia: Sua participação neste estudo é voluntária e você poderá recusar-se a doar os dentes humanos, a qualquer momento sem constrangimento.
- Beneficência: Propiciar aos cirurgiões-dentistas um maior esclarecimento quanto ao potencial de desmineralização dos medicamentos líquidos de uso infantil comercializados no município de Campina Grande - PB.
- Não maleficência: Não existe a possibilidade de situação desagradável no estudo para o consultado, uma vez que se trata de uma pesquisa *in vitro*.

5. CONFIABILIDADE DO REGISTRO

Todas as informações obtidas em relação a este estudo permanecerão em sigilo, assegurando proteção de sua identidade. Como condição para participação na pesquisa você doará ao pesquisador os dentes humanos que foram extraídos por indicação clínica. Ressalta-se que os resultados desta pesquisa poderão ser apresentados em congressos ou publicações científicas, porém sua identidade não será divulgada nestas apresentações nem serão utilizadas quaisquer informações que permitam a sua identificação.

6. CONTATO

Se houver qualquer dúvida sobre o estudo você receberá maiores esclarecimentos com a pesquisadora Alidianne Fábila Cabral Xavier, através do telefone (83) 8883-3780.

APÊNDICE C – Termo de consentimento para doação de dentes para o paciente**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
MESTRADO EM ODONTOLOGIA****TERMO DE CONSENTIMENTO PARA DOAÇÃO DE DENTES**

Eu, _____, natural de _____,
RG nº _____, residente no município de _____, aceito
doar o(s) dente(s) permanentes, a mim ou a meu filho pertencente(s) à mestrande Alidianne Fábria Cabral Xavier aluna do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba, ciente de que o(s) mesmo(s) será(ão) utilizado(s) para fins de pesquisa laboratorial, a qual foi previamente aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UEPB, sendo preservada a minha identidade quando da divulgação dos resultados.

Campina Grande, _____ de _____ de 2011.

Assinatura do paciente

APÊNDICE D – Termo de doação de dentes para o cirurgião-dentista**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
MESTRADO EM ODONTOLOGIA****TERMO DE DOAÇÃO DE DENTES HUMANOS**

Eu, _____, RG nº _____, Cirurgião-Dentista, inscrito no CRO-PB sob o nº _____, com consultório situado na rua _____, nº _____, bairro _____, na cidade de Campina Grande - PB, por meio deste instrumento, doo _____ dente(s) permanente(s) à pesquisadora Alidianne Fábila Cabral Xavier, aluna do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba.

Declaro que esses dentes foram extraídos por indicação terapêutica, cujos históricos fazem parte dos prontuários dos pacientes de quem se originam, arquivados sob minha responsabilidade. Estou ciente de que os mesmos serão utilizados para a realização de pesquisa laboratorial previamente aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba.

Campina Grande, _____ de _____ de 2011.

Assinatura do cirurgião-dentista doador

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS**

**COMPROVANTE DE APROVAÇÃO
CAAE 0020.0.133.000-11
Pesquisadora Responsável: Alidianne Fábila Cabral Xavier**

Andamento do Projeto CAAE- 0020.0.133.000-11				
Título do Projeto de Pesquisa				
Avaliação da Microdureza do Esmalte Dentário Decíduo e Permanente Após Exposição a Diferentes Medicamentos Líquidos de Uso Infantil				
Situação	Data Inicial no CEP	Data Final no CEP	Data Inicial na CONEP	Data Final na CONEP
Aprovado no CEP	28/02/2011 14:16:39	04/03/2011 13:18:20		
Descrição	Data	Documento	Nº do Doc	Origem
1 - Envio da Folha de Rosto pela Internet	21/02/2011 16:15:52	Folha de Rosto	FR – 404589	Pesquisador
2 - Recebimento de Protocolo pelo CEP (Check-List)	28/02/2011 14:16:39	Folha de Rosto	0020.0.133.000-11	CEP
3 - Protocolo Aprovado no CEP	04/03/2011 13:18:20	Folha de Rosto	0020.0.133.000-11	CEP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Profª Dra. Doralúcia Pedrosa de Araújo
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa