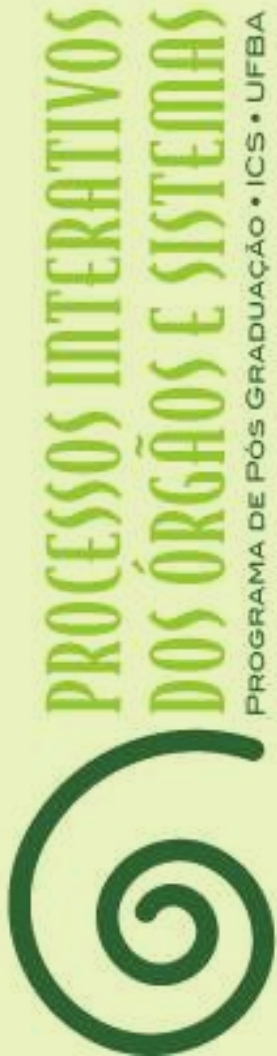


UFBA

Universidade Federal da Bahia
Instituto de Ciências da Saúde

LUCIENE SOUZA COUTINHO

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL CARIOGÊNICO E
EROSIVO DE MEDICAMENTOS E SUPLEMENTOS
VITAMÍNICOS E MINERAIS LÍQUIDOS PEDIÁTRICOS**



Salvador
2022

LUCIENE SOUZA COUTINHO

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL CARIOGÊNICO E EROSIVO DE
MEDICAMENTOS E SUPLEMENTOS VITAMÍNICOS E MINERAIS
LÍQUIDOS PEDIÁTRICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Elisângela de Jesus Campos.

Salvador
2022

Ficha catalográfica: Keite Birne de Lira CRB-5/1953

Coutinho, Luciene Souza

Avaliação do potencial cariogênico e erosivo de medicamentos e suplementos vitamínicos e minerais líquidos pediátricos./ [Manuscrito].

Luciene Souza Coutinho. Salvador, 2022.

76f. : il.

Orientadora: Profa. Dra. Elisângela de Jesus Campos.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Salvador, 2022.

1. Cárie dentária. 2. Erosão dentária. 3. Preparações farmacêuticas.
I. Campos, Elisângela de Jesus. II. Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciência da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas. III. Título

CDD – 617.6 21. ed.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
Instituto de Ciências da Saúde



PROCESSOS INTERATIVOS
DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO - ICIS - UFBA



TERMO DE APROVAÇÃO DA DEFESA PÚBLICA DE DISSERTAÇÃO

LUCIENE SOUZA COUTINHO

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL CARIOGÊNICO E EROSIVO DE MEDICAMENTOS E
SUPLEMENTOS VITAMÍNICOS E MINERAIS LÍQUIDOS PEDIÁTRICOS**

Salvador, Bahia, 25 de março de 2022.

COMISSÃO EXAMINADORA:

DocuSigned by:

Elisângela de Jesus Campos

053021699809143

PROFA. DRA. ELISÂNGELA DE JESUS CAMPOS (Examinadora Interna)

DocuSigned by:

Marcelo Filadelfo Silva

077528210760405

PROF. DR. MARCELO FILADELFO SILVA (Examinador Interno)

DocuSigned by:

Daniela Nascimento Silva

000140702303476

PROFA. DRA. DANIELA NASCIMENTO SILVA (Examinadora Externa)

A meus pais, Maria Lúcia e Antônio Jorge, por serem meu exemplo diário de força, coragem e determinação.

A minha amada avó, Matildes, e a meus sobrinhos, Joaquim, Luiza e Maria Flor, por me inspirarem a ser uma pessoa melhor todos os dias de minha vida.

A vocês, meu imensurável amor e minha gratidão!

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus e a Nossa Senhora, pelo dom da vida e por abençoarem e guiarem toda a minha trajetória.

A meus pais, Antônio Jorge e Maria Lúcia, que estiveram a meu lado nos melhores e mais difíceis momentos e por abdicarem muitas vezes de seus sonhos em prol de minha formação profissional.

A minhas irmãs, Luciana e Luciane, excelentes profissionais que muito me inspiram e que sempre me incentivaram.

A minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Elisângela de Jesus Campos, por estar sempre presente, apoiando, incentivando e confiando em todos os seus alunos, pela idealização e orientação dedicada a este trabalho, pela paciência e compreensão. E ainda por todos os ensinamentos que possibilitaram meu amadurecimento científico, intelectual e pessoal. Sem a senhora, esse sonho não seria realizado!

Ao Prof. Dr. Roberto Paulo Correia de Araújo, por disponibilizar o acesso às instalações e equipamentos do Laboratório de Bioquímica oral para a realização dos experimentos, bem como a toda a estrutura da pós-graduação.

À Universidade Federal da Bahia e ao Instituto de Ciências em Saúde pela infraestrutura disponibilizada para a realização da pesquisa no Laboratório de Bioquímica Oral.

Ao Laboratório de Bioquímica Oral e a todos os professores pelo acolhimento, pelos ensinamentos e pela disponibilização da estrutura e dos equipamentos para a realização deste trabalho.

Às colegas do grupo de pesquisa do Laboratório de Bioquímica Oral/ICS-UFBA, em especial a Rafaela, Natália Nunes, Natália Odilon, Ísis e Ana Caroline, pela troca de experiências e por se disponibilizarem a ajudar no que fosse necessário. Obrigada por me ensinarem tanto. Tenho muito carinho por vocês.

Aos funcionários do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas ICS-UFBA, em especial ao Sr. Carlos, pela atenção e apoio prestados durante o curso.

Aos professores do curso de Mestrado Acadêmico em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, pelas aulas e pelos conhecimentos transmitidos ao longo do curso.

A meus colegas de turma da pós-graduação pela convivência e companheirismo, mesmo de modo remoto.

Aos demais familiares, por aquecerem meu coração no dia a dia e me dedicarem tanto amor.

Aos amigos, por compreenderem minha ausência nesse período, pelo companheirismo, pela escuta atenta, pelos conselhos e por tornarem a minha vida mais leve.

A meus colegas de trabalho, pelo apoio e pelas palavras de incentivo nos momentos de exaustão.

A Rafael Bovi Ambrosano, pela realização da análise estatística deste trabalho e pela disponibilidade em esclarecer todas as dúvidas.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram com este trabalho.

“Quando uma criatura humana desperta para um grande sonho e sobre ele lança toda a força de sua alma, todo o universo conspira a seu favor.”

Goethe

Coutinho LS. Avaliação do potencial cariogênico e erosivo de medicamentos e suplementos vitamínicos e minerais líquidos pediátricos [dissertação]. Salvador, BA; Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia; 2022.

RESUMO

Introdução: Doenças respiratórias crônicas, como alergias ou doenças agudas recorrentes, muitas vezes afetam as crianças e exigem o uso de medicamentos. Formulações farmacêuticas com baixo pH e alta acidez total titulável, usadas com frequência e por longos períodos, têm potencial para produzir lesões erosivas nos dentes. A alta concentração de sacarose nesses medicamentos bem como o uso noturno e a falta de higiene após sua administração são alguns fatores que podem contribuir para o potencial cariogênico dessas formulações. **Objetivo:** Avaliar, *in vitro*, o potencial cariogênico e erosivo de medicamentos e suplementos vitamínicos e minerais líquidos de uso pediátrico. **Material e métodos:** Para a realização deste estudo, foram selecionados medicamentos de diferentes classes terapêuticas (n=41) e suplementos vitamínicos e minerais (n=12) líquidos prescritos para crianças e analisados quanto às suas propriedades físico-químicas, pH, acidez total titulável (ATT) e concentração de sólidos solúveis totais (SST/°Brix). As bulas e os rótulos foram analisados para a identificação da composição quanto ao conteúdo em açúcares e acidulantes, além dos efeitos colaterais relacionados ao fluxo salivar. **Resultados:** Os medicamentos variaram quanto aos valores de pH, sendo a menor média observada na classe dos anti-histamínicos, e a maior na classe dos corticosteroides. Quanto à ATT em pH 5,5, os suplementos vitamínicos e minerais e os medicamentos apresentaram variação significativa entre as médias encontradas ($p < 0,05$), sendo maior na classe dos anti-histamínicos e menor nos broncodilatadores ($p < 0,05$). Os resultados da ATT em pH 7,0 demonstraram que a maior média encontrada foi na classe dos anti-histamínicos e a menor na classe dos medicamentos que contêm a associação de antitussígenos e anti-histamínicos. A quantidade de SST variou significativamente ($p < 0,05$) em todas as classes de medicamentos e nos suplementos vitamínicos e minerais. **Conclusão:** A maioria dos medicamentos e dos suplementos vitamínicos e minerais líquidos pediátricos apresentaram baixos valores de pH, alta ATT e presença de sacarose que constituem fatores de risco para o desenvolvimento de cárie e erosão dentária.

Palavras-chave: Cárie dentária. Erosão dentária. Preparações farmacêuticas.

Coutinho LS. *Avaliação do potencial cariogênico e erosivo de medicamentos e suplementos vitamínicos e minerais líquidos pediátricos* [dissertação]. Salvador, BA: Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia; 2022.

ABSTRACT

Introduction: Respiratory chronic illnesses such allergies or recurrent acute illnesses often affect children and require the use of medicines. Pharmaceutical formulations low in pH and high in titratable total acidity used frequently and over long periods, it has the potential to produce erosive lesions in teeth. The high concentration of sucrose, as well as the night use and the lack of hygiene after its administration are some factors that can contribute to the cariogenic potential of these formulations. **Objective:** To evaluate *in vitro* the cariogenic and erosive potential of medicines and liquid vitamins and mineral supplements for pediatric use. **Material and method:** For this study were selected drugs of different therapeutic classes (n=41) and liquid vitamins and mineral supplements (n=12) prescribed for children and analyzed for their physicochemical properties, pH, total titratable acidity (TTA) and total soluble solids concentration (TSS/°Brix). The package inserts and labels were analyzed to identify the composition regarding the content of sugars and acidulants, in addition to the side effects related to salivary flow. **Results:** The medicines varied in terms of pH values, with the lowest mean observed in the class of antihistamines and the highest in the class of corticosteroids. As for the TTA at pH 5.5, vitamin and mineral supplements and medicines showed significant variation between the means found ($p<0.05$), which were higher in the class of antihistamines and lower in the bronchodilators ($p<0.05$). The TTA results at pH 7.0 showed that, among the pharmaceutical formulations analyzed, the highest mean found was in the class of antihistamines and the lowest in the class of drugs that contain the association of antitussives and antihistamines. The amount of TSS varied significantly ($p<0.05$) in all classes of medicines and in vitamin and mineral supplements. **Conclusion:** Most medicines and pediatric liquid vitamin and mineral supplements showed low pH values, high TTA and the presence of sucrose that constitute risk factors for the development of dental caries and erosion.

Keywords: Dental caries. Tooth erosion. Pharmaceutical preparations.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Média (desvio padrão) do pH, acidez total titulável (ATT) em pH 5,5 e pH 7,0 e sólidos solúveis totais (SST) dos medicamentos e suplementos vitamínicos e minerais.	29
Tabela 2	Distribuição dos medicamentos e suplementos vitamínicos e minerais líquidos pediátricos de acordo com a composição, a marca comercial e o fabricante.	33

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Determinação do pH das formulações farmacêuticas com utilização de aparelho de pHmetro microprocessado.	24
Figura 2	Determinação da acidez total titulável das formulações farmacêuticas com utilização de pHmetro microprocessado e agitador magnético.	25
Figura 3	Refratômetro em uso para determinação dos sólidos solúveis totais das formulações farmacêuticas.	26

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Média e desvio padrão do pH em função dos medicamentos por classe terapêutica, e dos suplementos vitamínicos e minerais.	31
Gráfico 2	Média e desvio padrão da acidez total titulável (ATT) em pH 5,5 em função dos medicamentos, por classe terapêutica, e dos suplementos vitamínicos e minerais.	31
Gráfico 3	Média e desvio padrão da acidez total titulável (ATT) em pH 7,0 em função dos medicamentos, por classe terapêutica, e dos suplementos vitamínicos e minerais.	32
Gráfico 4	Média e desvio padrão da concentração de sólidos solúveis totais (SST) °Brix em função dos medicamentos, por classe terapêutica, e dos suplementos vitamínicos e minerais.	32

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATT	Acidez total titulável
°Brix	Grau Brix
°C	Grau Celsius
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
mL	Mililitro
NaOH	Hidróxido de sódio
pH	Potencial hidrogeniônico
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
SST	Sólidos solúveis totais

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	16
2.1 OBJETIVO GERAL	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3 REVISÃO DA LITERATURA	17
3.1 FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS DE USO PEDIÁTRICO	17
3.2 CÁRIE DENTÁRIA	18
3.3 EROÇÃO DENTÁRIA	19
3.4 REGULAMENTAÇÃO BRASILEIRA SOBRE OS RÓTULOS E AS BULAS DE FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS	21
4 MATERIAL E MÉTODOS	23
4.1 SELEÇÃO DA AMOSTRA	23
4.2 DETERMINAÇÃO DO pH	23
4.3 DETERMINAÇÃO DA ACIDEZ TOTAL TITULÁVEL	24
4.4 DETERMINAÇÃO DOS SÓLIDOS SOLÚVEIS TOTAIS	25
4.5 ANÁLISE DAS BULAS E RÓTULOS	26
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	26
5 RESULTADOS	27
6 DISCUSSÃO	35
7 CONCLUSÃO	39
REFERÊNCIAS	40
APÊNDICE A – Carta de aceite Artigo original	45
APÊNDICE B – Capítulo de livro	48

1 INTRODUÇÃO

Crianças portadoras de doenças agudas recorrentes e doenças crônicas respiratórias fazem uso de medicamentos líquidos orais de forma frequente e regular, o que pode representar um possível fator causal para cárie^{1,2} e erosão dentária², em função de seu conteúdo em açúcar e acidulantes. Esses compostos também estão presentes nos suplementos vitamínicos e minerais prescritos para as crianças, as quais constituem um grupo de grande vulnerabilidade para deficiências de macro e micronutrientes, em consequência de seu rápido crescimento e desenvolvimento³.

A cárie dentária é uma doença crônica⁴, multifatorial⁵ e comportamental que envolve fatores biológicos e psicossociais⁶. Sua etiologia está relacionada, principalmente, com a presença de açúcares livres^{5,6}, que são metabolizados em ácidos orgânicos fracos por bactérias cariogênicas do biofilme dentário. Esses ácidos fazem com que o pH do meio bucal atinja valores abaixo de 5,5, o que é considerado crítico para a dissolução do esmalte, resultando em sua desmineralização e na progressão da cárie^{4,7}.

A erosão dentária, por outro lado, consiste na perda dos tecidos dentários duros, causada pela ação de ácidos de origem intrínseca ou extrínseca⁸⁻¹⁰, ou ainda por causa idiopática¹¹. As mudanças dos hábitos alimentares e o elevado consumo de bebidas e alimentos ácidos têm contribuído para o aumento da incidência da erosão dentária. Além disso, o uso frequente de medicamentos líquidos com baixo pH também parece estar relacionado com a ocorrência desse tipo de desgaste dentário¹¹.

Aos princípios ativos das formulações farmacêuticas são adicionados excipientes para melhorar sua palatabilidade, aceitação e conservação^{12,13}. Corantes, edulcorantes, aromatizantes e acidulantes são exemplos de excipientes¹⁴ que, apesar de serem adicionados em baixas concentrações, podem desencadear reações adversas, muitas vezes associadas equivocadamente ao princípio ativo do medicamento, comprometendo a terapêutica medicamentosa¹³.

A maioria dos medicamentos desenvolvidos para uso pediátrico apresenta, em sua composição, algum tipo de açúcar¹² e conservantes ácidos¹. Os açúcares são adicionados aos medicamentos infantis principalmente para mascarar o sabor desagradável dos princípios ativos¹⁵. Os acidulantes, por outro lado, objetivam garantir sua estabilidade química e conservação¹, além de contribuir para a palatabilidade¹⁶.

Embora a adição de açúcares e acidulantes garanta a palatabilidade das preparações líquidas, eles podem causar alterações nos tecidos dentários duros², como a cárie e a erosão dentária, por conta de seu conteúdo em açúcar, baixo pH^{1,7} e acidez titulável^{8,17}. Assim, é necessário avaliar o potencial cariogênico e erosivo das formulações líquidas para uso infantil, uma vez que a literatura referente a seu efeito cariogênico não é conclusiva, bem como é limitada quanto ao potencial erosivo dessas preparações.

O objetivo deste estudo foi avaliar, *in vitro*, o potencial cariogênico e erosivo de medicamentos e suplementos vitamínicos e minerais líquidos de uso pediátrico. A hipótese nula testada foi a de que não há diferença entre as formulações, dentro de cada grupo desses compostos, com relação ao potencial cariogênico e erosivo.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar, *in vitro*, o potencial cariogênico e erosivo de medicamentos de diferentes classes terapêuticas e suplementos vitamínicos e minerais líquidos pediátricos a partir de suas propriedades físico-químicas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar, *in vitro*, o pH, a acidez total titulável (ATT) e a concentração de sólidos solúveis totais (SST) de medicamentos e suplementos vitamínicos e minerais líquidos pediátricos.
- Analisar os rótulos e as bulas dos medicamentos e suplementos vitamínicos e minerais líquidos infantis quanto à presença de açúcar e componentes ácidos.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS DE USO PEDIÁTRICO

O uso frequente de formulações farmacêuticas pode representar um fator de risco para o desenvolvimento de cárie¹⁵ e erosão dentária¹⁸, especialmente em crianças portadoras de doenças crônicas e doenças agudas recorrentes que fazem uso rotineiro de medicamentos⁷, em função da presença de açúcar e acidulantes em sua composição^{7,8}. Esses compostos também podem ser encontrados nos suplementos vitamínicos e minerais que representam um grupo de formulações farmacêuticas prescritas com o objetivo de suplementar a alimentação com nutrientes, substâncias bioativas, enzimas ou probióticos, isolados ou combinados¹⁹.

A administração medicamentosa em crianças pode ser difícil e a via de administração é geralmente dependente da idade⁴ tornando necessário que a forma farmacêutica propicie a possibilidade de dosagem segundo peso/altura através de dosador, palatabilidade aceitável e facilidade de deglutição²⁰. Por isso, as formulações farmacêuticas líquidas de uso oral são amplamente utilizadas na infância para facilitar a administração e a adesão ao tratamento medicamentoso^{9,15}.

As formulações farmacêuticas são constituídas pelos insumos farmacêuticos ou princípios ativos, que consistem em substâncias químicas com propriedades farmacológicas²¹, e por excipientes ou adjuvantes que têm a função de garantir estabilidade, eficácia, melhorar as características organolépticas e, assim, a aceitação dos medicamentos pelos pacientes^{13,14}. Esses adjuvantes apresentam diversas funções nas formulações, como solubilizar, espessar, diluir, emulsificar, estabilizar, colorir e flavorizar, entre outras²². Na maioria dos medicamentos desenvolvidos para uso pediátrico pode-se encontrar adicionados à sua composição algum tipo de açúcar¹² e conservantes ácidos¹.

Os açúcares e edulcorantes, também chamados de adoçantes, são excipientes muito utilizados na indústria farmacêutica¹³ uma vez que, ao serem adicionados às formulações, mascaram seu gosto desagradável, melhorando sua palatabilidade⁷ além de fornecer viscosidade e textura⁶, propriedades importantes para promover a adesão de pacientes pediátricos⁷ ao tratamento medicamentoso. Os principais edulcorantes utilizados em preparações farmacêuticas são o aspartame, o sorbitol, a sacarina e o ciclamato de sódio¹⁴, e o principal açúcar é a sacarose, considerado o açúcar mais cariogênico¹.

Os acidulantes são substâncias adicionadas às preparações farmacêuticas com a função de aumentar a sua acidez e conferir gosto ácido. Além disso, esses excipientes também desempenham outras funções como reguladores de pH e agentes conservantes²³. A utilização frequente de formulações com conteúdo ácido e baixos valores de pH pode estar relacionada com o aumento da incidência da erosão dentária^{11,17}.

3.2 CÁRIE DENTÁRIA

A cárie dentária é uma doença comportamental⁶ e multifatorial^{5,24} na qual os açúcares livres representam um fator causal específico^{5,6}. Existem outros fatores envolvidos em seu desenvolvimento que apenas modificam a velocidade das propriedades cariogênicas da sacarose⁶.

A superfície dentária é constantemente exposta a produtos provenientes da dieta, do metabolismo microbiano e dos produtos terapêuticos e de higiene bucal. Os fatores dietéticos influenciam o perfil do risco de cárie em função do tipo, da concentração e adesividade do carboidrato, bem como de sua frequência de ingestão²⁵.

Ao fermentarem, os carboidratos da dieta e as bactérias do biofilme produzem ácidos que podem causar a desmineralização do esmalte. A exposição frequente ao açúcar conduz à produção contínua de ácidos e à consequente desmineralização da estrutura dentária⁶. Quando a perda mineral é maior que a reposição feita naturalmente pela saliva, surgem as lesões de cárie, que se iniciam como manchas brancas, podendo progredir até cavidades ocasionadas pela fratura do esmalte²⁶. O desequilíbrio no processo de desmineralização *versus* remineralização ocorre quando o pH atinge níveis críticos para o esmalte²⁷.

Na literatura, está documentada a relação entre medicamentos que contêm açúcar e o desenvolvimento da cárie dentária^{9,28}. Essa associação tem sido observada especialmente em crianças com doenças crônicas, que necessitam fazer uso de medicamentos por longos períodos de tempo. Uma dieta rica em carboidratos juntamente com uma alta frequência e um uso prolongado de alimentos e bebidas açucarados fornecem as condições ideais para o início do desenvolvimento da cárie⁴, pois promovem uma rápida queda do pH bucal, que é mantido em níveis baixos, contribuindo para a desmineralização ou inibição do processo de remineralização dos dentes⁷.

Para determinar o potencial cariogênico de um medicamento, fatores como seu conteúdo em açúcar, a frequência, a dose e o padrão de uso devem ser analisados. Além disso,

é importante considerar as características individuais, como a taxa do fluxo salivar e capacidade tampão da saliva²⁹, assim como a composição do biofilme e a exposição ao flúor, podendo sua magnitude variar de um indivíduo para outro e também de um sítio para outro na cavidade bucal²⁷.

As formulações farmacêuticas que apresentam alta viscosidade e cujos efeitos colaterais influenciam na capacidade tampão e no fluxo da saliva⁷, reduzindo o *clearance* salivar, podem acelerar o processo de desmineralização, tornando as crianças mais suscetíveis à cárie dentária frente ao uso dessas medicações²⁴.

3.3 EROÇÃO DENTÁRIA

As lesões dentárias não cariosas ocasionam o desgaste dentário sem estar relacionadas ao fator cárie. Apresentam etiologia multifatorial e podem ser classificadas de acordo com sua origem em atrição, abfração, abrasão e erosão³⁰. A atrição é a perda de tecido dentário causada pelo apertamento dos dentes³¹. A abfração, por sua vez, é resultante de um estresse oclusal, que, por sua força de repetição, provoca a degradação em esmalte e dentina, na região cervical³⁰. A abrasão se desenvolve em decorrência do emprego de força mecânica excessiva durante a escovação^{30,31}. Já a erosão é definida como uma perda de substância dentária por um processo químico que não envolve a participação de bactérias⁹, cuja etiologia é uma fonte de ácido de origem intrínseca, extrínseca^{9,10,30} ou de fatores idiopáticos^{11,30}. Os ácidos presentes na dieta representam o principal fator etiológico extrínseco relacionado com a erosão, sendo derivados de frutas, bebidas e alimentos ácidos, além dos fármacos³⁰. Os ácidos apresentam propriedades que contribuem para o potencial erosivo das formulações farmacêuticas, sendo a quantidade de ácido disponível, a concentração do íon H⁺ e a força relativa do ácido ou a facilidade com que ele irá liberar íons H⁺ as principais delas⁹.

As lesões erosivas são complexas e possuem dois estágios de desenvolvimento. A fase erosiva inicial corresponde à dissolução do esmalte e resulta na perda de resistência mecânica e da integridade estrutural. O segundo estágio é o desgaste dentário erosivo, caracterizado pela desmineralização prolongada da superfície do dente, levando à perda irreversível do esmalte dentário³². A erosão dentária resulta em uma superfície dentária lisa e brilhante, com a perda de esmalte e (ou) da dentina, o que, a depender de seu nível, pode desencadear sensibilidade, dor e danos estéticos³³.

Os dentes decíduos apresentam diferenças morfológicas em relação aos permanentes, por serem menores e seu esmalte mais fino. Por esse motivo, o processo erosivo atinge a

dentina mais precocemente, podendo causar uma lesão avançada após a exposição frequente a ácidos, em comparação com os dentes permanentes. A sobreposição da erosão com a atrição e (ou) abrasão é provavelmente mais pronunciada nos dentes decíduos do que nos permanentes¹⁰.

Enquanto, no processo de cárie, o biofilme dentário deve apresentar um pH inferior a 5,5, para a erosão dentária, não existe um “pH crítico” correspondente a um valor de pH no qual a solução erosiva seja exatamente saturada em relação ao esmalte. Isso depende tanto da solubilidade do tecido mineralizado quanto dos constituintes minerais presentes na solução. Os agentes causadores da erosão geralmente apresentam pH menor que 4,5³⁴, ocasionando a dissolução contínua de camada por camada dos cristais de esmalte, culminando em uma perda permanente de volume, podendo expor a dentina nos estágios mais avançados^{8,34}. Por isso, qualquer estímulo que induza a redução do pH bucal de forma frequente e que entre em contato com a superfície dentária oferece risco de desmineralização por desorganização dos cristais de hidroxiapatita $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$, causando a perda de tecidos dentários²⁴.

Algumas formulações farmacêuticas são ácidas, apresentando baixo pH e alta acidez titulável, e podem atuar como agentes etiológicos extrínsecos para o desenvolvimento de lesões erosivas nos dentes, principalmente se utilizadas com frequência e (ou) por um longo período de tempo^{9,10}. Dessa forma, a acidez de algumas formulações infantis contribui para agravar seu efeito erosivo, como ocorre com os xaropes infantis com baixo pH, que são capazes de desenvolver erosão em esmalte bovino²⁸.

O uso frequente de medicamentos com pH ácido, que entram em contato direto com os dentes, foi identificado como um fator etiológico da erosão dentária não só em adultos, mas também em crianças e adolescentes³⁵. Alguns medicamentos, como tranquilizantes, anti-histamínicos e antieméticos, podem contribuir para aumentar o risco de erosão, pois reduzem a taxa de fluxo salivar e (ou) a capacidade tampão da saliva¹⁰, uma vez que a quantidade e a qualidade de saliva, em particular sua capacidade tampão, interferem na ocorrência de erosão dentária³⁶.

3.4 REGULAMENTAÇÃO BRASILEIRA SOBRE OS RÓTULOS E AS BULAS DE FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS

No Brasil, as diretrizes legais referentes às informações e aos formatos adequados de rotulagem aplicados aos medicamentos visam à padronização dos elementos que são fundamentais à segurança e à eficácia do produto³⁷. As normas brasileiras para rotulagem de medicamentos são regulamentadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), estando vigente a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 71, de 22 de dezembro de 2009, que visa a aprimorar a forma e o conteúdo dos rótulos dos medicamentos registrados e comercializados no país, de modo a garantir o acesso à informação segura e adequada para o seu uso racional³⁸. Já as normas para os suplementos alimentares são regulamentadas pela RDC nº 243, de 26 de julho de 2018, que dispõe sobre os requisitos sanitários dos suplementos alimentares, incluindo os suplementos vitamínicos e minerais, sua composição, qualidade, segurança e rotulagem, além de limites de uso e de rotulagem complementar desses produtos³⁹.

Por definição, a bula é o documento que contém informações técnico-científicas e orientadoras sobre os medicamentos para o seu uso racional, e o rótulo diz respeito à identificação impressa sobre a embalagem da preparação farmacêutica. A embalagem, por sua vez, é definida como o invólucro, o recipiente ou qualquer forma de acondicionamento, destinada a cobrir, empacotar, envasar, proteger ou manter os medicamentos. Classifica-se em primária, aquela que mantém contato direto com a preparação farmacêutica, e em secundária, a que está em contato com a embalagem primária ou envoltório intermediário e se encontra externa ao produto³⁸.

Os rótulos dos medicamentos devem conter algumas informações, como: nome comercial do medicamento; denominação genérica de cada princípio ativo; concentração de cada princípio ativo, por unidade de medida ou unidade farmacotécnica; via de administração; quantidade total de peso líquido, volume e unidades farmacotécnicas; quantidade total de acessórios dosadores que acompanham as apresentações, quando aplicável; forma farmacêutica; restrição de uso por faixa etária, indicando-se a idade mínima em meses ou anos; composição qualitativa e quantitativa de cada princípio ativo; e os cuidados de conservação³⁸.

Os suplementos vitamínicos e (ou) minerais são classificados como alimentos e, por isso, devem atender à regulamentação presente na legislação de rotulagem de alimentos, além daquelas estabelecidas no próprio regulamento técnico sobre suplementos⁴⁰. Nos rótulos dos

suplementos devem constar a designação adequada, os meios de armazenamento e conservação apropriados, recomendações sobre o uso ou, caso seja preciso, do preparo do produto, bem como a quantidade de cada princípio ativo da formulação⁴¹. Os dados apresentados nos rótulos dos suplementos são necessários para informar o consumidor, além de apresentar as orientações para sua utilização⁴⁰.

Assim, os rótulos e as bulas devem conter a denominação genérica de cada princípio ativo, além de sua composição qualitativa e quantitativa³⁸. Em relação ao conteúdo de excipientes, apesar de eles serem listados na rotulagem, os fabricantes não são obrigados, por lei, a informar as concentrações de cada adjuvante, mesmo sendo essas informações consideradas importantes para o uso consciente das formulações farmacêuticas, especialmente em crianças⁴².

4 MATERIAL E MÉTODOS

Este é um estudo experimental *in vitro*, desenvolvido por meio da análise das propriedades físico-químicas, pH, ATT e concentração de SST de medicamentos (n=41) de diferentes classes terapêuticas e suplementos vitamínicos e minerais (n=12) líquidos pediátricos.

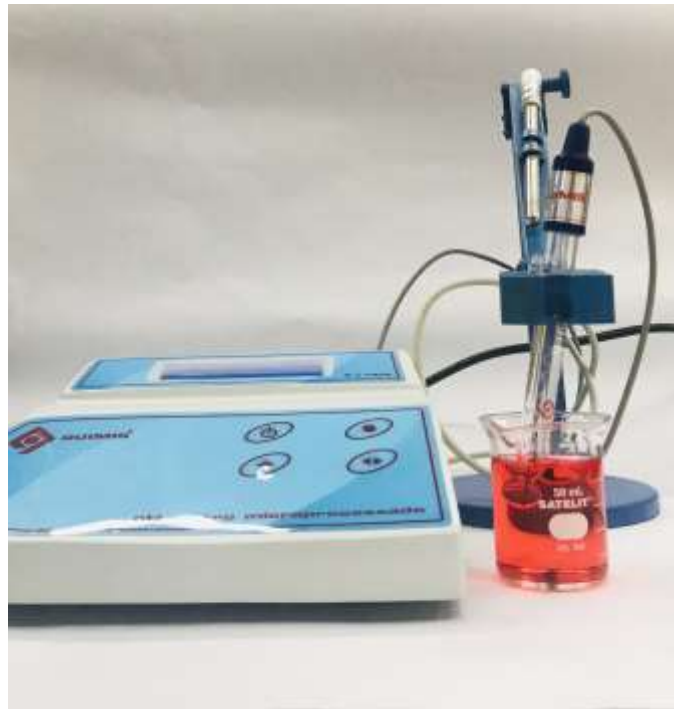
4.1 SELEÇÃO DA AMOSTRA

A seleção da amostra ocorreu através de consulta informal junto a farmacêuticos responsáveis pelas principais redes de farmácias localizadas na cidade de Salvador (Bahia, Brasil), no período de abril a julho de 2021, para um levantamento dos medicamentos e suplementos vitamínicos e minerais líquidos infantis mais prescritos e comercializados. Foram incluídas as formulações que tivessem três lotes diferentes disponíveis para que as análises fossem realizadas em triplicata. Foram selecionados 41 medicamentos e 12 suplementos vitamínicos e minerais sob a forma líquida, de uso pediátrico, e adquiridas três unidades de cada formulação selecionada, de diferentes lotes, possibilitando que as análises fossem executadas em triplicata, totalizando 159 medições.

4.2 DETERMINAÇÃO DO pH

A determinação do pH dos medicamentos e suplementos vitamínicos e minerais líquidos foi realizada à temperatura ambiente de 25°C, utilizando-se pHmetro microprocessado (Quimis®/Q400MT, Diadema, São Paulo, Brasil) e agitador magnético EV2.017 (EVLAB-®, Curitiba, Paraná, Brasil). Inicialmente o pHmetro foi calibrado com soluções tampão de pH 4,0 e 7,0 e, em seguida, foi realizada a aferição do pH em 50 mL de cada medicamento e suplemento vitamínico e mineral, em triplicata (Figura 1).

Figura 1 – Determinação do pH das formulações farmacêuticas com utilização de aparelho de pHmetro microprocessado.



Fonte: acervo do Laboratório de Bioquímica Oral do ICS-UFBA.

4.3 DETERMINAÇÃO DA ACIDEZ TOTAL TITULÁVEL

A ATT foi determinada utilizando-se hidróxido de sódio (NaOH), pHmetro microprocessado (Q400MT, Quimis[®], São Paulo, Diadema, Brasil) e agitador magnético EV2.017 (EVLAB[®], Curitiba, Paraná, Brasil). Foi realizada a adição de NaOH a 0,1 N ao volume de 50 mL de cada medicamento e suplemento vitamínico e mineral, empregando-se uma bureta, sob agitação constante, e registrados os volumes da solução de NaOH necessários para atingir os níveis de pH 5,5 e pH 7,0, de acordo com metodologia adaptada de Neves (2006)⁴³, o que correspondeu ao valor da ATT para cada pH. A ATT em pH 5,5 não foi realizada para as preparações farmacêuticas com $\text{pH} \geq 5,5$, assim como a ATT em pH 7,0 não foi feita nas formulações que apresentaram $\text{pH} \geq 7,0$. O volume total da solução NaOH 0,1N necessário para atingir o pH 5,5 e o pH 7,0 foi registrado e correspondeu ao valor da ATT em cada nível de pH (Figura 2).

Figura 2 – Determinação da acidez total titulável das formulações farmacêuticas com utilização de pHmetro microprocessado e agitador magnético.



Fonte: acervo do Laboratório de Bioquímica Oral do ICS-UFBA.

4.4 DETERMINAÇÃO DOS SÓLIDOS SOLÚVEIS TOTAIS

A determinação dos SST foi realizada por refratometria, utilizando-se um refratômetro modelo HI 96801 (Hanna®, Woonsocket, RhodeIsland, EUA), calibrado com água destilada a 25°C (Figura 3). As leituras das amostras foram realizadas na escala °Brix, em triplicata, de acordo com metodologia adaptada de Xavier, Cavalcanti, Oliveira, Vieira⁴⁴. A quantificação de SST, por refratometria, na escala °Brix permite inferir o conteúdo em açúcares de soluções⁴⁴, uma vez que essa escala numérica mede a quantidade de sólidos solúveis presentes na solução.

Figura 3 – Refratômetro em uso para determinação dos sólidos solúveis totais das formulações farmacêuticas.



Fonte: acervo do Laboratório de Bioquímica Oral do ICS-UFBA.

4.5 ANÁLISE DAS BULAS E RÓTULOS

A análise das bulas e dos rótulos das embalagens foi realizada para a identificação da composição dos medicamentos e suplementos vitamínicos e minerais líquidos pediátricos quanto à presença de açúcares, edulcorantes, acidulantes e reguladores de acidez, bem como dos efeitos colaterais relacionados ao fluxo salivar.

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente, foram realizadas análises descritivas e exploratórias de todos os dados. A seguir, as variáveis que atenderam às pressuposições de uma análise de variância (ANOVA) foram analisadas pelos testes ANOVA “one way” e de Tukey. As variáveis que não atenderam às pressuposições da ANOVA foram analisadas por modelos lineares generalizados. Todas as análises foram realizadas no programa R (*Foundation for Statistical Computing*, Vienna, Austria), com nível de significância de 5%.

5 RESULTADOS

Os medicamentos variaram quanto aos valores de pH, sendo a menor média observada na classe dos anti-histamínicos obtida na Loratadina (pH 2,86), e a maior na classe dos corticosteroides, encontrada no Fosfato Sódico de Prednisolona (pH 7,11). No grupo dos suplementos vitamínicos e minerais, também houve diferença significativa ($p < 0,05$), e foram encontrados valores de pH abaixo de 5,5 em todos os suplementos analisados, sendo o menor valor observado no suplemento Tônico Lavitan (pH 1,81) (Tabela 1 e Gráfico 1).

Quanto aos resultados da ATT em pH 5,5, no grupo dos medicamentos observou-se variação significativa nas médias, sendo encontrada maior média na Loratadina (185,27 mL), na classe dos anti-histamínicos, e menor média no medicamento Brondilat[®] (0,10 mL), na classe dos broncodilatadores. Os suplementos analisados também apresentaram variação significativa entre as médias de ATT em pH 5,5 ($p < 0,05$), sendo encontrado o menor valor (3,60 mL) para o suplemento Abcalcium[®], e o maior valor (31,33 mL) para o Tônico Lavitan (Tabela 1 e Gráfico 2).

Os resultados da ATT em pH 7,0 demonstraram que a maior média encontrada foi na classe dos anti-histamínicos, no medicamento Loratadina (233,23 mL), e a menor no Seki[®] (0,50 mL), na classe dos medicamentos que continham a associação de antitussígenos e anti-histamínicos. Entre os suplementos, foi observado que o Tônico Lavitan apresentou a maior média, enquanto as menores foram encontradas nos suplementos Scott e Beritin BC ($p < 0,05$) (Tabela 1 e Gráfico 3).

A análise de SST (°Brix) demonstrou que, em todos os medicamentos e suplementos analisados, sua quantidade variou significativamente ($p < 0,05$), sendo observado SST °Brix de 1,43 no broncodilatador Aerolin[®] e de 64,03 no expectorante Bronquivita[®] ($p < 0,05$) (Tabela 1 e Gráfico 4).

Os componentes identificados nas bulas e nos rótulos dos medicamentos e suplementos estão apresentados na Tabela 2. A análise da rotulagem demonstrou que 52,83% ($n=28$) de todas as formulações investigadas informavam a presença da sacarose em sua composição, de forma isolada (16,98%/ $n=9$) ou associada a outros edulcorantes (35,84%/ $n=19$). Em 42,85% ($n=12$) das formulações que continham sacarose havia a advertência quanto ao uso por pacientes diabéticos. Os principais edulcorantes encontrados nas formulações, de forma isolada ou associada, foram sorbitol, sacarina sódica, ciclamato de sódio, aspartame e acessulfame.

Em relação ao conteúdo ácido, foi verificada a presença de agentes acidulantes nas formulações, de forma isolada ou associada. Os principais acidulantes encontrados foram o ácido cítrico, identificado em 50,94% (n=27) de todas as preparações farmacêuticas, e o ácido benzoico, presente em 11,32% (n=6) das formulações. Foi identificada também a presença de outros ácidos, como o ácido clorídrico, o ácido fosfórico, o ácido tartárico e o ácido láctico.

A xerostomia foi referida como reação adversa em 33,96% (n=18) das bulas e dos rótulos dos medicamentos e suplementos analisados, sendo identificada essa informação nas classes terapêuticas dos anti-histamínicos (n=4), nos medicamentos que continham associação de antitussígeno e anti-histamínico (n=2), broncodilatadores (n=2), corticosteroides (n=2), expectorantes (n=5) e no grupo dos suplementos (n=3). Nenhuma formulação analisada se referiu a hipossalivação como reação adversa.

Tabela 1 – Média (desvio padrão) do pH, acidez total titulável (ATT) em pH 5,5 e pH 7,0 e sólidos solúveis totais (SST) dos medicamentos e suplementos vitamínicos e minerais.

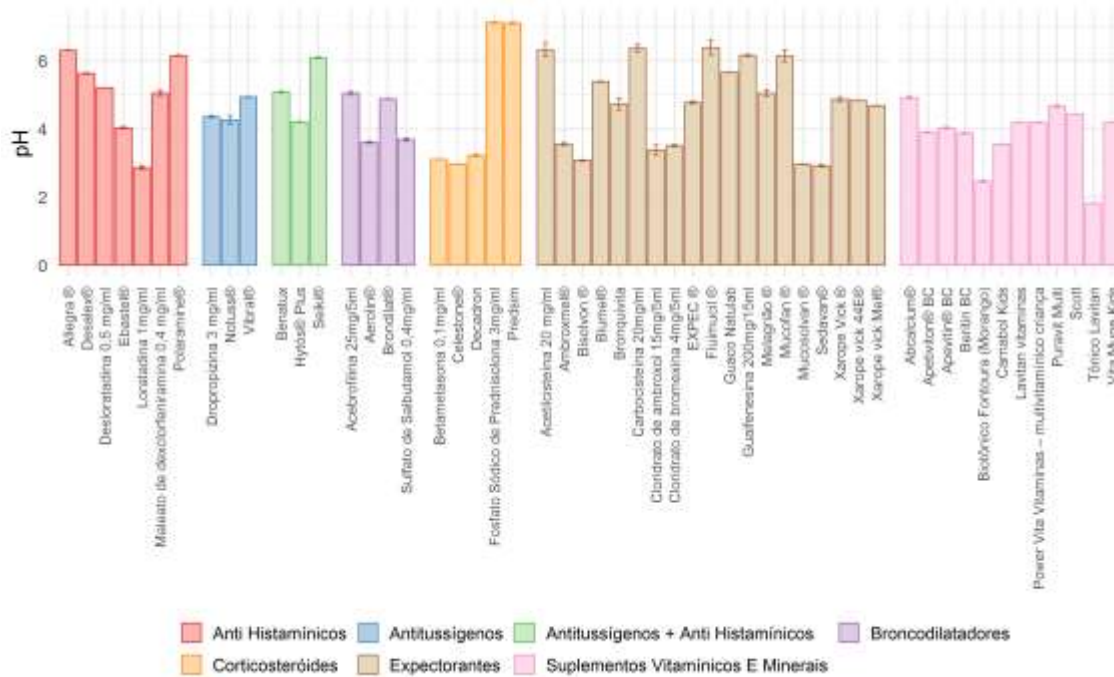
Medicamentos Classe terapêutica	Nome comercial	pH	p-valor	Acidez total titulável (mL de NaOH 0,1 N)				SST °Brix	p-valor
				ATT pH 5,5	p-valor	ATT pH 7,0	p-valor		
Anti-histamínicos	Allegra®	6,29 (0,01) a	<0,0001	**	<0,0001	18,57 (0,15) b	<0,0001	29,77 (0,12) e	<0,0001
	Desalex®	5,62 (0,02) c		**		3,10 (0,10) cb		54,40 (0,66) a	
	Ebastei®	4,02 (0,02) f		11,00 (0,87) b		12,27 (1,12) bc		23,13 (0,06) f	
	Polaramine®	6,15 (0,01) b		**		1,10 (0,10) d		49,77 (0,06) b	
	Desloratadina 0,5 mg/mL	5,20 (0,00) d		1,13 (0,06) c		4,53 (0,06) cd		35,03 (0,06) d	
	Loratadina 1 mg/mL	2,86 (0,05) g		185,27 (7,18) a		233,23 (10,21) a		45,80 (0,17) c	
	Maleato de dexclorfeniramina 0,4 mg/mL	5,04 (0,07) e		0,13 (0,06) c		0,90 (0,00) d		10,40 (0,10) g	
Antitussígenos	Vibral®	4,93 (0,01) a	<0,0001	0,87 (0,12) b	<0,0001	3,47 (0,12) b	<0,0001	55,57 (0,61) a	<0,0001
	Notuss	4,26 (0,14) b		7,23 (1,97) a		12,93 (2,57) a		36,40 (0,17) b	
	Dropropizina 3 mg/mL	4,35 (0,03) b		6,23 (0,15) a		11,70 (0,35) a		36,20 (0,02) b	
Antitussígenos e anti-histamínicos	Benatux	5,08 (0,02) b	<0,0001	9,10 (0,44) a	<0,0001	22,40 (0,56) a	<0,0001	11,20 (0,20) c	<0,0001
	Hytós® Plus	4,20 (0,01) c		6,27 (0,06) b		10,87 (0,15) b		43,03 (0,47) a	
	Seki®	6,08 (0,02) a		**		0,50 (0,10) c		39,53 (0,40) b	
Broncodilatadores	Aerolin®	3,60 (0,03) c	<0,0001	24,47 (0,31) b	<0,0001	34,13 (0,15) b	<0,0001	1,43 (0,06) d	<0,0001
	Brondilat®	4,87 (0,01) b		0,10 (0,00) d		0,80 (0,10) c		41,37 (0,15) a	
	Acebrofilina 25mg/5mL	5,04 (0,05) a		0,17 (0,06) c		0,53 (0,06) d		22,43 (0,12) b	
	Sulfato de Salbutamol 0,48mg/mL	3,68 (0,05) c		52,40 (0,79) a		75,40 (2,10) a		2,50 (0,10) c	
Corticosteroides	Celestone®	2,96 (0,00) d	<0,0001	17,17 (0,15) b	<0,0001	21,90 (0,10) b	<0,0001	49,07 (0,06) b	<0,0001
	Decadron	3,22 (0,04) b		4,00 (0,10) c		4,30 (0,17) c		21,07 (0,06) d	
	Predsim®	7,10 (0,02) a		**		***		37,57 (0,64) c	
	Betametasona 0,1 mg/mL	3,10 (0,00) c		18,50 (0,35) a		24,23 (0,55) a		53,07 (0,06) a	
	Fosfato Sódico de Prednisolona 3 mg/mL	7,11 (0,02) a		**		***		20,83 (0,21) d	
Expectorantes	Ambroxmel®	3,54 (0,04) e	<0,0001	21,4 (0,56) a	<0,0001	29,10 (0,78) a	<0,0001	34,83 (0,06) f	<0,0001
	Bisolvon®	3,07 (0,02) fg		6,73 (0,31) f		7,30 (0,30) de		34,93 (0,12) f	
	Blumel®	5,38 (0,01) b		0,43 (0,06) j		2,57 (0,06) ijk		52,40 (0,26) c	
	Bronquivita®	4,72 (0,17) d		0,70 (0,10) ij		3,10 (0,10) ijk		64,03 (1,14) a	
	Expec®	4,77 (0,03) cd		3,13 (0,21) h		4,83 (0,46) gh		4,67 (0,06) j	
	Fluimucil®	6,38 (0,22) a		**		1,10 (0,52) jk		3,87 (0,06) j	
	Xarope de Guaco Natulab	5,64 (0,01) b		**		0,73 (0,06) k		9,77 (0,21) i	
	Melagrião®	5,04 (0,10) c		1,67 (0,40) i		3,37 (0,40) ghi		59,07 (0,81) b	
	Mucofan®	6,14 (0,17) a		**		5,37 (1,37) efg		53,93 (0,31) c	

	Mucosolvan®	2,95 (0,01) g		6,77 (0,21) f		7,57 (0,21) de		31,63 (0,65) g	
	Sedavan®	2,91 (0,03) g		8,33 (0,06) e		9,07 (0,06) d		26,90 (0,26) h	
	Xarope Vick® Pediátrico	4,86 (0,06) cd		9,57 (0,93) d		21,37 (2,23) c		42,37 (0,59) d	
	Xarope Vick® Mel	4,68 (0,01) d		16,80 (0,30) b		30,30 (0,26) a		54,07 (0,21) c	
	Xarope Vick® 44E	4,82 (0,01) cd		10,90 (0,56) c		24,03 (0,85) b		42,90 (0,17) d	
	Acetilcisteína 20 mg/mL	6,31 (0,20) a		**		0,77 (0,31) k		5,53 (0,06) j	
	Carbocisteína 20 mg/mL	6,35 (0,11) a		**		4,17 (0,67) ghi		6,37 (0,06) j	
	Cloridrato de ambroxol 5mg/5mL	3,37 (0,15) ef		6,20 (0,10) f		7,07 (0,31) def		29,70 (4,07) gh	
	Cloridrato de bromexina 4mg/5ml	3,50 (0,03) e		4,40 (0,36) g		4,93 (0,32) fgh		38,70 (0,30) e	
	Guaifenesina 200 mg/15 mL	6,15 (0,03) a		**		0,57 (0,06) k		43,70 (0,10) d	
Suplementos	Nome comercial	pH	p-valor	Acidez total titulável (mL de NaOH 0,1 N)				SST °Brix	p-valor
				ATT pH 5,5	p-valor	ATT pH 7,0	p-valor		
Suplementos vitamínicos e minerais	Abcalcium® (morango)	4,92 (0,04) a		3,60 (0,52) h		11,13 (0,90) g		15,6 (0,44) f	
	Apevitin® BC	4,02 (0,03) e		11,90 (0,17) e		14,77 (0,06) f		60,33 (0,49) b	
	Apetiviton® BC	3,89 (0,02) f		11,83 (0,12) e		15,37 (0,25) f		51,43 (0,21) c	
	Beritin BC	3,87 (0,02) f		8,73 (0,81) f		10,27 (0,84) g		62,00 (0,70) a	
	Biotônico Fontoura (morango)	2,45 (0,03) h		26,20 (0,17) b		41,50 (0,20) b		27,87 (0,06) d	
	Carnabol Kids	3,55 (0,00) g		19,03 (0,15) d		21,40 (0,26) d		15,23 (0,06) f	
	Lavitan vitaminas	4,17 (0,01) d	<0,0001	25,00 (0,72) bc	<0,0001	36,80 (0,56) c	<0,0001	9,87 (0,21) h	<0,0001
	Vita Mune Kids	4,18 (0,00) d		24,53 (0,15) c		35,80 (0,26) c		10,27 (0,29) h	
	Power Vita Vitaminas - multivitaminico criança	4,18 (0,01) d		24,90 (0,56) c		36,17 (0,15) c		10,03 (0,06) h	
	Puravit Multi	4,66 (0,04) b		7,40 (0,35) g		18,20 (0,36) e		12,70 (0,26) g	
	Scott	4,43 (0,00) c		6,77 (0,32) g		10,20 (0,44) g		7,57 (0,06) i	
Tônico Lavitan	1,81 (0,00) i		31,33 (0,25) a		47,47 (0,40) a		22,00 (0,17) e		

*Letras distintas, na vertical, indicam diferenças estatisticamente significativas ($p \leq 0,05$). ** Para soluções com $\text{pH} \geq 5,5$, não foi realizada ATT em pH 5,5. *** Para soluções com $\text{pH} \geq 7$, não foi realizada ATT em pH 7.

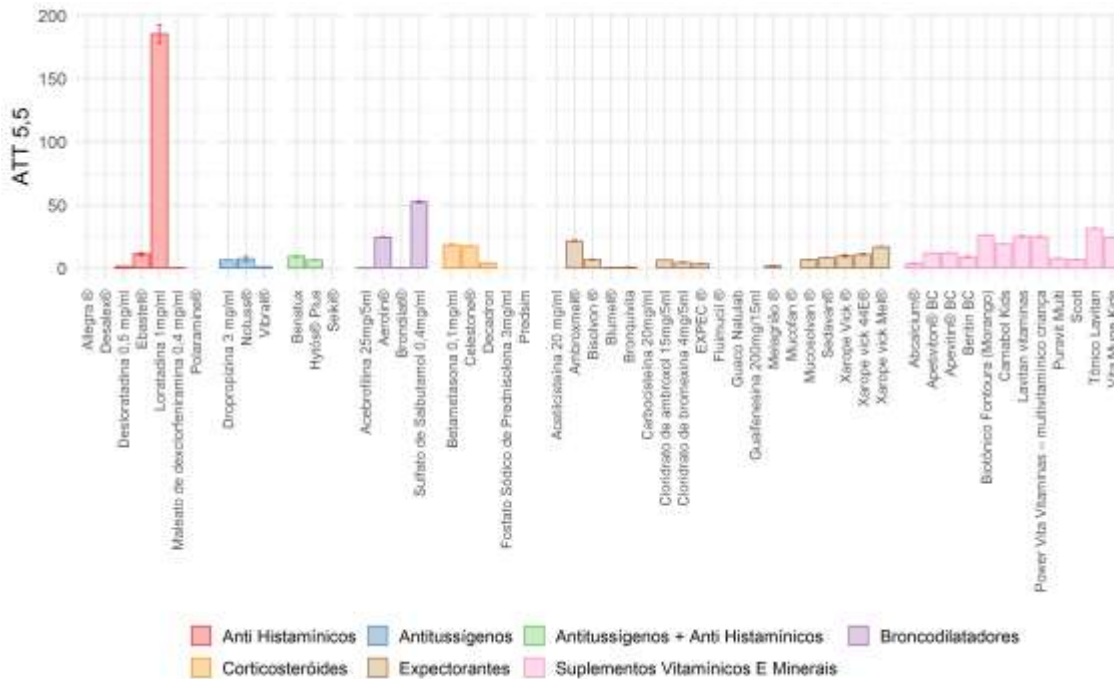
Fonte: autoria própria

Gráfico 1 – Média e desvio padrão do pH em função dos medicamentos, por classe terapêutica, e dos suplementos vitamínicos e minerais.



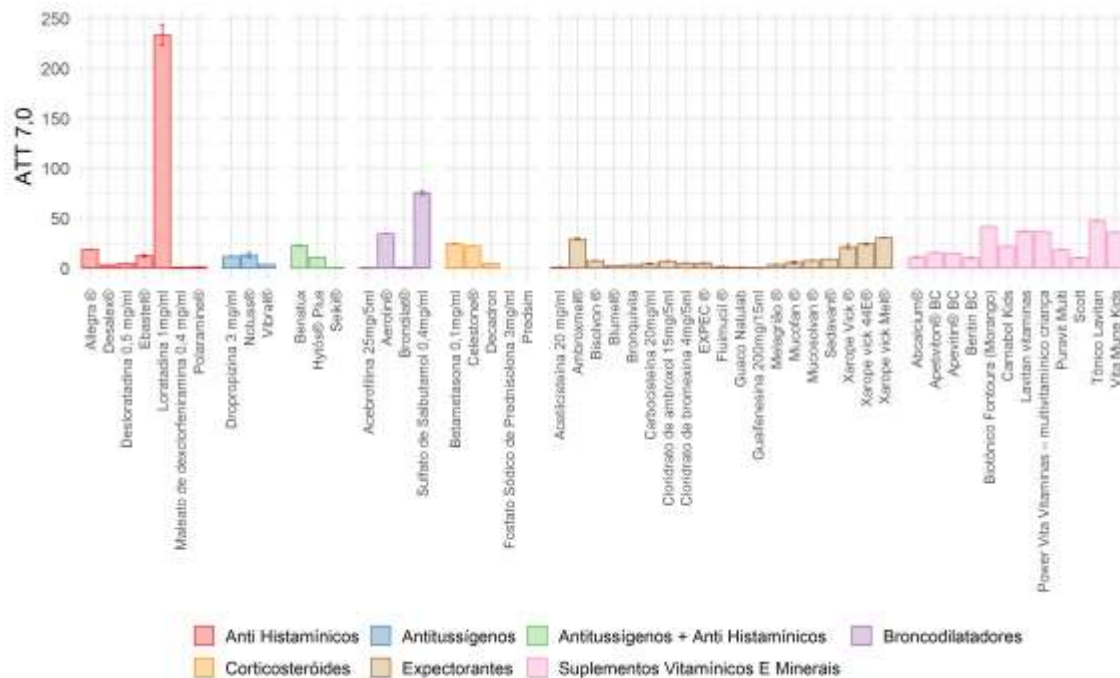
Fonte: autoria própria

Gráfico 2 – Média e desvio padrão da acidez total titulável (ATT) em pH 5,5 em função dos medicamentos, por classe terapêutica, e dos suplementos vitamínicos e minerais.



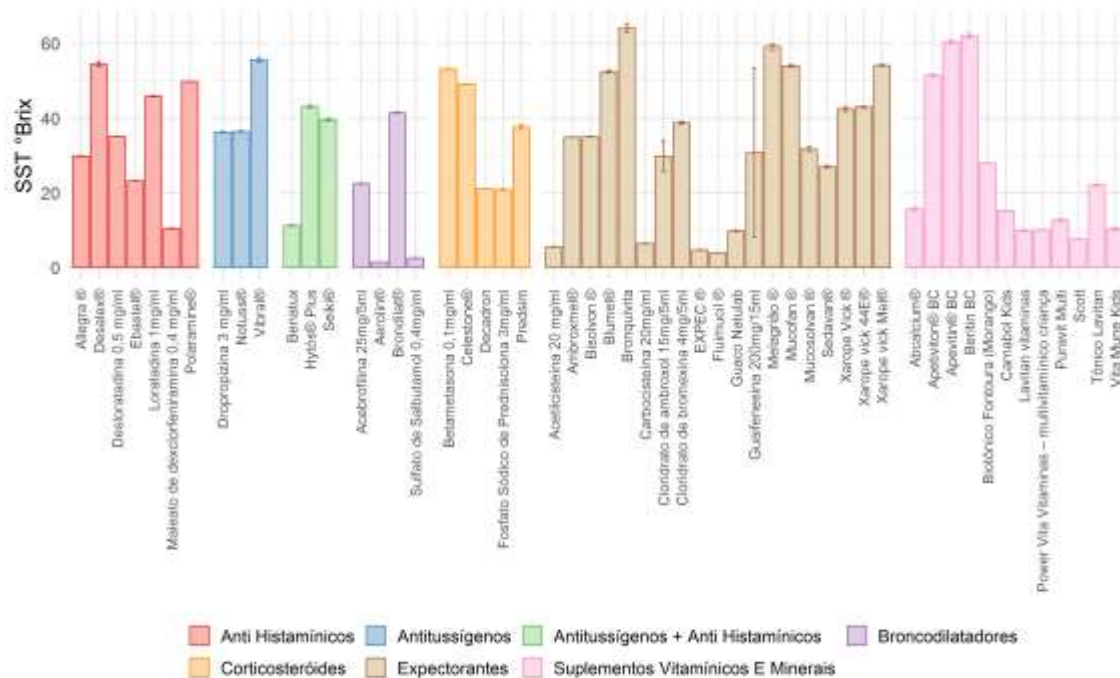
Fonte: autoria própria

Gráfico 3 – Média e desvio padrão da acidez total titulável (ATT) em pH 7,0 em função dos medicamentos, por classe terapêutica, e dos suplementos vitamínicos e minerais.



Fonte: autoria própria

Gráfico 4 – Média e desvio padrão da concentração de sólidos solúveis totais (SST) °Brix em função dos medicamentos, por classe terapêutica, e dos suplementos vitamínicos e minerais.



Fonte: autoria própria

Tabela 2 – Distribuição dos medicamentos e suplementos vitamínicos e minerais líquidos pediátricos, de acordo com composição, marca comercial e fabricante.

Medicamentos Classe terapêutica	Nome comercial	Acidulante	Açúcares, edulcorantes sintéticos	Fabricante	Lote
Anti-histamínico	Allegra®	-	Sacarose, Xilitol, Goma xantana	Sanofi Medley	BRA00752/BRA02960/BRA00750
	Desalex®	Ácido cítrico	Sacarose, Sorbitol	Merck Sharp & Dohme	S024788/S039077/S035807
	Ebastel®	Ácido láctico	Sorbitol	Eurofarma	678702A/718414A/7184414B
	Polaramine®	-	Sacarose, Sorbitol	Brainfarma	B20J2438/B20J2445/B20K3118
	Desloratadina 0,5mg/mL	Ácido cítrico	Sacarose, Sorbitol	Eurofarma	657767A/683977A/ 658633A
	Loratadina 1mg/ml	Ácido cítrico	Sorbitol, Sacarina sódica, Maltitol	CIMED	2014201/2108900/2024075
	Maleato de dexclorfeniramina 0,4mg/mL	-	Sorbitol, Ciclamato de sódio	Brainfarma	B20J0529/B20K4540/B20L1755
Antitussígeno	Notuss	Ácido benzoico, Ácido cítrico	Sacarose	Aché	2006636/2105601/2006634
	Vibral®	Ácido benzoico, Ácido cítrico	Sacarose	Abbott	1093190/1123446/1062076
	Dropropizina 3,0mg/mL	Ácido benzoico, Ácido cítrico	Sacarose	Aché	2014707/2007741/2103080
Antitussígeno e anti-histamínico	Benatux®	Ácido cítrico	Sacarose, Sacarina sódica, Ciclamato de sódio	Cifarma	L3ME13/L3MF50/L3MG30
	Hytós® Plus	Ácido cítrico	Sacarose, Sacarina sódica	União Química	2020971/20100113/2016654
	Seki®	Ácido clorídrico	Sacarose	Sanofi Medley	ARA01445/ARA02839/ARA02840
Broncodilatador	Aerolin®	Ácido cítrico	Sacarina sódica	GlaxoSmithKline Brasil	2S4N/JJ3R/VF4F
	Brondilat	-	Sorbitol	Aché	2002941/2000885/2000882
	Acebrofilina 25mg/5mL	-	Sorbitol, Ciclamato de sódio	CIMED	1918198/1920009/1913900
	Sulfato de salbutamol 0,48mg/mL	Ácido cítrico	Sacarina sódica di-hidratada	Prati, Donaduzzi & Cia	20G79A/20I51H/20G861
	Celestone®	Ácido cítrico	Sacarose, Sorbitol	Brainfarma	B20J1125/B20E1756/B20J1125
Corticosteroide	Decadron	Ácido benzoico	Sacarina sódica di-hidratada	Aché	2013139/2008104/2002945
	Predsim®	-	Sorbitol, Sacarina sódica	Brainfarma	B20D0383/B20A0029/B20H1991
	Betamesatona 0,1mg/mL	Ácido cítrico	Sacarose, Sorbitol	EMS	1Y1116/1U2492/1W6671
	Fosfato sódico de prednisolona 4mg/mL	-	Sorbitol, Sacarina sódica	Prati, Donaduzzi & Cia	20D835/21C68F/21E76N
Expectorante	Ambroxmel®	Ácido cítrico	Sorbitol, Sacarina sódica, Ciclamato de sódio	CIMED	2012855/2102216/1921354
	Bisolvon®	Ácido benzoico	Sacarose, Maltitol líquido	Sanofi Medley	ARA02843R/ARA1173/BRA02099
	Blumel® <i>Hedera</i>	-	Sorbitol	Brainfarma	B21D0826/B21D0825/B21D0823
	Bronquivita®	-	Sacarose, Mel de abelhas	Laboratório Vitalab	BRX0221/BRX5520/BRX2321
	Expec®	Ácido cítrico	Sacarina sódica, Ciclamato de sódio	Legrand	1T1814/1S9736/1T1811
	Fluimucil®	Ácido clorídrico	Sacarina sódica	Sanofi Medley	9RA05153/ARA01167/ARA02081
	Xarope de Guaco Natulab	-	Sacarose, Sorbitol	Natulab	22815/22841/22800
	Melagrião®	-	Sacarose, Mel	Laboratório Catarinense	37594/36679/34068
Mucofan®	Ácido cítrico	Sacarose, Sorbitol	União Química	2025083/2009175/1934387	

	Mucosolvan®	Ácido benzoico	Sorbitol, Acessulfame potássico	Sanofi Medley	ARA05868/ARA00166/ARA01946
	Sedavan®	Ácido tartárico	Sorbitol, Sacarina sódica	Vidfarma	200440/192353/191672
	Xarope Vick® Pediátrico	Ácido cítrico	Sacarose, Sacarina sódica	Procter & Gamble do Brasil	02964354B0/10484354B0/02044354B1
	Xarope Vick® Mel	Ácido cítrico	Xarope de açúcar hidrolisado, Aspartame, Acessulfame	Procter & Gamble do Brasil	02874354B0/03014354B1/01884354B0
	Xarope Vick® 44E	Ácido cítrico	Sacarose, Sacarina sódica	Procter & Gamble do Brasil	0324258707/0317258711/0052258707
	Acetilcisteína 20mg/mL	-	Sacarina sódica	EMS	1G7324/1T2305/1Q7081
	Carbocisteína 20mg/mL	Ácido cítrico	Sacarina sódica	EMS	1J9179/1M5683/105170
	Cloridrato de ambroxol 15mg/5mL	Ácido cítrico	Sacarina sódica	CIMED	2014147/2000697/2014148
	Cloridrato de bromexina 4mg/5mL	Ácido tartárico	Sorbitol, Ciclamato de sódio	Sanofi Medley	ARA01492/BRA02391/BRA00195
	Guaifenesina 200mg/15mL	Ácido clorídrico	Sorbitol, Ciclamato de sódio	Brainfarma	B20G2150/B20G2152/B20G2152
Suplementos	Nome comercial	Acidulante	Açúcares, edulcorantes sintéticos	Fabricante	Lote
Suplementos vitamínicos e minerais	Abcalcium® (morango)	Ácido cítrico	Sacarina, Sacarose	Airela Indústria Farmacêutica	21B0235/21B0168/20J0277
	Apetiviton® BC	-	Sacarose, Sacarina sódica	Cifarma	3NC53/3NC46/3MG60
	Apevitin® BC	-	Sorbitol, Sacarose, Ciclamato de sódio	EMS	2B2355/2B2348/2B2350
	Beritin BC	-	Sacarose	Vitamedic	52932/56823/55227
	Biotônico Fontoura (morango)	Ácido fosfórico	Sacarose, Sorbitol	Brainfarma	B18K2961/B18K2958/B18K0361
	Carnabol Kids	Ácido cítrico	Sacarina sódica di-hidratada, Sorbitol, Ciclamato sódico	Aché	2009200/2101078/2004773
	Lavitan Vitaminas	Ácido cítrico	Sacarose, Acessulfame de potássio	CIMED	2020645/2020646/2108486
	Power Vita Multivitamínico criança	Ácido cítrico	Sacarina, Aspartame	CIMED	2014841/2017214/2014842
	Puravit Multi	Ácido cítrico	Sacarose, Sorbitol, Aspartame	Myralis	519316/520719/518320
	Scott	Ácido cítrico	Sacarose	GlaxoSmithKline Brasil	HE3Y/8T5Y/D59W
	Tônico Lavitan	Ácido fosfórico	Sacarose	CIMED	2102379/2019747/2100444
Vita Mune Kids	Ácido cítrico	Sacarina, Aspartame	Nutracom	2017538/2102136/2017789	

Fonte: informações disponíveis nas embalagens e em bulas dos medicamentos e suplementos.

6 DISCUSSÃO

As preparações farmacêuticas analisadas apresentaram diferenças significativas quanto aos valores de pH, ATT e conteúdo em SST. A análise das características físico-químicas da maioria das formulações de uso oral demonstrou potencial cariogênico e erosivo em função, respectivamente, da presença de sacarose e acidulantes como agentes moduladores desses efeitos.

Os acidulantes são substâncias capazes de conferir sabor ácido às formulações, aumentar sua acidez por meio da diminuição do pH e inibir o crescimento microbiano²³. De modo geral, o acidulante mais utilizado nas formulações farmacêuticas é o ácido cítrico, que apresenta uma estrutura química complexa, capaz de reagir e liberar três íons de hidrogênio (H^+) de cada molécula. Em baixos valores de pH, os íons H^+ liberados reagem com os íons carbonato e fosfato e, dessa forma, podem solubilizar os cristais de hidroxiapatita, principal componente do esmalte, ocasionando a desmineralização da superfície dentária⁴⁵.

A predominância do uso do ácido cítrico como acidulante nas formulações farmacêuticas se confirma no presente estudo, constituindo o acidulante encontrado na maioria dos medicamentos e suplementos vitamínicos e minerais analisados. De modo semelhante, em estudo realizado com medicamentos anti-histamínicos de uso pediátrico, Sousa et al.⁴⁶ demonstraram a presença desse ácido na composição da maioria das formulações analisadas, além de indicar que o ácido cítrico apresentava fortes propriedades quelantes, podendo promover lesões erosivas na superfície dental.

O valor do pH é uma propriedade importante a ser analisada nas formulações para uso infantil, uma vez que a diminuição do pH bucal, na presença de substâncias ácidas, pode contribuir para perdas progressivas da estrutura dental, pois, com o decréscimo do pH, ocorre o aumento da solubilidade da hidroxiapatita⁴⁷. O pH das formulações analisadas nesta pesquisa variou entre as classes, o que está de acordo com os achados de estudos *in vitro* anteriores^{15,48}.

O pH crítico é o valor de pH no qual uma solução é saturada em relação a um mineral específico, como o esmalte dentário⁴⁷. O valor do pH abaixo de 5,5 é considerado crítico para a dissolução do esmalte dentário, resultando em sua desmineralização^{4,7}. A maioria dos medicamentos e suplementos analisados demonstrou valores de pH abaixo de 5,5. Esse resultado é corroborado por estudos que verificaram o potencial erosivo de medicamentos líquidos orais pediátricos por meio da análise de suas propriedades físico-químicas e

identificaram que a maioria das formulações apresentaram um pH abaixo de 5,5^{8,48}. Contudo, esse resultado difere dos achados de outros estudos *in vitro*, que demonstraram valores de pH acima de 5,5 na maioria das preparações farmacêuticas^{2,9}. A diversidade observada entre os estudos pode ser explicada pela diferença na composição das formulações em relação à presença de acidulantes e às suas concentrações, bem como em função da marca ou fabricante e do país de origem do medicamento.

Além do pH, outros parâmetros também devem ser considerados para analisar o potencial erosivo de uma preparação farmacêutica, como sua propriedade quelante¹⁶. A quelação consiste no processo de absorção de íons metálicos por meio da ação do agente quelante, cujas moléculas podem formar várias ligações com os íons cálcio dos cristais de hidroxiapatita, solubilizando-os, ocasionando a desmineralização dos tecidos duros dos dentes, como o esmalte dentário. O processo de quelação interfere na composição do tecido e independe do pH do meio³⁶. Estudo *in vitro* realizado com o objetivo de investigar o efeito erosivo de medicamentos líquidos pediátricos no esmalte de dentes decíduos, utilizando microscopia eletrônica de varredura, demonstrou que todas as formulações analisadas apresentaram um efeito erosivo na superfície do esmalte, apesar de possuírem pH acima de 5,5, o que pode ser justificado pela presença de agentes quelantes¹⁶. O Biotônico Fontoura foi o único suplemento que informou a presença do EDTA em sua composição, que pode atuar como agente quelante.

Os achados do presente estudo demonstraram que, em relação à classe terapêutica dos broncodilatadores, o Sulfato de Salbutamol continha o acidulante ácido cítrico na sua composição, o que pode justificar a maior ATT tanto no pH 5,5 quanto no pH 7,0. Babu, Rai, Hedge³⁶ quantificaram o cálcio proveniente da solubilização do esmalte após sua imersão em oito medicamentos líquidos pediátricos e demonstraram que a formulação do Salbutamol apresentou maior potencial de descalcificação do esmalte em comparação com outros medicamentos nos intervalos de tempo de 1 minuto, 10 minutos e 8 horas, aumentando conforme o tempo de contato. Esse resultado foi justificado pelos autores devido à presença de acidulantes com ação quelante adicionados a esse medicamento. No entanto, não foram especificados os acidulantes que faziam parte da sua composição.

O potencial erosivo das formulações farmacêuticas não é dependente apenas de seu pH, mas também de sua ATT, que consiste na determinação da quantidade de uma base necessária para a neutralização dos ácidos presentes em uma solução, constituindo uma variável a ser considerada, uma vez que influencia na capacidade tampão da solução^{15,49}. No presente estudo, a grande variação nas médias encontradas para ATT em pH 5,5 e pH 7,0 indica que os

medicamentos e suplementos diferem não só quanto ao tipo, mas, provavelmente, também quanto à concentração dos acidulantes em sua composição.

As concentrações de SST identificadas nas preparações farmacêuticas analisadas, tanto no grupo de medicamentos quanto no grupo de suplementos, apresentaram diferenças significativas. Esses achados concordam com os resultados de Xavier et al.⁴⁸, que também encontraram diferenças no conteúdo de SST e açúcar nas diferentes classes terapêuticas estudadas.

Siddiq et al.⁵⁰, ao avaliarem o pH, a ATT e os SST de medicamentos líquidos comumente prescritos para crianças encontraram valores de SST mais baixos do que os observados no presente estudo. Essa diferença pode ser justificada pela utilização de técnicas diferentes para determinar o conteúdo em açúcares. Contudo, os resultados foram semelhantes quanto à ATT em pH 7,0, uma vez que, em ambos os estudos, foi observado o maior valor na classe dos anti-histamínicos.

A análise das bulas e dos rótulos identificou a presença de informações sobre a composição das formulações e quanto a seus princípios ativos e excipientes, embora apenas as concentrações dos primeiros estivessem informadas. Vale destacar que, conforme a legislação vigente no Brasil, não há obrigatoriedade da descrição quantitativa dos excipientes nas formulações, apenas qualitativa. Subramaniam, Nandan¹⁵ desenvolveram um experimento *in vitro* para avaliar o pH, a viscosidade, o tipo e a concentração de açúcares presentes em medicamentos líquidos pediátricos e demonstraram que 90% das formulações analisadas continham sacarose em sua composição, porcentagem superior à encontrada no presente estudo.

Na literatura, está documentada a relação entre medicamentos que contêm açúcar e o desenvolvimento da cárie dentária^{9,12,51}, especialmente quando utilizados cronicamente⁷. No presente estudo, a maioria das formulações analisadas informava a presença da sacarose, o que contribui para seu potencial cariogênico. Embora existam medicamentos que utilizam edulcorantes em substituição à sacarose, esse açúcar está presente na maioria das preparações farmacêuticas, por apresentar um baixo custo, não ter gosto residual e, ainda, possuir propriedades com efeito conservante e antioxidante⁴⁶.

Quanto à presença de sacarose, de acordo com as informações das bulas, esse açúcar foi encontrado principalmente entre os medicamentos das classes terapêuticas dos anti-histamínicos e no grupo dos suplementos, embora suas concentrações não estivessem informadas. Entre aqueles que continham sacarose, a maioria não advertia quanto ao uso por

pacientes diabéticos e, em apenas um suplemento, foi identificada a informação referente ao risco de cárie.

Considerando que a saliva representa um fator que interfere no processo de desmineralização da superfície dentária, destaca-se que o potencial cariogênico dos medicamentos pediátricos deve ser discutido considerando-se, além da presença de sacarose, os efeitos adversos dos princípios ativos no fluxo salivar⁵². Por definição, a xerostomia é a queixa subjetiva de secura bucal, e sua etiologia está relacionada com diversas causas, sendo uma das mais comuns os efeitos adversos causados pelos medicamentos no fluxo salivar, provocando hipossalivação⁵³.

Dentre todas as bulas analisadas, 18 mencionaram a xerostomia como reação adversa, pois os medicamentos correspondentes atuavam no sistema nervoso central ou na junção neuroglandular, suprimindo a produção de acetilcolina ou ocupando os receptores muscarínicos, que participam da secreção salivar⁵³. Entre as classes terapêuticas frequentemente associadas à xerostomia estão os anti-histamínicos, os broncodilatadores e os corticosteroides⁵⁴, o que está de acordo com os achados do presente estudo. Além disso, identificou-se que os suplementos que mencionaram essa reação adversa também possuem efeito antimuscarínico, podendo ocasionar a sensação de secura na cavidade bucal.

O baixo pH e a presença de açúcares nos medicamentos líquidos pediátricos podem representar um fator de risco para a saúde bucal², especialmente em crianças com doenças crônicas, como alergias respiratórias, asma brônquica, rinite alérgica e sinusite, que fazem uso desses medicamentos de forma frequente⁴⁶. Além disso, os medicamentos que têm elevada concentração de sacarose, baixo pH e alta AAT apresentam tanto potencial cariogênico quanto erosivo, visto que promovem rápida queda do pH bucal, que pode permanecer baixo por períodos prolongados de tempo⁷.

Os resultados encontrados neste estudo demonstraram que houve diferença significativa entre os medicamentos e suplementos vitamínicos e minerais líquidos pediátricos quanto aos valores de pH, AAT e SST, rejeitando-se, assim, a hipótese nula. Essa diferença pode ser justificada pela presença de acidulantes, agentes quelantes, açúcares e edulcorantes em diferentes concentrações nas formulações analisadas.

7 CONCLUSÃO

Os baixos valores de pH, a alta ATT e a presença de sacarose encontrados na maioria dos medicamentos, independentemente da classe terapêutica, e dos suplementos vitamínicos e minerais líquidos pediátricos permitem inferir que essas formulações podem representar um fator de risco para o desenvolvimento de cárie e erosão dentária. Dessa forma, é imprescindível que sejam fornecidas orientações claras e objetivas quanto à higiene bucal após a administração de medicamentos infantis, especialmente sob a forma líquida, que apresentem baixo pH, conteúdo em açúcar e que diminuam o fluxo salivar, com o objetivo de prevenir o desenvolvimento da cárie e erosão dentária.

REFERÊNCIAS

1. Mahmoud EF, Omar OM. Erosive and cariogenic potential of various pediatric liquid medicaments on primary tooth enamel: A SEM study. *Dent Med Probl.* 2018 July-Sept; 55(3):247-54. doi: <http://dx.doi.org/10.17219/dmp/91539>
2. Babu KLG, Doddamani GM, Naik LRK, Jagadeesh KN. Pediatric liquid medicaments – Are they cariogenic? An in vitro study. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2014 May; 4(2):108-12. doi: <http://dx.doi.org/10.4103/2231-0762.137637>
3. Fernandes TF. Suplementação de nutrientes. *Pediatra atualize-se.* 2019 set-out;4(5):4-5.
4. Al Humaid J. Sweetener content and cariogenic potential of pediatric oral medications: a literatura. *Int J Health Sci (Qassim).* 2018 May-June;12(3):75-82.
5. Noronha JC, Gomes HE, Mordente CM, Souki BQ. Saúde bucal na infância e adolescência. *Rev Med Minas Gerais.* 2019;29(13):86-90. doi:10.5935/2238-3182.20190084
6. Baldasso CN, Weber JBB, Coelho EMRB, Alves NM, Kramer PF. Açúcar e saúde bucal: uma revisão crítica da literatura. *Stomatos.* 2020;26(50):46-55.
7. Leal WMS, Lambrecht J, Almeida LS, Rehbein KD, Silva TF, Almeida LHS. Entendendo a relação entre medicamentos de uso pediátrico e cárie dentária. *Rev Ped SOPERJ.* 2015 Sept;15(2):16-21.
8. Lussi A, Carvalho TS. Analyses of the erosive effect of dietary substances and medications on deciduous teeth. *PLoS One.* 2015;10(12):1-15. doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0143957>
9. Arora R, Mukherjee U, Arora V. Erosive potential of sugar free and sugar containing pediatric medicines given regularly and long term to children. *Indian J Pediatr.* 2012 June; 79(6):759-63. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-011-0543-5>
10. Hellwig E, Lussi A. Oral hygiene products and acidic medicines. *Monogr Oral Sci.* 2006; 20:112-8. doi:10.1159/000093358
11. Scatena C, Galafassi D, Gomes-Silva JM, Borsatto MC, Serra MC. In vitro erosive effects of pediatric medicines on deciduous tooth enamel. *Braz Dent J.* 2014 Jan-Fev;25(1):22-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0103-6440201302344>
12. Santinho AJP, Waldow C, Santos SB. Estudo sobre a correlação do potencial cariogênico e do pH de xaropes pediátricos. *Rev Bras Farm.* 2008;89(2):92-4.
13. Balbani APS, Stelzer LB, Montovani JC. Pharmaceutical excipients and the information on drug labels. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006;72(3):400-6. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1808-8694\(15\)30976-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1808-8694(15)30976-9)

14. Araujo ACF, Borin MF. Influência de excipientes farmacêuticos em reações adversas a medicamentos. *Brasília Med.* 2012;49(4):267-78.
15. Subramaniam P, Nandan N. Cariogenic potential of pediatric liquid medicaments– an in vitro study. *J Clin Pediatr Dent.* 2012;36(4):357-62. doi: <http://dx.doi.org/10.17796/jcpd.36.4.nt11584612462t84>
16. Babu KLG, Rai K, Hedge AM. Pediatric liquid medicaments--do they erode the teeth surface? An in vitro study: part I. *J Clin Pediatr Dent.* 2008;32(3):189-94. doi: <http://dx.doi.org/10.17796/jcpd.32.3.j22m7t8163739820>
17. Cavalcanti AL, Sousa RIM, Clementino MA, Vieira FF, Cavalcanti CL, Xavier AFC. In vitro analysis of the cariogenic and erosive potential of paediatric antitussive liquid oral medications. *Tanzan J Health Res.* 2012;14(2):139-45.
18. Tupalli AR, Satish B, Shetty BR, Battu S, Kumar JP, Nagaraju B. Evaluation of the erosive potential of various pediatric liquid medicaments: an in-vitro study. *J Int Oral Health.* 2014;6(1):59-65.
19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Perguntas & respostas Suplementos alimentares Gerência - geral de alimentos. 6 ed. Brasília: Anvisa; 2020. 116p.
20. Castro JCSX, Botelho SF, Machado TRL, Martins MAP, Vieira LB, Reis AMM. Adequação às faixas etárias pediátricas de medicamentos novos registrados no Brasil de 2003 a 2013. *Einstein.* 2018;16(4):1-8. doi:10.31744/einstein_journal/2018AO4354
21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. 6 ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária SAI; 2019. 874p.
22. Tanazio L, Vilela MMP, Jesus RR, Pinto MAO, Amaral MPH. Reações adversas dos adjuvantes farmacêuticos presentes em medicamentos para uso pediátrico. *HU Revista.* 2011;37(1):63-8.
23. Aun MV, Mafra C, Philippi JC, Kalil J, Agondi RC, Motta AA. Aditivos em alimentos. *Rev Bras Alerg Imunopatol.* 2011;34(5):177-86.
24. Silva AC, Brito MGA, Rocha GMM, Silva MA, Rezende Junior LM, Oliveira GAL. Potencial cariogênico de medicamentos, fármacos e drogas: uma revisão. *Res Soc Dev.* 2021;10(4):1-9. doi:10.33448/rsd-v10i4.13906
25. Nunes PS; Sampaio FC. Avaliação da capacidade tampão salivar em biofilmes dentais in vivo expostos a bebidas ácidas. *Saúde Colet.* 2021;11(62):5224-9. doi:10.36489/saudecoletiva.2021v11i62p5224-5235
26. Carvalho DM. O que o pediatra precisa saber sobre cuidados odontológicos na primeira infância. *Rev Ped SOPERJ.* 2017;17(2):8-9.

27. Hujoel PP, Lingstrom P. Nutrition, dental caries and periodontal disease: a narrative review. *J Clin Periodontol*. 2017; 44(18):79-84. doi:10.1111/jcpe.12672
28. Neves BG, Pierro VSS, Maia LC. Percepções e atitudes de responsáveis por crianças frente ao uso de medicamentos infantis e sua relação com cárie e erosão dentária. *Ciênc Saude Colet*. 2007;12(5):1295-300. doi:10.1590/S1413-81232007000500027
29. Acharya S, Ullah A, Godhi BS, Setya G, Phukela SS, Singh B. Knowledge, attitude, and practice of pediatricians regarding pediatric liquid medicaments on long-term oral health a cross-sectional study in Bhubaneswar, Odisha. *J Pharm Bioallied Sci*. 2019;11(3):540-6. doi:10.4103/jpbs.JPBS_264_18
30. Almeida KMF, Paraguassu VNS, Cardoso LG, Coutinho LN, Maia JPC, Souza LTR, et al. Lesão cervical não cariosa: uma abordagem clínica e terapêutica. *Salusvita*. 2020; 39(1):189-202.
31. Pinheiro CF, Melo MPF, Silva RR, Pedron IG, Shitsuka C. Lesões não cariosas: revisão de literatura. *E-academica*. 2021;2(2):1-11. doi: <https://doi.org/10.52076/eacad-v2i2.27>
32. Oliveira GC, Tereza GPG, Boteon AP, Ferrairo BM, Gonçalves PSP, Silva TC, et al. Susceptibility of bovine dental enamel with initial erosion lesion to new erosive challenges. *PLoS ONE*. 2017;12(8):1-7. doi:10.1371/journal.pone.0182347
33. Ruiz DR, Wordley V, Bedi R, Groisman S. Guia de Saúde Oral Materno-Infantil. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria; 2020. 30p.
34. Buzalaf MAR, Oliveira RC, Magalhães AC. Desmineralização-rem mineralização: cárie e erosão dentárias. In: Magalhães AC, Oliveira RC, Buzalaf. *Bioquímica básica e bucal*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017. p.183-91.
35. Lussi A, Jaeggi T. Dental Erosion in Children. *Monogr Oral Sci*. 2006;20:140-51. doi:10.1159/000093351
36. Babu KLG, Rai K, Hedge AM. Pediatric liquid medicaments-do they erode the teeth surface? An in vitro study: part II. *J Clin Pediatr Dent*. 2008;33(2):137-42. doi: <http://dx.doi.org/10.17796/jcpd.33.2.q5280t3744827v0h>
37. Lombardo M. Rotulagem de medicamentos industrializados: uma análise das diretrizes legais brasileiras e contribuições para a qualidade de produtos. *Rev Adm Saúde*. 2020; 20(81):e225. doi: 10.23973/ras.81.225
38. Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 71, de 22 de dezembro de 2009. Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos. *Diário Oficial da União*, nº 245, 23 dez 2009; 1. p.75.
39. Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 243, de 26 de julho de 2018. Dispõe sobre os requisitos sanitários dos suplementos alimentares. Brasil. *Diário oficial da União*, 27 jul 2018; 1. p.100.

40. Abe-Matsumoto LT, Sampaio GR, Bastos DHM. Rótulos de suplementos de vitaminas e minerais comercializados na cidade de São Paulo: atendem as normas sanitárias brasileiras?. *Vigil Sanit Debate*. 2018;6(3):28-36. doi:10.22239/2317-269X.01054
41. Ibiapina AB, Lucena MA, Oliveira CR, Oliveira LVC, Ribeiro AB. Avaliação da rotulagem de suplementos vitamínicos e/ou minerais. *Infarma*. 2017;29(1):21-6. doi:10.14450/2318-9312.v29.e1.a2017.pp21-26
42. Sena LCS, Santos JLA, Andrade PHS, Brito GC, Lira AAM, Lobo IMF. Excipientes farmacêuticos e seus riscos à saúde: uma revisão da literatura. *Rev Bras Farm Hosp Serv*. 2014;5(4):25-34.
43. Neves BG. Avaliação dos fatores relacionados ao potencial cariogênico e erosivo de medicamentos líquidos infantis [dissertação]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2006. 99 p.
44. Xavier AFC, Cavalcanti AL, Oliveira MC, Vieira FF. Antibióticos líquidos de uso pediátrico: caracterização físico-química. *HU Revista*. 2011;37(4):397-401.
45. Featherstone JDB, Lussi A. Understanding the chemistry of dental erosion. *Monogr Oral Sci*. 2006;20:66-76. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000093351>
46. Sousa RIM, Oliveira MC, Clementino MA, Cavalcanti AL, Vieira FF. Potencial erosivo e cariogênico de anti-histamínicos de uso infantil. *RFO UPF*. 2010;15(3):255-60.
47. Dawes C. What is the critical pH and why does a tooth dissolve in acid?. *J Can Dent Assoc*. 2003;69(11):722-4.
48. Xavier AFC, Moura EFF, Azevedo WF, Vieira FF, Abreu MHNG, Cavalcanti AL. Erosive and cariogenicity potential of pediatric drugs: study of physicochemical parameters. *BMC Oral Health*. 2013;13-71. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6831-13-71>.
49. Shellis RP, Barbour ME, Jesani A, Lussi A. Effects of buffering properties and undissociated acid concentration on dissolution of dental enamel in relation to pH and acid type. *Caries Res*. 2013;47(6):601-11.
50. Siddiq H, Pentapati KC, Shenoy R, Velayutham A, Acharya S. Evaluation of sugar content and erosive potential of the commonly prescribed liquid oral medications. *Pesqui Bras Odontopediatria Clín Integr*. 2020;20:1-10. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/pboci.2020.023>
51. Silva CO, Reis MES, Santana KFP, Maestri FP, Saatkamp CJ, Maestri RP. Avaliação do potencial cariogênico de anti-histamínicos de uso pediátrico. *Rev Eletr Farm*. 2015;12(3):15-22. doi: <http://dx.doi.org/10.5216/ref.v12i3.34971>
52. Passos IA, Freitas CHSM, Sampaio FC. Potencial cariogênico de medicamentos pediátricos - papel na etiologia da cárie dentária. *Rev Inst Ciênc Saúde*. 2008;26(1):125-9.

53. Talha B, Swarnakar SA. Xerostomia. StatPearls [Internet]. 2021 June. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan [acesso 2022 Feb 03]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545287/>.
54. Mendes AP. Xerostomia causas e tratamento. E-publicação Centro de Informação do Medicamento, 2021.

APÊNDICE A- Carta de aceite

Artigo

Erosive and cariogenic potential of pediatric medications and vitamin supplements

Artigo aceito para publicação na Revista de Odontologia da UNESP

ISSN 0101-1774 / eISSN 1807-2577

Decision Letter (ROUNESP-2022-0006)**From:** adriana@foar.unesp.br**To:** lucicoutinho@hotmail.com, luciene.coutinho@ufba.br**CC:****Subject:** Revista de Odontologia da UNESP - Decision on Manuscript ID ROUNESP-2022-0006**Body:** 23-Mar-2022

Prezados Autores

O artigo intitulado "Erosive and cariogenic potential of pediatric medications and vitamin supplements" de sua autoria foi aceito para publicação na Revista de Odontologia da UNESP. Tendo em vista a indexação na base de dados Scielo que está disponível para toda a comunidade científica nacional e internacional e o recebimento do DOI vimos sugerir que este artigo seja publicado na Revista de Odontologia da UNESP em inglês. A publicação na língua inglesa possibilitará aos autores maior visibilidade nacional e internacional.

Para isso os autores deverão seguir as orientações:

- O(s) autor(es) se compromete(m) a entregar a versão em inglês do texto aprovado pela revista em português.
- A versão deverá ser entregue no máximo em 20 dias após o aceite da versão em português pela revista. Após esse prazo o artigo será automaticamente encaminhado a editora para publicação em português.
- O texto deverá vir acompanhado de declaração da pessoa/empresa responsável pela tradução.
- A Revista tem o direito de não aceitar a versão em inglês caso considere inadequada.

- A Revista aceitará a versão em inglês das empresas abaixo:

- Publicase Comunicação Científica - <http://www.publicase.com.br/site2011/quem.asp>
- International Science Edition - <http://www.internationalscienceediting.com/>
- Write Science Right - <http://www.writescienceright.com/>
- Cambridge Language Consultants - <http://www.camlang.com/>
- Genedits - <http://www.genedits.com/>
- American Journal Experts - <http://www.journalexperts.com/>
- Via Mundi - <http://www.viamundi.com.br/>
- Imprensa Científica - <http://www.ic.com.br/>
- CUBO EDITORA - <http://www.editoracubo.com.br/linguagem>
- Galbraith Comunicações Ltda - e-mail: margery@globo.com.br

Solicitamos que o(s) autor(es) nos comunique o mais breve possível no email: revodontolunesp@gmail.com se o artigo será publicado em inglês para maiores orientações.

Sendo só para o momento, despedimo-nos

Atenciosamente,

Profa. Dra. Rosemary Adriana Chierici Marcantonio
Editor Científico



Cariogenic and erosive potential of pediatric medicines and vitamin supplements

Potencial cariogênico e erosivo de medicamentos e suplementos vitamínicos pediátricos

Luciene Souza COUTINHO^{1*}, Ana Caroline Magalhães Neri SANDE^{2*},
Natália Novais Vasconcelos NUNES^{3*}, Rafaela Silva OLIVEIRA^{4*}, Elisângela de Jesus CAMPOS^{5*}

¹UFBA – Universidade Federal da Bahia, Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Salvador, BA, Brasil

²FESF SUS – Fundação Estatal da Saúde da Família, Residência Multiprofissional em Saúde da Família, Salvador, BA, Brasil

³UFBA – Universidade Federal da Bahia, Instituto de Ciências da Saúde, Departamento de Bioquímica e Biofísica, Salvador, BA, Brasil

How to cite: Coutinho LS, Sande ACMN, Nunes NNV, Oliveira RS, Campos EJ. Cariogenic and erosive potential of pediatric medicines and vitamin supplements. Rev Odontol UNESP. 2022;51:e20220006. <https://doi.org/10.1590/1807-2577.00622>

APÊNDICE B - Capítulo de livro**Medicamentos de uso pediátrico como fatores de risco para cárie e erosão dentária**

Aceito para publicação no livro

Saúde e reabilitação: o ponto de equilíbrio, V.1/ Roberto Paulo Correia de Araújo
(Organizador) – Salvador: EDUFBA, 2022, p.229-52.

MEDICAMENTOS DE USO PEDIÁTRICO COMO FATORES DE RISCO PARA CÁRIE E EROÇÃO DENTÁRIA

Luciene Souza Coutinho
Elisângela de Jesus Campos

CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

Os medicamentos são definidos como produtos farmacêuticos compostos por um ou mais fármacos, que possuem finalidade profilática, curativa, paliativa ou diagnóstica. As condições de saúde que motivam a prescrição e o uso de fármacos na infância são, principalmente, aquelas de ordem respiratória. Muitas crianças portadoras de doenças crônicas, como alergias respiratórias ou doenças agudas recorrentes, como rinite alérgica e sinusite, fazem uso desses medicamentos de forma frequente.

A maior parte dos medicamentos desenvolvidos para o público infantil, como os xaropes, apresenta, em sua composição, algum tipo de açúcar e conservantes ácidos. Os ácidos adicionados às formulações têm como objetivo mascarar o gosto desagradável e promover a adesão dos pacientes pediátricos ao tratamento medicamentoso. Os medicamentos que apresentam baixo pH endógeno e alta acidez total titulável promovem rápida queda do pH bucal e podem favorecer o desenvolvimento da erosão dentária, principalmente se permanecerem em contato com a superfície dos dentes por longos períodos de tempo.

Além disso, a presença de açúcares nas formulações líquidas pode representar um fator de risco para a cárie dentária, uma vez que se trata de uma doença de etiologia multifatorial, atribuída principalmente à metabolização dos açúcares fermentáveis pelas bactérias orais. Dessa forma, com a finalidade de compreender o potencial erosivo e cariogênico dos medicamentos pediátricos, este capítulo abordará aspectos conceituais, mecanismos farmacológicos, propriedades físico-químicas de medicamentos infantis, bem como sua relação com o desenvolvimento de erosão e cárie dentária.

ESPECIFICIDADES FARMACOLÓGICAS NA CRIANÇA

A farmacologia pediátrica, comparada à do adulto, ainda carece de estudos, uma vez que poucas drogas têm sido completamente estudadas nos diversos grupos etários infantis. Na orientação relativa ao uso dos medicamentos não existem detalhes suficientes que orientem sua utilização em recém-nascidos, prematuros, lactentes, escolares ou adolescentes. Essa falta de informação adequada muitas vezes exclui as crianças dos benefícios de drogas reconhecidamente úteis para os adultos (SILVA, 2009).

O número de medicamentos registrados para uso pediátrico é inferior ao de adultos em diferentes países. No Brasil, há carência de medicamentos adequados ao uso pediátrico e, em virtude desse número reduzido, o uso de medicamentos *off label*, ou não licenciados para crianças, é um problema que persiste, elevando o risco de reações adversas e de inefetividade terapêutica (CASTRO et al., 2018).

As crianças constituem um grupo diferenciado e heterogêneo de pacientes, com necessidades específicas em relação aos medicamentos (CARMO et al., 2009; CASTRO et al., 2018), devido às mudanças que ocorrem na infância em relação ao crescimento, desenvolvimento de órgãos e sistemas fisiológicos, o que influencia a farmacocinética e a farmacodinâmica das drogas (SAAVEDRA et al., 2008; CASTRO et al., 2018; MEDEIROS; OLIVEIRA, 2020). Também precisam ser levados em consideração outros aspectos que podem modificar a resposta à farmacoterapia, como doenças que determinam insuficiência de múltiplos órgãos, hereditariedade, administração simultânea de outros fármacos e suas interações (SILVA, 2009).

As modificações anatômicas, fisiológicas e bioquímicas que ocorrem desde o nascimento até a idade adulta repercutem, portanto, na biodisponibilidade dos medicamentos (SAAVEDRA et al., 2008; FERNANDEZ et al., 2011), o que implica na necessidade de cuidados adicionais, como a orientação adequada e a vigilância no uso de fármacos por parte dos prescritores e dos responsáveis que fazem a administração medicamentosa (TANAZIO et al., 2011). Por isso, a fim de se obter os melhores resultados com o mínimo de efeitos colaterais para o paciente, faz-se necessário o uso racional dos fármacos, baseado no conhecimento e informações precisas em relação aos mecanismos de ação, indicação, contraindicação, posologia e efeitos indesejáveis (CARMO et al., 2009).

A prescrição racional de um medicamento é de extrema relevância e necessita de um conhecimento prévio adequado sobre a droga, bem como de um diagnóstico correto da

doença. Ressalta-se a necessidade de uma anamnese cuidadosa e de um exame físico detalhado para se obter um diagnóstico assertivo e escolher o plano terapêutico adequada à criança (SILVA, 2009).

FARMACOCINÉTICA EM PEDIATRIA

A farmacocinética estuda o processo de ação dos fármacos no organismo, compreendendo sua absorção, distribuição, biotransformação e eliminação. Dentre as aplicações práticas da farmacocinética, estão a determinação adequada da posologia e o seu ajuste, quando necessário, a interpretação da resposta inesperada ao medicamento e a compreensão do mecanismo de ação das drogas (SILVA, 2002b). Alguns parâmetros farmacocinéticos, como liberação, volume de distribuição e biodisponibilidade, estão relacionados à idade e afetam a dose e o intervalo de administração necessários para manter as concentrações terapêuticas ideais (FERNANDEZ et al., 2011).

Absorção

A absorção de uma droga e sua biodisponibilidade no corpo dependem, em grande parte, da via de administração (SAAVEDRA et al., 2008), cuja finalidade é transferir o fármaco do local onde foi administrado para os fluidos circulantes, como, por exemplo, para a corrente sanguínea (SILVA, 2002a).

Ao nascer, o pH gástrico é praticamente neutro e diminui para valores próximos a pH 1,0 a 3,0 dentro das primeiras 24 horas após o nascimento (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010; FERNANDEZ et al., 2011). Aos três anos, a quantidade de ácido clorídrico do estômago por quilograma de peso corporal é semelhante à excretada em adultos, atingindo, assim, os mesmos valores de pH (FERNANDEZ et al., 2011). Essas mudanças iniciais não ocorrem em bebês prematuros, que parecem ter pouco ou nenhum ácido gástrico durante os primeiros 14 dias de vida (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010; FERNANDEZ et al., 2011). As diferenças na acidez gástrica podem afetar a dissolução e a absorção de drogas (FERNANDEZ et al., 2011).

Essas alterações remetem à necessidade de ajustes posológicos, de acordo com o fármaco a ser utilizado. Em crianças, fármacos de natureza alcalina devem ser administrados em doses menores, pois apresentam uma alta biodisponibilidade, enquanto os fármacos

considerados ácidos fracos devem ser administrados em doses orais mais elevadas, para que os níveis plasmáticos terapêuticos sejam alcançados (MEDEIROS; OLIVEIRA, 2020).

Transporte, distribuição e armazenamento

O fármaco precisa alcançar o órgão-alvo em concentrações terapêuticas para exercer o efeito desejado sobre determinado processo fisiopatológico (GOLAN et al., 2009). Após a absorção, ocorre a distribuição do fármaco para vários compartimentos do corpo, conforme suas propriedades físicoquímicas, como tamanho molecular, constante de ionização, solubilidade aquosa e lipídica relativas (FERNANDEZ et al., 2011; MEDEIROS; OLIVEIRA, 2020). O processo de distribuição dos fármacos depende de fatores determinados pela fase de desenvolvimento do organismo. Assim, é necessário considerar as mudanças que ocorrem durante o desenvolvimento da criança e na vida adulta (MEDEIROS; OLIVEIRA, 2020).

Na corrente sanguínea, os fármacos são transportados na forma livre ou ligados às proteínas plasmáticas (SAAVEDRA et al., 2008). A resposta farmacológica ou os efeitos tóxicos dos fármacos decorrem da difusão passiva de sua forma livre nos tecidos (MEDEIROS; OLIVEIRA, 2020). A ligação do medicamento com proteínas totais do plasma, especialmente a albumina, no recém-nascido, é reduzida, devido a uma menor concentração das proteínas totais e à sua baixa capacidade de ligação, o que promove um aumento da fração livre dos fármacos, ou seja, um aumento na fração que possui atividade farmacológica (SAAVEDRA et al., 2008).

Durante o período neonatal, a presença da albumina fetal bem como o aumento da bilirrubina e dos ácidos graxos livres endógenos promovem o deslocamento da molécula do fármaco do sítio de ligação na proteína de transporte, aumentando seu efeito e acelerando sua eliminação devido à elevação das frações livres do fármaco (MEDEIROS; OLIVEIRA, 2020). Além disso, nas situações em que duas ou mais medicações competem pelo mesmo sítio de ligação, pode haver o aumento da fração livre dos fármacos e, conseqüentemente, efeitos tóxicos (SAAVEDRA et al., 2008).

Biotransformação

A biotransformação ou metabolização se refere ao conjunto de reações enzimáticas por meio das quais um fármaco sofrerá transformações no organismo, tornando-se mais solúvel em água para excreção (MEDEIROS; OLIVEIRA, 2020). A biotransformação pode

ocorrer pela ação de enzimas que realizam reações de óxido-redução e hidrólise, modificando a molécula do fármaco. Esse processo também pode ocorrer pela conjugação, quando moléculas são acrescentadas à estrutura do fármaco. Alguns medicamentos são biotransformados através desses dois mecanismos, ou por apenas um deles (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

O fígado é considerado o órgão mais importante para o metabolismo dos fármacos, cujo objetivo principal é transformar os medicamentos em substâncias mais solúveis em água para facilitar sua excreção. Esse processo ocorre principalmente nos hepatócitos para gerar metabólitos inativos e relativamente não tóxicos, contudo os medicamentos podem ser fonte de efeitos tóxicos. A capacidade diferente, em crianças e adultos, de metabolizarem drogas pode resultar em níveis plasmáticos mais altos ou mais baixos na população pediátrica. Além disso, alguns agentes terapêuticos podem produzir, em crianças, metabólitos que normalmente não estão presentes em adultos. Parte da eficácia e da toxicidade observadas com a administração de medicamentos em crianças são de responsabilidade desses metabólitos (FERNANDEZ et al., 2011).

Os fármacos a serem eliminados do corpo devem ser transformados em compostos mais polares e solúveis em água, o que facilita sua eliminação pelos rins, pela bile ou pelos pulmões. As drogas, em sua maioria, são metabolizadas no fígado, embora possam sofrer esse processo em outros órgãos. Por esse motivo, é importante saber o grau de maturação do fígado e entender o metabolismo hepático de uma droga. A atividade metabólica geralmente é reduzida no recém-nascido (SAAVEDRA et al., 2008) e, apesar de boa parte dos sistemas enzimáticos estarem presentes desde o nascimento, encontram-se com uma atividade reduzida e, dessa forma, o grau de metabolização de um determinado fármaco depende da idade do paciente (MEDEIROS; OLIVEIRA, 2020).

Excreção

Os medicamentos são eliminados do corpo de forma inalterada ou, na maioria dos casos, como metabólitos ativos ou inativos (SAAVEDRA et al., 2008). O principal órgão excretor é o rim (GOLAN et al., 2009), que inicia seu amadurecimento durante a gravidez e termina durante a primeira infância. Os fármacos são excretados pela filtração glomerular e pela secreção tubular ativa. Assim, as drogas que são filtradas através dos glomérulos também passam pelos processos de reabsorção tubular passiva. A filtração glomerular de uma droga

ocorre apenas com a fração livre, dependendo do fluxo sanguíneo renal e da superfície de filtração, que varia de acordo com a maturação dos rins (SAAVEDRA et al., 2008).

As crianças podem demonstrar uma taxa de biotransformação pequena, pois os sistemas enzimáticos hepáticos não estão bem desenvolvidos, o que compromete a metabolização de alguns fármacos, tornando sua eliminação mais lenta. Consequentemente, quando comparados aos que são metabolizados através da via renal, esses fármacos apresentam um maior potencial toxicológico para crianças (MEDEIROS; OLIVEIRA, 2020).

No recém-nascido a termo, a taxa de filtração e o fluxo sanguíneo renal só atingem os níveis de um adulto aos 2 anos de idade (SAAVEDRA et al., 2008). Assim, é importante levar em consideração a idade do paciente e a maturidade do sistema renal quando forem administrados fármacos que são eliminados principalmente pelos rins, no intuito de diminuir os riscos de uma intoxicação (MEDEIROS; OLIVEIRA, 2020).

Intoxicação medicamentosa em crianças

A intoxicação medicamentosa é definida como um conjunto de sinais e sintomas causados por um desequilíbrio orgânico ou estado patológico resultante da exposição a substâncias químicas encontradas nos medicamentos. A intoxicação é dependente da dose, propriedades físico-químicas da substância, concentração, via de administração, tempo e frequência da exposição, além da susceptibilidade do organismo (MEDEIROS; OLIVEIRA, 2020). A intoxicação medicamentosa em crianças corresponde a um dos fatores recorrentes que contribuem para hospitalizações, internações e busca por serviços de urgência e emergência, bem como para os casos de óbitos em crianças (SILVA, 2007).

O elevado número de intoxicações nessa população pode ser justificado por fatores inerentes à própria infância, como as diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas, o acesso a medicamentos durante a fase de crescimento, a falta de noção de perigo e o paladar pouco desenvolvido, bem como pela ausência de informações dos responsáveis sobre os usos e riscos dos medicamentos, a automedicação e o armazenamento adequado e ainda pela falta de uma política de desenvolvimento de medicamentos específicos para esse grupo (MEDEIROS; OLIVEIRA, 2020).

O uso de medicamentos *off label* aumenta o risco de toxicidade pela falta de informações adequadas e pelo uso em condições distintas daquelas avaliadas nos estudos. Nos recém-nascidos, o risco de toxicidade é mais elevado pela velocidade reduzida de eliminação do fármaco e pela diferença na sensibilidade dos órgãos-alvo. A susceptibilidade de pacientes

pediátricos a reações adversas varia durante as fases do desenvolvimento e crescimento e pode ocorrer pela falta de posologia adequada ou não estabelecida para essa população (SILVA, 2007).

A administração de medicamentos requer cuidados básicos para reduzir a ocorrência de efeitos colaterais que os fármacos originam. Em relação à administração de medicamentos a crianças, é importante ressaltar que seu uso deve seguir a prescrição médica, e o profissional deve fornecer as orientações para o uso adequado da preparação farmacêutica (ALCANTARA; VIEIRA; ALBUQUERQUE, 2003). O armazenamento inapropriado é uma das principais causas de intoxicação infantil, demonstrando que simples atitudes de prevenção – manter o medicamento fora do alcance da criança, em caixas com travas e armazenamento em armários altos ou chaveados – podem reduzir o número de casos de intoxicação no ambiente doméstico (MORAES et al., 2021).

FARMACODINÂMICA EM PEDIATRIA

A farmacodinâmica se refere à relação entre dose e efeito de drogas em um determinado órgão ou sistema (FERNANDEZ et al., 2011). A fase de desenvolvimento da criança pode alterar a ação e a resposta a um fármaco, embora exista pouca informação acerca do efeito da ontogenia humana em interações entre fármaco e receptor e as consequências dessas interações. Essa escassez de informação se deve não só às dificuldades encontradas na medição do efeito de um fármaco, mas também às considerações éticas que envolvem a realização de estudos farmacológicos em crianças saudáveis (AFONSO, 2013).

FORMAS FARMACÊUTICAS DOS MEDICAMENTOS INFANTIS

A forma farmacêutica de um medicamento se refere ao estado final de apresentação dos princípios ativos presentes em uma formulação após a adição de excipientes com a finalidade de facilitar a sua administração ao paciente e obter o efeito terapêutico desejado, com características apropriadas a uma determinada via de administração (ANVISA, 2019). Um medicamento adequado ao uso em pediatria deve apresentar uma forma farmacêutica que propicie a liberação da dose variando de acordo com a relação peso e altura da criança, segurança associada aos excipientes, palatabilidade, facilidade de deglutição, dosador e habilidade para administração compatível com a faixa etária pediátrica a que se destina (CASTRO et al., 2018).

Na pediatria, existe a necessidade de ajuste das doses e a posologia adequada deve ser calculada com base no peso ou na superfície corporal da criança, uma vez que não existem doses infantis padronizadas (CARMO et al., 2009). Para alcançar a exatidão da dose administrada, reduzir erros de medicação, aumentar a adesão ao tratamento e melhorar os resultados terapêuticos em pediatria, é essencial a disponibilidade de medicamentos sob formas farmacêuticas e formulações adequadas às necessidades das crianças (CASTRO et al., 2018). A escolha das formas farmacêuticas pediátricas também se baseia na capacidade da criança em deglutir drágeas ou comprimidos. Na maioria das vezes, dá-se preferência às preparações que podem ser administradas em menor volume, como as líquidas e mais concentradas (CARMO et al., 2009). Dentre as principais formas de apresentação dos medicamentos estão as formulações líquidas, sólidas e semissólidas.

Formas farmacêuticas líquidas

As preparações farmacêuticas líquidas são consideradas as mais indicadas para o tratamento das crianças, por apresentarem maior flexibilidade para ajustes de doses terapêuticas e facilidade de administração e deglutição, permitindo, assim, melhor adesão das crianças ao tratamento. Contudo, essas formulações podem apresentar problemas relacionados à palatabilidade, estabilidade química, física ou microbiológica, além do risco de erros na medição da dose (CASTRO et al., 2018).

A emulsão é uma forma farmacêutica líquida que contém um ou mais princípios ativos, consistindo em um sistema de duas fases que envolvem, pelo menos, dois líquidos imiscíveis. Nas emulsões, um líquido é disperso sob a forma de pequenas gotas através de outro líquido, sendo normalmente estabilizadas por meio de um ou mais agentes emulsificantes (ANVISA, 2019).

O elixir é uma solução para uso oral, líquida, límpida, hidroalcoólica, de sabor adocicado e agradável (AL HUMAID, 2018; ANVISA, 2019), na qual as moléculas do fármaco encontram-se dissolvidas e uniformemente distribuídas (CARMO et al., 2009). Já a solução é uma forma farmacêutica líquida, límpida e homogênea, que contém um ou mais princípios ativos dissolvidos em um solvente adequado ou numa mistura de solventes miscíveis, mas isenta de álcool (ANVISA, 2019). Os elixires são preparados por dissolução simples, e devem ser envasados em frascos de cor âmbar e mantidos em lugar fresco e ao abrigo da luz (ANVISA, 2019). Já a solução é uma forma farmacêutica líquida, límpida e

homogênea, que contém um ou mais princípios ativos dissolvidos em um solvente adequado ou numa mistura de solventes miscíveis, mas isenta de álcool (ANVISA, 2019).

A suspensão oral também é uma forma farmacêutica líquida, composta por partículas sólidas dispersas em um veículo líquido, no qual as partículas não são solúveis (ANVISA, 2019). A suspensão contém partículas não dissolvidas do fármaco, que necessitam ser distribuídas no veículo, por meio da agitação do frasco antes de cada uso, para garantir que as primeiras doses não tenham menos medicamento que as últimas, podendo ocorrer toxicidade ao término da terapêutica (CARMO et al., 2009). As suspensões orais podem ser administradas sob a forma de gotas ou através de dosadores (ANVISA, 2019).

O xarope é uma solução oral caracterizada pela alta viscosidade devido à presença de sacarose ou outros açúcares, agentes espessantes, edulcorantes, agentes flavorizantes e corantes na sua composição. Quando não se destinam ao consumo imediato, devem ser adicionados conservantes antimicrobianos às formulações (ANVISA, 2019).

A palatabilidade é um fator importante na administração de fármacos em crianças. A adição de açúcar no xarope, no elixir e na suspensão oral, para melhorar o sabor dessas formulações farmacêuticas, é um fator que deve ser observado de forma cautelosa na prescrição e administração nesses pacientes (CARMO et al., 2009). O consumo de açúcar é considerado fator de risco para doenças não transmissíveis, como cárie dentária, obesidade, doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2, devendo ser reduzido drasticamente nos diferentes ciclos de vida e evitado totalmente antes dos dois anos de idade (BALDASSO et al., 2020).

Formas farmacêuticas sólidas

Os comprimidos são fabricados através de um processo de compressão (PABÓN-VARELA; GONZÁLEZ-JULIO, 2017) de volumes uniformes de partículas e contém uma dose única de um ou mais princípios ativos, com ou sem excipientes, apresentando uma ampla variedade de tamanhos, formatos e marcações na superfície (ANVISA, 2019). Consistem na forma farmacêutica mais comumente encontrada e possuem vantagens em relação às demais, como a possibilidade de serem administrados de forma única, diminuindo o gosto e o odor desagradáveis, apresentar uma dosagem correta e precisa, possuir uma forma estável e poderem ser revestidos ou não. Como desvantagens, tem-se a possibilidade da perda do fármaco pela ação do suco gástrico, da não desintegração do comprimido e da irritação do trato gastrointestinal (TAVEIRA; MAGALHÃES, 2014).

As drágeas são comprimidos revestidos cuja composição se encontra no interior de um revestimento feito a partir de açúcar (TAVEIRA; MAGALHÃES, 2014; PABÓN-VARELA; GONZÁLEZ-JULIO, 2017) ou por misturas de substâncias diversas, como resinas naturais ou sintéticas, gomas, gelatinas, materiais inativos e insolúveis, plastificantes, polióis, ceras, corantes e aromatizantes (ANVISA, 2019), que conferem o nome dessa forma farmacêutica (TAVEIRA; MAGALHÃES, 2014). Os revestimentos são usados para mascarar o gosto ruim de alguns medicamentos e para a sua proteção durante a passagem pelo estômago (PABÓN-VARELA; GONZÁLEZ-JULIO, 2017).

As cápsulas são preparações de formato cilíndrico, consistência sólida (TAVEIRA; MAGALHÃES, 2014), formadas por um receptáculo duro ou mole e de volume variável. Na maioria dos casos, o receptáculo é feito de gelatina, embora, às vezes, sejam adicionadas substâncias como glicerol ou sorbitol para ajustar a sua consistência (PABÓN-VARELA; GONZÁLEZ-JULIO, 2017). As pastilhas, por outro lado, são formas farmacêuticas destinadas a se dissolverem lentamente na boca, liberando o seu princípio ativo. Por isso, contêm vários aromatizantes, açúcar e mucilagem, o que confere um sabor agradável a essas preparações (TAVEIRA; MAGALHÃES, 2014). Os medicamentos podem, ainda, se apresentar sob a forma de pó, que pode ser disperso em um ou mais excipientes. Para viabilizar a administração das doses é realizada a preparação de uma solução em água ou outro líquido. Alguns antibióticos, ácido láctico e os antiácidos podem se apresentar sob essa forma (PABÓN-VARELA; GONZÁLEZ-JULIO, 2017).

Formas farmacêuticas semissólidas

A pomada é uma preparação oleosa, com características oclusiva e adesiva (TAVEIRA; MAGALHÃES, 2014), misturada a uma base de vaselina, lanolina ou outras substâncias gordurosas (PABÓN-VARELA; GONZÁLEZ-JULIO, 2017). A pasta é uma preparação com uma quantidade elevada de material sólido, em que o pó é disperso em um ou mais excipientes. Diferentemente das pomadas, possui um efeito secante devido à grande quantidade de sólidos em sua composição (TAVEIRA; MAGALHÃES, 2014). Por isso, após sua aplicação e secagem, forma uma camada rígida (PABÓN-VARELA; GONZÁLEZ-JULIO, 2017).

Já o creme é uma forma farmacêutica semissólida que consiste em uma emulsão formada por uma fase lipofílica e outra hidrofílica (ANVISA, 2019), contendo gotículas de

uma substância oleosa dispersa em água (TAVEIRA; MAGALHÃES, 2014). Dentre as formas semissólidas, o creme possui efeito de penetração maior e propriedades umectantes (TAVEIRA; MAGALHÃES, 2014).

O gel é outra forma farmacêutica semissólida de um ou mais princípios ativos, que possui um agente gelificante para fornecer firmeza a uma solução ou dispersão coloidal (ANVISA, 2019), além de ser constituído de pequenas partículas orgânicas ou macromoléculas inorgânicas suspensas e interpenetradas por um líquido (TAVEIRA; MAGALHÃES, 2014).

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS EM PEDIATRIA

Existem diversas vias para a administração de um medicamento e a sua escolha depende das propriedades farmacológicas e dos efeitos desejados, bem como das condições físicas e cognitivas do paciente. A velocidade de absorção varia em função da via, e esse fator deve ser considerado quando da administração de um medicamento para crianças. As principais vias de administração em pediatria são via oral, via retal, via tópica e intramuscular (MEDEIROS; OLIVEIRA, 2020).

COMPOSIÇÃO DOS MEDICAMENTOS

As preparações farmacêuticas apresentam, em sua composição, o ingrediente farmacêutico ativo e os excipientes (IONOVA; WILSON, 2020). As substâncias ativas são responsáveis pela ação farmacológica, e os constituintes inativos ou excipientes são aqueles destituídos de poder terapêutico, incluídos com a finalidade de assegurar a estabilidade e as propriedades físico-químicas e organolépticas das formulações (BALBANI; STELZER; MONTOVANI, 2006).

PRINCÍPIO ATIVO

Os insumos farmacêuticos ativos consistem em substâncias químicas ativas, fármacos, drogas ou matérias-primas que possuam propriedades farmacológicas com a finalidade medicamentosa e são empregados para diagnóstico, alívio ou tratamento, modificando ou

explorando sistemas fisiológicos ou estados patológicos em benefício do paciente (ANVISA, 2019).

EXCIPIENTES

Os excipientes, de maneira geral, são agentes que possuem segurança verificada e funções específicas que proporcionam a obtenção de formas farmacêuticas seguras, estáveis, atraentes e eficazes. São utilizados com objetivos variados, como fornecer estabilidade química, física e microbiológica ao fármaco, auxiliar em sua preparação, melhorar a biodisponibilidade do princípio ativo e manter a qualidade do produto durante a estocagem (NASCIMENTO; SANTANA; SILVA JÚNIOR, 2019).

Diversos excipientes considerados apropriados para o uso interno são utilizados na indústria farmacêutica e podem ser classificados, de acordo com sua função nas formulações, em conservantes, corantes, aromatizantes ou flavorizantes, adoçantes e edulcorantes, espessantes, emulsificantes, estabilizantes e antioxidantes (BALBANI; STELZER; MONTOVANI, 2006). Ou ainda, de acordo com sua origem, em animal, como a gelatina e a lactose, vegetal, como a celulose e os açúcares, e sintéticos, como o polietilenoglicol, polissorbatos e povidona (ARAUJO; BORIN, 2012).

Esses adjuvantes farmacêuticos são substâncias auxiliares com a função de converter um fármaco em uma forma farmacêutica com perfil de liberação adequado (SENA et al., 2014). Além disso, eles possuem propriedades termodinâmicas próprias, podendo interagir com o fármaco, com outros medicamentos ou até com outros excipientes e se apresentarem heterogêneos, na forma de moléculas muito simples ou misturas de complexos naturais, sintéticos ou semissintéticos. Essas interações podem ser físicas ou químicas, as primeiras dizem respeito às forças de atração entre o fármaco e os excipientes ou à adsorção de excipientes na superfície de fármacos, por outro lado, as químicas podem desencadear o aparecimento de impurezas ou a degradação do fármaco, sendo as reações de degradação mais frequentes a hidrólise, a oxirredução, a fotólise, a isomerização e a polimerização. Por isso, esses aditivos podem modificar a solubilidade de um fármaco, alterar sua taxa de dissolução ou induzir o aparecimento de reações de decomposição, o que pode produzir medicamentos com doses subterapêuticas ou até mesmo promover a produção de substâncias tóxicas (ARAUJO; BORIN, 2012).

Os excipientes são adicionados aos insumos farmacêuticos ativos para aumentar sua estabilidade e preservação, manter a tonicidade e facilitar sua administração, garantindo o

desenvolvimento de um medicamento mais eficaz e com reduzida ocorrência de efeitos colaterais, inclusive imunogênicos (IONOVA; WILSON, 2020). Destaca-se que a estabilidade química de um fármaco pode ser reduzida caso seja incorporado em um excipiente inadequado. Essa estabilidade depende de fatores ambientais, como temperatura, umidade, luz, propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedade dos materiais da embalagem (RAMOS; MORAIS, 2013).

Conforme a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº47 de 2009, reação adversa a medicamentos designa qualquer resposta ao uso de um fármaco que seja prejudicial, não intencional, e que ocorra mesmo quando ele é utilizado nas doses comumente indicadas para profilaxia, diagnóstico e tratamento de doenças, ou para a modificação de uma função fisiológica (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009). Considera-se que os excipientes são responsáveis pelo desencadeamento de reações imunológicas que podem resultar em hipersensibilidade imediata ou tardia bem como os mecanismos não imunológicos, com produção de reações anafilactóides (SENA et al., 2014).

Geralmente, os efeitos adversos são associados equivocadamente ao princípio ativo do medicamento, sem se levar em consideração as ações dos excipientes que, apesar de serem adicionados em baixas concentrações, podem desencadear reações adversas, comprometendo a terapêutica medicamentosa, especialmente em crianças, pelo fato delas apresentarem características farmacocinéticas e farmacodinâmicas que se modificam conforme seu desenvolvimento e as tornam vulneráveis em relação ao uso de medicamentos (TANAZIO et al., 2011).

Nesse contexto, as indústrias farmacêuticas são obrigadas a descrever, na bula, os excipientes que estão contidos nos fármacos, visto que eles podem desencadear efeitos indesejáveis por intolerância ou alergia (BALBANI; STELZER; MONTOVANI, 2006). No entanto, não há obrigatoriedade quanto à discriminação das quantidades desses aditivos nas formulações, o que dificulta a averiguação se os limites especificados nas farmacopeias estão de acordo com a concentração utilizada (ARAÚJO; BORIN, 2012).

Dentre os excipientes, os adoçantes merecem destaque uma vez que os medicamentos líquidos costumam apresentar um sabor desagradável. Os adoçantes mais utilizados na indústria farmacêutica são a sacarose e os edulcorantes, que são seus substitutos artificiais (BALBANI; STELZER; MONTOVANI, 2006). Os açúcares são adicionados aos medicamentos com o objetivo de promover a adesão do paciente pediátrico ao uso dessas

formulações, uma vez que mascaram seu gosto desagradável e melhoram sua palatabilidade (LEAL et al., 2015). Além disso, são utilizados para conservar e fornecer propriedades funcionais, como viscosidade, textura, corpo e cor. No singular, açúcar costuma se referir à sacarose (BALDASSO et al., 2020).

A sacarose é um dissacarídeo composto pelos monossacarídeos glicose e frutose, obtida por meio da extração da cana-de-açúcar (*Saccharum officinarum* L.) e da beterraba (*Beta alba* L.), sendo também conhecida como açúcar de mesa. Esse importante aditivo presente na indústria alimentícia também é encontrado na indústria farmacêutica, em xaropes e pastilhas, resultando no sabor mais agradável dos medicamentos, facilitando a sua aceitação por crianças (RIBEIRO; PIROLLA; NASCIMENTO JÚNIOR, 2020).

A sacarose tem baixo custo, não deixa gosto residual e pode agir como conservante, antioxidante, além de melhorar a viscosidade dos medicamentos líquidos. Possui como desvantagens a restrição ao uso por pacientes diabéticos e pode causar a cristalização do medicamento durante seu armazenamento (BALBANI; STELZER; MONTOVANI, 2006). Além disso, a adição desse excipiente, principalmente em medicamentos de uso crônico, pode contribuir para o desenvolvimento de lesões de cárie (XAVIER et al., 2011), uma vez que a sacarose é considerada como o açúcar mais cariogênico (AL HUMAID, 2018).

Os edulcorantes, também chamados de adoçantes, podem ser definidos como produtos formulados com a finalidade de conferir o sabor doce às preparações (RIBEIRO; PIROLLA; NASCIMENTO JÚNIOR, 2020) mascarando o sabor de alguns fármacos (ARAUJO; BORIN, 2012). Os principais adoçantes utilizados em medicações são o aspartame, o sorbitol, a lactose, a sacarina e o ciclamato de sódio com o objetivo de prevenir e controlar algumas doenças, como cárie dentária, obesidade e diabetes (ARAUJO; BORIN, 2012).

Os acidulantes são substâncias adicionadas às formulações com o objetivo de aumentar a sua acidez e conferir sabor ácido. Esses adjuvantes desempenham, ainda, outras funções como reguladores de pH, agentes flavorizantes e conservantes, controlando o crescimento e desenvolvimento microbiano (AUN et al., 2011). O consumo frequente de preparações farmacêuticas com conteúdo ácido e baixo valor de pH pode estar relacionado com o aumento da incidência da erosão dentária (SCATENA et al., 2014).

CLASSES TERAPÊUTICAS DOS MEDICAMENTOS

Medicamentos são substâncias com capacidade de desencadear efeitos tóxicos, adversos ou colaterais. Algumas classes podem se tornar fatores de risco para o

desenvolvimento da cárie, levando em consideração a frequência de administração e a forma farmacêutica utilizada (SILVA et al., 2021) e da erosão dentária (MAHMOUD; OMAR, 2018). Os medicamentos de uso pediátrico são classificados de acordo com sua ação farmacológica e, entre eles, destacam-se as classes dos analgésicos, anti-inflamatórios, anti-histamínicos, antibióticos, antitussígenos, broncodilatadores, corticosteroides, expectorantes e ansiolíticos.

Os analgésicos são fármacos indicados para o tratamento de processos dolorosos em crianças e adultos. Já os anti-inflamatórios são prescritos em situações de trauma tissular e inflamação (CARMO et al., 2009), assim como os corticosteroides que também agem em diversos componentes da resposta inflamatória (MACEDO; OLIVEIRA, 2002).

Os anti-histamínicos são indicados principalmente para o tratamento de processos alérgicos (ROCHA JÚNIOR, 2002). Alguns anti-histamínicos apresentam elevado teor de sólidos solúveis totais, o que caracteriza a presença de edulcorantes e açúcares nas formulações, conferindo-lhes potencial cariogênico. Além disso, podem apresentar pH endógeno inferior a 5,5 e alta acidez titulável (LEAL et al., 2015), o que permite considerar a possibilidade da ocorrência de desmineralização dental e, assim, a manifestação de lesões erosivas (SILVA et al., 2015).

Os antibióticos são medicamentos que possuem ação antimicrobiana, sendo indicados para o tratamento de infecções (ADAFRE et al., 2019). A ampla prescrição de antibióticos é preocupante, pois esses medicamentos comumente apresentam açúcar em suas formulações e quanto maior a frequência de uso, maior será o número de desafios cariogênicos a que as estruturas dentárias estarão submetidas. Embora os antibióticos sejam utilizados por períodos curtos, que variam de cinco a 14 dias, a formulação pode ser capaz de promover a desmineralização do esmalte em apenas dez dias de utilização, se o paciente negligenciar a higiene bucal. A identificação de excipientes presentes nos antibióticos líquidos de uso infantil que representam um fator de risco para a cárie dentária ressalta a necessidade da prescrição cautelosa desses fármacos, bem como da orientação quanto ao momento oportuno para a sua administração e a adoção de medidas de higiene bucal (XAVIER et al., 2011).

Os broncodilatadores são formulações farmacêuticas usadas no tratamento de doenças inflamatórias respiratórias caracterizadas por hiper-responsividade brônquica e por limitação do fluxo aéreo (CAVALCANTE; MARTINS; CRUZ, 2002). Esses medicamentos atuam no relaxamento da musculatura lisa podendo afetar o esfíncter esofágico além dos brônquios e, assim, potencializar o refluxo gastroesofágico, que é um fator etiológico reconhecido para a erosão dentária. Além do potencial erosivo, o uso prolongado de medicamentos estimulantes

β 2 adrenorreceptores, como o salbutamol, podem levar à diminuição do fluxo salivar, potencializando o seu efeito erosivo (HELLWIG; LUSI, 2006).

Os antitussígenos são formulações farmacêuticas que atuam no tratamento da tosse (RIZZO; ARAUJO; CRUZ, 2002) e geralmente possuem, em sua composição, grande quantidade de açúcares e aspecto viscoso, podendo apresentar baixos valores de pH e sacarose, o que indica potencial para o desenvolvimento de lesões cariosas (LEAL et al., 2015).

Os expectorantes são fármacos mucoativos e podem ser definidos como agentes que possuem primariamente a capacidade de modificar a produção e a secreção de muco, sua natureza, sua composição e sua interação com o epitélio ciliado. Mucolíticos, expectorantes, fluidificantes, demulcentes e mucocinéticos são terminologias utilizadas como sinônimas e essas formulações podem ser classificadas como promotores do transporte de muco, indutores de secreção reflexa, modificadores das características físico-químicas das secreções e estimuladores da atividade secretora das glândulas mucosas (RIZZO; ARAUJO; CRUZ, 2002). Alguns xaropes expectorantes podem provocar queda do pH do biofilme dental para um nível abaixo de 5,5 em poucos minutos, podendo ser capaz de promover a desmineralização do esmalte (SANTINHO; WALDOW; SANTOS, 2008).

O uso de ansiolíticos no paciente infantil é indicado apenas quando há presença de ansiedade, medo e fobia. Em relação ao tratamento odontológico, se ocorrer resistência, pode-se indicar um ansiolítico previamente à consulta odontológica. No entanto, ressalta-se que, no atendimento à criança, deve-se dar preferência à abordagem não medicamentosa (CARMO et al., 2009).

SAÚDE BUCAL DA CRIANÇA

A saúde bucal faz parte da saúde geral do indivíduo e a educação em saúde bucal deve se iniciar nos primeiros anos de vida, por meio de medidas de prevenção, como higiene bucal, utilização de fluoretos e o controle da dieta, que interferem no processo de desenvolvimento de doenças bucais (SILVA; SOUZA; TURA, 2006). A utilização de medidas preventivas desde os primeiros anos de vida auxilia no desenvolvimento de hábitos saudáveis que contribuirão para a manutenção da saúde bucal (SILVA; SOUZA; TURA, 2006; GOMES-FILHO; CRUZ; PASSOS, 2009).

PRINCIPAIS AGRAVOS EM SAÚDE BUCAL

Cárie dentária

Apesar da redução de sua prevalência nos últimos anos, a cárie dentária é considerada um problema de saúde pública (NUNES; SAMPAIO, 2021). A cárie, na primeira infância, é uma doença com alta prevalência, e lesões não tratadas em dentes decíduos afetam mais de 600 milhões de crianças no mundo, gerando impacto na qualidade de vida dessas crianças e seus familiares (BALDASSO et al., 2020).

A cárie dentária é uma doença multifatorial (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008; NORONHA et al., 2019; SILVA et al., 2021) e comportamental, que envolve fatores biológicos e psicossociais (BALDASSO et al., 2020), mas que tem como único fator causal específico os açúcares livres (NORONHA et al., 2019; BALDASSO et al., 2020). Todos os demais fatores que estão envolvidos no processo somente modificam a velocidade das propriedades cariogênicas da sacarose (BALDASSO et al., 2020).

Os carboidratos da dieta quando fermentados pelas bactérias acidogênicas do biofilme causam a desmineralização do esmalte. Após a ingestão de carboidratos, especialmente a sacarose, há uma queda rápida do pH no biofilme, o que ocasiona mudanças na composição da matriz. A exposição frequente ao açúcar conduz à produção contínua de ácido e a consequente desmineralização da estrutura dentária (BALDASSO et al., 2020). Quando a perda mineral é maior que a reposição feita naturalmente pela saliva, surgem as lesões de cárie, inicialmente como manchas brancas opacas, até cavidades ocasionadas pela fratura do esmalte (CARVALHO, 2017).

Com o desenvolvimento de lesões de cárie em estágio mais avançado, a criança pode apresentar um quadro de infecção, dor, desconforto, perda prematura dos dentes, trauma psicológico, limitações sociais e funcionais, prejudicando a sua qualidade de vida. A dor de origem dentária é a consequência imediata mais comum de cáries não tratadas em crianças, limitando suas atividades cotidianas, como comer, dormir e brincar, podendo afetar também seu rendimento escolar (LOSSO et al., 2009; BALDASSO et al., 2020).

As bactérias cariogênicas, particularmente o *Streptococcus mutans*, que são encontradas em biofilmes dentários aderidos à superfície do dente participam do processo de desenvolvimento das lesões cariosas (AL HUMAID, 2018). Trata-se de uma doença resultante do processo de solubilização dos tecidos duros dos dentes, causada pela ação bacteriana e mediada por um fluxo físico-químico de íons dissolvidos em água. A cárie resulta do desequilíbrio dos sucessivos ciclos de desmineralização e remineralização (DES x RE) dos

tecidos dentários duros e do suprimento de íons da saliva, como o cálcio e o fosfato (SILVA; SOUZA; TURA, 2006). A perda do equilíbrio DES X RE ocorre quando o pH atinge níveis críticos para o esmalte e a dentina (HUJOEL; LINGSTROM, 2017).

A superfície dentária é constantemente exposta a produtos provenientes da dieta, do metabolismo microbiano e dos produtos de higiene bucal e terapêuticos. O esmalte dentário pode sofrer um processo de desmineralização desencadeado por ácidos do metabolismo da sacarose por microrganismos bucais, além daqueles da própria dieta ou de origem intrínseca, decorrentes da regurgitação. Os fatores dietéticos influenciam o perfil do risco de cárie em função do tipo, concentração e adesividade do carboidrato, bem como da sua frequência de ingestão (NUNES; SAMPAIO, 2021).

Além dos já mencionados, outros fatores podem influenciar no processo de desenvolvimento e progressão da cárie, tais como composição do biofilme, capacidade tampão e fluxo salivar, exposição ao flúor, podendo sua magnitude variar de um indivíduo para outro e também de um sítio para outro. Os carboidratos fermentáveis – incluindo sacarose, glicose, frutose, lactose, maltose e amido – podem ter efeitos locais no processo de desenvolvimento de lesões de cárie, por serem metabolizados pelos microrganismos do biofilme dental, com a liberação de produtos finais ácidos, dos quais o lactato e o piruvato desempenham um papel importante (HUJOEL; LINGSTROM, 2017).

Para a prevenção da cárie, é necessário conhecer sua etiologia e os fatores de risco para seu desenvolvimento (LOSSO et al., 2009). Seu diagnóstico é visual e realizado por meio de exame clínico, podendo ser complementado com exames radiográficos. É importante avaliar os sinais da atividade da doença, como manchas brancas ou cavidades (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008). O controle e a reversão de tal doença são possíveis caso ela seja diagnosticada em estágio inicial, que é a presença de mancha branca de aspecto rugoso e opaco no esmalte dental, sem cavitação. Quando clinicamente se observa a presença de cavidades dentárias, há necessidade de tratamento curativo e preventivo, a fim de modificar as condições que levaram ao desenvolvimento da doença cárie. A evolução da doença é capaz de causar grande destruição dos dentes, ou até mesmo sua perda, podendo resultar em complicações locais, sistêmicas, psicológicas e sociais (LOSSO et al., 2009).

O tratamento da cárie tem por objetivo restabelecer o equilíbrio entre os processos de desmineralização e remineralização das estruturas dentárias, paralisar ou reduzir a progressão das lesões e promover a restauração ou reabilitação, quando necessário. O tratamento deve ser individualizado e compreende: instrução de higiene bucal, incluindo orientações sobre a escovação, uso do fio dental, limpeza da língua e frequência de higienização; remoção

profissional de placa por meio de profilaxia; adequação do meio bucal; remoção seletiva do tecido cariado e selamento das cavidades com material restaurador provisório; e remoção de outros fatores retentivos de placa, como restos radiculares. O controle da atividade da doença envolve a avaliação das causas do desequilíbrio identificado e a intervenção sobre os fatores determinantes, o que inclui ações educativas para controle de placa, uso tópico de flúor e aconselhamento dietético (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

O conhecimento sobre o mecanismo fisiopatológico da cárie dentária envolve diversos elementos que influenciam a fisiologia da cavidade bucal em condições específicas. As formulações medicamentosas que apresentam sacarose em sua composição e maior viscosidade podem reduzir o *clearance* salivar, o que, associado à capacidade de promover hipossalivação, pode acelerar o processo de desmineralização (SILVA et al., 2021).

Muitas formulações farmacêuticas líquidas apresentam açúcares em sua composição a fim de mascarar o gosto desagradável de alguns ingredientes ativos. O aumento do uso de medicamentos fez com que esses produtos se tornassem uma fonte de intoxicação doméstica, principalmente em crianças, que são atraídas por suas características organolépticas provenientes da adição de açúcares e edulcorantes. Dentre esses, pode-se destacar a utilização de sacarose, sacarina sódica, sorbitol, ciclamato sódico, stevia rebaudiana e aspartame (SANTINHO; WALDOW; SANTOS, 2008).

Os medicamentos líquidos de uso pediátrico podem apresentar, em sua composição, teores elevados de sacarose, bem como baixo pH endógeno, promovendo alta cariogenicidade, pois ensejam uma rápida queda do pH bucal, que é mantido em níveis baixos por longos períodos de tempo, o que contribui para a desmineralização ou inibição do processo de remineralização dos dentes. A etiologia da cárie dentária é complexa e também está associada à higiene bucal das crianças. Somada a isso, a alta viscosidade dos medicamentos dificulta a capacidade tampão da saliva e o baixo fluxo salivar durante a noite. Alguns fármacos, cujos efeitos colaterais reduzem o fluxo salivar, também tornam as crianças mais suscetíveis à cárie frente ao uso dessas medicações (LEAL et al., 2015).

Na literatura, está documentada a relação entre medicamentos que contêm açúcar e o desenvolvimento de cárie dentária (NEVES; PIERRO; MAIA, 2007; ARORA; MUKHERJEE; ARORA, 2012). Essa associação tem sido observada especialmente em crianças com doenças crônicas, que necessitam fazer uso de medicamentos por longos períodos de tempo. Uma dieta rica em carboidratos juntamente com uma alta frequência e um uso prolongado de alimentos e bebidas açucarados fornecem as condições ideais para o início do desenvolvimento de cárie (AL HUMAID, 2018). Fatores como o conteúdo em açúcar, a

frequência, a dose e o padrão de uso devem ser analisados para se determinar o potencial cariogênico de um medicamento. Além disso, é importante considerar as características de cada indivíduo, como taxa de fluxo salivar e capacidade tampão (ACHARYA et al., 2019).

A perda precoce dos dentes decíduos deve ser evitada, pois são importantes para o adequado desenvolvimento e crescimento dos arcos maxilares, a organização correta da oclusão e a função mastigatória, além de poder acarretar sérias consequências para a dentição permanente (LOSSO et al., 2009). A cárie dentária e, particularmente, a cárie precoce da infância, que possui sua etiologia e evolução já conhecidas, pode ser erradicada ou ter sua evolução controlada, ao se adotarem medidas educativas mais precocemente, através de um trabalho multidisciplinar e multiprofissional. Sabe-se que a orientação de hábitos de higiene, a dieta adequada e o uso racional do flúor podem contribuir para a melhor situação da saúde bucal da criança (HUJOEL; LINGSTROM, 2017).

O flúor é um agente terapêutico que reduz a taxa de desmineralização e aumenta a incorporação de mineral nos tecidos duros dentários. Desde os anos 1970, observa-se o declínio da cárie na população, e esse fato está associado, principalmente, à exposição diária ao flúor durante a escovação dos dentes com dentifrício fluoretado, que deve conter, pelo menos, 1000 ppm de flúor em sua formulação. Crianças abaixo de seis anos de idade, devido à dificuldade em controlar a ingestão acidental de doses potencialmente tóxicas, devem ter acesso ao creme dental fluoretado sob a supervisão contínua dos pais ou responsáveis (NORONHA et al., 2019).

Do nascimento do primeiro dente até os 12 meses, recomenda-se a utilização de uma quantidade de creme dental fluoretado equivalente ao tamanho de meio grão de arroz cru (CARVALHO, 2017); dos 12 meses até os três anos de idade recomenda-se a quantidade equivalente ao tamanho de um grão de arroz (CARVALHO, 2017; NORONHA et al., 2019); e, a partir dos três anos, a quantidade deve ser semelhante a um grão de ervilha (CARVALHO, 2017).

Erosão dentária

O desgaste dentário é um processo multifatorial (LUSSI; JAEGGI, 2006; ALMEIDA et al., 2020) que pode ser classificado de acordo com sua origem em abfração, abrasão, erosão, ou ainda a união de um ou mais fatores (ALMEIDA et al., 2020). A erosão dentária é definida como uma perda da substância dentária por processo químico que não envolve a participação de bactérias (ARORA; MUKHERJEE; ARORA, 2012), tendo como etiologia

uma fonte de ácido, que pode ser intrínseca, extrínseca (HELLWIG; LUSI, 2006; ARORA; MUKHERJEE; ARORA, 2012; ALMEIDA et al., 2020) ou de fatores idiopáticos (ALMEIDA et al., 2020). O principal fator etiológico extrínseco é proveniente de ácidos presentes na dieta, que são derivados de frutas, bebidas e alimentos ácidos, além de fármacos (ALMEIDA et al., 2020). As três propriedades de um ácido que contribuem para seu potencial erosivo são a quantidade de ácido disponível, a concentração do íon H^+ , e a força relativa do ácido ou facilidade com que ele irá liberar íons H^+ (ARORA; MUKHERJEE; ARORA, 2012).

A fisiopatologia da erosão é complexa e possui dois estágios de desenvolvimento. A fase erosiva inicial corresponde ao amolecimento do esmalte e resulta na perda de resistência mecânica e da integridade estrutural. O segundo estágio é denominado de desgaste dentário erosivo e é caracterizado pela desmineralização prolongada da superfície do dente pela ação de forças mecânicas sobre a área amolecida, levando à perda irreversível do esmalte dentário (OLIVEIRA et al., 2017). A erosão dentária resulta em uma superfície dentária lisa e brilhante, com a perda de esmalte e (ou) dentina, que, a depender de seu nível, pode desencadear sensibilidade, dor e danos estéticos (RUIZ et al., 2020).

Os dentes decíduos apresentam diferenças morfológicas em relação aos permanentes por serem menores, e seu esmalte mais fino. Por esse motivo, o processo erosivo atinge a dentina mais precocemente, podendo causar uma lesão avançada após a exposição frequente a ácidos, em comparação com os dentes permanentes. A sobreposição da erosão com atrito e (ou) abrasão é provavelmente mais pronunciada nos dentes decíduos do que nos permanentes (HELLWIG; LUSI, 2006).

Enquanto, no processo de cárie, o biofilme dentário deve apresentar um pH inferior a 5,5, para a erosão dentária não existe um “pH crítico” correspondente a um valor de pH no qual a solução erosiva é exatamente saturada em relação ao esmalte. Isso depende tanto da solubilidade do tecido mineralizado quanto dos constituintes minerais presentes na solução. Os agentes causadores da erosão geralmente apresentam pH menor que 4,5, ocasionando, inicialmente, o amolecimento da superfície dentária, seguido por dissolução contínua de camada por camada dos cristais de esmalte, culminando em uma perda permanente de volume, podendo nos estágios mais avançados, expor a dentina (BUZALAF; OLIVEIRA; MAGALHÃES, 2017).

Por isso, qualquer estímulo que induza a redução do pH bucal de forma frequente e que entre em contato com a superfície dentária oferece risco de desmineralização por desorganização dos cristais de hidroxiapatita $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$, causando a perda dos tecidos mineralizados (SILVA et al., 2021).

Algumas formulações farmacêuticas são ácidas, apresentando baixo pH e alta acidez titulável, podendo atuar como agentes etiológicos extrínsecos para o desenvolvimento de lesões erosivas nos dentes, principalmente se utilizadas com frequência e (ou) por um longo período de tempo (HELLWIG; LUSI, 2006; ARORA; MUKHERJEE; ARORA, 2012). Dessa forma, a acidez presente em algumas formulações infantis contribui para agravar seu efeito erosivo, como ocorre com os xaropes infantis com baixo pH que são capazes de desenvolver erosão em esmalte bovino (NEVES; PIERRO; MAIA, 2007).

O uso frequente de medicamentos ácidos, que entram em contato direto com os dentes, foi identificado como um fator etiológico da erosão dentária, não só em adultos, mas também em crianças e adolescentes (LUSI; JAEGGI; 2006). Alguns medicamentos, como tranquilizantes, anti-histamínicos e antieméticos podem contribuir para aumentar o risco de erosão ao reduzir a taxa de fluxo salivar e (ou) a capacidade tampão da saliva (HELLWIG; LUSI, 2006).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A compreensão da dimensão multifatorial da doença cárie e da erosão dentária permite considerar o uso frequente de medicamentos pediátricos, especialmente as formulações líquidas, como fatores de risco para essas condições clínicas. A presença de açúcares, acidulantes e conservantes na composição dos medicamentos pediátricos confere a esses produtos potencial cariogênico e erosivo.

A presença de acidulantes, de açúcar e de seus substitutos nos medicamentos pediátricos constitui uma necessidade para mascarar o sabor desagradável de alguns princípios ativos, bem como para sua conservação. A preferência pelo sabor doce é uma condição inata às crianças, e é, muitas vezes, reforçada por padrões alimentares caracterizados pelo alto consumo de alimentos e bebidas açucaradas e ácidas. A associação desse tipo de perfil alimentar com o uso frequente de medicações que contêm açúcares e ácidos potencializa o risco de cárie e erosão em crianças.

Os profissionais de saúde devem fornecer orientação adequada para a higiene bucal das crianças, especialmente daquelas que apresentam doenças crônicas, após a administração de medicamentos via oral. É imprescindível que instruções claras e objetivas quanto à higiene bucal sejam realizadas após a prescrição de medicamentos, especialmente sob a forma líquida, com baixo pH, conteúdo em açúcar e que diminuam o fluxo salivar, com o objetivo de

prevenir o desenvolvimento da cárie e da erosão dentária, bem como estabelecer hábitos de higiene para a promoção da saúde bucal.

REFERÊNCIAS

ACHARYA, S. *et al.* Knowledge, attitude, and practice of pediatricians regarding pediatric liquid medicaments on long-term oral health a cross-sectional study in Bhubaneswar, Odisha. *J. Pharm. Bioallied. Sci.*, Mumbai, v. 11, n. 3, p. 540-546, 2019.

ADAFRE, G. L. *et al.* Introdução e classificação dos antimicrobianos. *In:* MACHADO, O. V. O. *et al.* **Antimicrobianos**: revisão geral para graduandos e generalistas. Fortaleza: Ed Unichristus, 2019. p. 16-22. Disponível em: <https://unichristus.edu.br/wp-content/uploads/2020/10/Antimicrobianos-Revis%C3%A3o-Geral-para-Graduandos-e-Generalistas.pdf>.> Acesso em: 30 set. 2021.

AFONSO, A. M. M. *Farmácia clínica em pediatria*. 2013. 98f. Dissertação (Mestrado) - Universidade do Algarve, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Departamento de Química e Farmácia, Portugal, 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). *Farmacopeia Brasileira*. 6. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. v. 1.

AL HUMAID, J. Sweetener content and cariogenic potential of pediatric oral medications: a literatura. *Int. J. Health Sci.*, v. 12, n.3, p.75-82, 2018.

ALCANTARA, D. A.; VIEIRA, L. J. E. S.; ALBUQUERQUE, V. L. M. Intoxicação medicamentosa em criança. *Rev. Bras. Pesqui. Saúde*, Vitória, v. 16, n.1/2, p.10-16, 2003.

ALMEIDA, K. M. F. *et al.* Lesão cervical não cariiosa: uma abordagem clínica e terapêutica. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 1, p. 189-202, 2020.

ARAÚJO, A. C. F.; BORIN, M. F. Influência de excipientes farmacêuticos em reações adversas a medicamentos. *Brasília Med.*, Brasília, v. 49, n. 4, p. 267-278, 2012.

ARORA, R.; MUKHERJEE, U.; ARORA, V. Erosive potential of sugar free and sugar containing pediatric medicines given regularly and long term to children. *Indian J. Pediatr.*, Calcutta, v. 79, n. 6, p.759-763, 2012.

AUN, M. *et al.* Aditivos em alimentos. *Rev. bras. alergia imunopatol.*, v. 34, n. 5, p.177–186, 2011.

BALBANI, A. P.; STELZER, L. B.; MONTOVANI, J. C. Excipientes de medicamentos e as informações da bula. *Ver. Bras. Otorrinolaringol.*, São Paulo, v.72, n. 3, p. 400-406, 2006. DOI: 10.1016/s1808-8694(15)30976-9.

BALDASSO, C. N. *et al.* Açúcar e saúde bucal: uma revisão crítica da literatura. *Stomatos*, Canoas, v. 26, n. 50, p. 46-55, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretoria Colegiada. *Resolução da Diretoria Colegiada- RDC nº47, de 8 de setembro de 2009.*

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Saúde bucal*. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 92 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). (Cadernos de Atenção Básica, 17).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Formulário Terapêutico Nacional 2010: Renome 2010*. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 1135 p.

BUZALAF, M. A. R.; OLIVEIRA, R. C. de; MAGALHÃES, A. C. Desmineralização-remineralização: cárie e erosão dentárias. *In: MAGALHÃES, A. C.; OLIVEIRA, R. C. de; BUZALAF, M. R. F. Bioquímica básica e bucal*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p 183-191.

CARMO, E. D. *et al.* Prescrição medicamentosa em odontopediatria. *Rev. Odontol. UNESP*, Marília, v. 38, n. 4, p. 256-262, 2009.

CARVALHO, D. M. O que o pediatra precisa saber sobre cuidados odontológicos na primeira infância. *Rev. Ped. SOPERJ*, Rio de Janeiro, v. 17, n. 2, p. 8-9, 2017.

CASTRO, J. C. *et al.* Adequação às faixas etárias pediátricas de medicamentos novos registrados no Brasil de 2003 a 2013. *J. Einstein*, São Paulo, v.16, n. 4, 2018.

CAVALCANTE, M. N.; MARTINS, A. C. P.; CRUZ, A. A. Farmacoterapia da asma brônquica. *In: SILVA, P. Farmacologia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. cap.76, p.752-758.

FERNANDEZ, E. *et al.* Factors mechanisms for pharmacokinetic differences between pediatric population and adults. *Pharmaceutics*, Basel, v. 3, n.1, p. 53-72, 2011.

GOLAN, D. E. *et al.* *Princípios de farmacologia - a base fisiopatológica da Farmacoterapia*. 2. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2009.

GOMES-FILHO, I.S.; CRUZ, S. S. da; PASSOS, J.S. Avaliação da condição bucal: o que é importante para o pediatra saber? *In: SILVA, L. R. Diagnóstico em pediatria*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. cap.103, p.1022-1030.

HELLWIG, E.; LUSSI, A. Oral hygiene products and acidic medicines. *In: LUSSI, A. Dental erosion. Monogr. Oral Sci.*, Karger, 2006. cap. 7.3, p. 112-118.

HUJOEL, P. P.; LINGSTROM, P. Nutrition, dental caries and periodontal disease: a narrative review. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 44, n.18, p. 79-84, 2017.

IONOVA, Y.; WILSON, L. Biologic excipients: Importance of clinical awareness of inactive ingredients. *PLoS ONE*, San Francisco, v. 15, n. 6, p. 1-13, 2020.

LEAL, W. M. da S. *et al.* Entendendo a relação entre medicamentos de uso pediátrico e cárie dentária. *Rev. Ped. SOPERJ*, Rio de Janeiro, v. 15, n. 2, p. 16-21, 2015.

LOSSO, E. M. *et al.* Cárie precoce e severa na infância: uma abordagem integral. *J. Pediatr.*, St Louis, v. 85, n. 4, p. 295-300, 2009.

LUSSI, A.; JAEGGI, T. Dental erosion in children. *In: LUSSI, A. Dental erosion. Monogr. Oral Sci.*, Karger, 2006. cap. 9, p. 140-151.

MACEDO, J. M. S. de; OLIVEIRA, I. R. de. Corticosteróides. *In: SILVA, P. Farmacologia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. cap.83, p. 826-841.

- MAHMOUD, E. F.; OMAR, O. M. Erosive and cariogenic potential of various pediatric liquid medications on primary tooth enamel: A SEM study. *Dent Med Probl.*, v. 55, n. 3, p. 247–254, 2018.
- MEDEIROS, I. A. S.; OLIVEIRA, F. S. Farmacoterapia pediátrica: as particularidades da utilização de fármacos em pediatria. *Revista Saúde & Ciência Online*, Paraíba, v. 9, n. 3, p.117-133, 2020.
- MORAES, D. Q. *et al.* Intoxicação por medicamentos em crianças no ambiente doméstico: revisão sistemática. *Brazilian Applied Science Review*, Curitiba, v. 5, n. 3, p. 1404-1418, 2021.
- NASCIMENTO, J. F.; SANTANA, E. A.; SILVA JÚNIOR, A. C. S. Excipientes presentes em medicamentos antimicrobianos de diferentes marcas comerciais. *Revista Arquivos Científicos (IMMES)*, Macapá, v. 2, n.1, p. 4-11, 2019.
- NEVES, B. G.; PIERRO, V. S. S.; MAIA, L.C. Percepções e atitudes de responsáveis por crianças frente ao uso de medicamentos infantis e sua relação com cárie e erosão dentária. *Ciênc. Saúde Colet.*, Rio de Janeiro, v. 12, n. 5, p. 1295-1300, 2007.
- NORONHA, J. C. *et al.* Saúde bucal na infância e adolescência. *Rev. Med. Minas Gerais*, Belo Horizonte, v. 29, n. 13, p. 86-90, 2019.
- NUNES, P. S.; SAMPAIO, F. C. Avaliação da capacidade tampão salivar em biofilmes dentais in vivo expostos a bebidas ácidas. *Saúde Colet.*, São Paulo, v. 11, n. 62, p. 5224-5229, 2021.
- PABÓN-VARELA, Y.; GONZÁLEZ-JULIO, L. K. *Formas farmacêuticas*. Bogotá: Ediciones Universidad Cooperativa de Colombia, n. 12, 2017.
- RAMOS, G.; MORAIS, D. C. M. Revisão de literatura sobre excipientes em farmácia de manipulação. *Foco*, v. 4, n. 5, p.11-26, 2013.
- RIBEIRO, T. R.; PIROLLA, N. F. F.; NASCIMENTO JÚNIOR, N. M. Adoçantes Artificiais e Naturais: Propriedades Químicas e Biológicas, Processos de Produção e Potenciais Efeitos Nocivos. *Rev. Virtual Quim.*, Rio de Janeiro, v.12, n. 5, p. 1-42, 2020.
- RIZZO, J. A.; ARAUJO, N. N.; CRUZ, A. A. Fármacos mucoativos e antitussígenos. *In: SILVA, P. Farmacologia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. cap.75, p.746-751.

ROCHA JÚNIOR, M. A. Histamina e anti-histamínicos. In: SILVA, P. *Farmacologia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. cap.57, p.566-578.

RUIZ, D. R. *et al.* *Guia de saúde oral materno-infantil*. Global child dental fund (UK); Sociedade Brasileira de Pediatria, p.1-30, 2020.

SAAVEDRA, S. I. *et al.* Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico, visión actual. *Rev. Chil. Pediatr.*, Santiago, v. 79, n. 3, p. 249-258, 2008.

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. 92-94, 2008.

SCATENA, C. *et al.* In Vitro Erosive Effect of Pediatric Medicines on Deciduous Tooth Enamel. *Brazilian Dental Journal.*, v. 25, n. 1, p. 22-27, 2014.

SENA, L. C. S. *et al.* Excipientes farmacêuticos e seus riscos à saúde: uma revisão da literatura. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde*, São Paulo, v. 5, n. 4, p. 25-34, 2014.

SILVA, A. C. *et al.* Potencial cariogênico de medicamentos, fármacos e drogas: Uma revisão. *Res. Soc. Dev.*, v. 10, n. 4, p. 1-9, 2021.

SILVA, C. O. *et al.* Avaliação do potencial cariogênico de anti-histamínicos de uso pediátrico. *Elet. J. Pharm.*, v. 12, n. 3, p. 15-22, 2015.

SILVA, E. V. da. Crianças e medicamentos: os riscos que podem sobrepor os benefícios. Conselho Federal de Farmácia. Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos – CEBRIM/CFF, *Boletim Farmacoterapêutica*, v.12, n. 6, p. 1-6, 2007.

SILVA, J. B. O. R.; SOUZA, I. P. R.; TURA, L. F. R. *Saúde bucal da criança: manual de orientação para profissionais e estudantes da área da saúde*. Minas Gerais: Universidade José do Rosário Velano - UNIFENAS, 2006. 38 p.

SILVA, L. R. Peculiaridades da Farmacologia em Pediatria. In: SILVA, L. R. *Diagnóstico em pediatria*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. cap. 20, p.126-146.

SILVA, P. Absorção das drogas. *In: SILVA, P. Farmacologia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002b. cap.8, p.32-41.

SILVA, P. Farmacocinética. *In: SILVA, P. Farmacologia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002a. cap.5, p.25-27.

TANAZIO, L. *et al.* Reações adversas dos adjuvantes farmacêuticos presentes em medicamentos para uso pediátrico. *HU Revista*, Juiz de Fora, v. 37, n.1, p. 63-68, 2011.

TAVEIRA, C. C.; GUIMARÃES, R. S. F. Conceitos básicos em farmacologia. *In: TAVEIRA, C. C.; GUIMARÃES, R. S. F. Fundamentos de farmacologia*. Brasília: NT editora, 2014. cap. 1, p. 9-24.

XAVIER, A. F. C. *et al.* Antibióticos líquidos de uso pediátrico: caracterização físico-química. *HU Revista*, Juiz de Fora, v. 37, n. 4, p. 397-401, 2011.