

## AVALIAÇÃO DO POTENCIAL CARIOGÊNICO DE ANTI-HISTAMÍNICOS DE USO PEDIÁTRICO

Cíntia Oliveira da Silva, Maria Elisangela Sousa dos Reis, Kliciene Fantin Pinheiro Santana, Felipe Piloni Maestri, Cassiano Junior Saatkamp, Regis Piloni Maestri\*

Instituto Esperança de Ensino Superior (IESPES)

\*E-mail: regismaestri@hotmail.com

Submetido em: 13/04/2015

Aceito em: 16/06/2015

Publicado em: 30/09/2015

### Resumo

A cárie dentária destaca-se como a doença que mais acomete a cavidade oral, podendo atingir todas as faixas etárias, desde crianças a idosos. O objetivo desta pesquisa foi avaliar o potencial cariogênico de anti-histamínicos de uso pediátrico. Cinco medicamentos anti-histamínicos de uso infantil com apresentação líquida, e que constam na lista de medicamentos de referência da Agência de Vigilância Sanitária foram avaliados. Foi determinado o pH dos medicamentos, a concentração de sólidos solúveis (°Brix) e a determinação do teor de açúcares totais. Verificou-se que todos os medicamentos apresentaram pH menor que 5,5, sendo, portanto, ácidos e potencialmente cariogênicos aos tecidos dentais. Em relação aos sólidos solúveis totais (°Brix) a dexclorfeniramina apresentou o menor valor de °Brix (10,4%) e o cetotifeno o maior valor de °Brix (60,4%). Em relação aos açúcares totais, o percentual variou de 2,28% (cetotifeno) a 16,76% (loratadina). Os medicamentos anti-histamínicos analisados têm um alto potencial cariogênico, visto que, possuem baixo pH e elevado teor de sólidos solúveis totais. Torna-se imprescindível, portanto, que haja uma atenção maior sobre o tema, objetivando que os profissionais de saúde reconheçam a possível relação entre o uso de medicamentos pediátricos e a cárie dentária, com o intuito de orientar adequadamente os responsáveis sobre os cuidados necessários para minimizar possíveis efeitos deletérios na saúde oral de pacientes infantis.

**Palavras-chave:** Cárie dentária, medicamento pediátrico, potencial cariogênico.

### Assessment of Cariogenic Potential of Antihistamines for Pediatric Use

#### Abstract

Tooth decay stands out as the disease that most affects the oral cavity, including all age groups, from children to seniors. The objective of this research was to evaluate the cariogenic potential of antihistamines for pediatric use. Five antihistaminic medications were evaluated during the study period. The study determined the pH of the drugs, the concentration of soluble solids (Brix degrees), and the total sugar content of the sample. The results showed that all drugs have a pH less than 5.5, thus, being acidic and potentially cariogenic. In relation to the total of soluble solids (Brix degrees), the dexchlorpheniramine presented the lowest Brix value (10.4%), whereas the ketotifen, the highest Brix value (60.4%). In regard to the entire sugar concentration, the percentage ranged from 2.28% (ketotifen) to 16.76% (loratadine). The studied antihistamines have a high cariogenic potential, since they have a low pH and high content of soluble solids. Thus, it is essential to bring more attention to this issue, in order to help health professionals acknowledge the possible relation between the use of medications and dental caries, so they can properly guide those who are responsible for the care of children, minimizing possible deleterious effects on patients' oral health.

**Keywords:** Dental caries, pediatric medicine, cariogenic potential.

## Evaluación del Potencial Cariogenicos Antihistamínicos de Uso Pediátrico

### Resumen

La caries dentaria se destaca como una enfermedad que más acomete la cavidad oral, pudiendo alcanzar todas las edades, desde niños a viejos. El objetivo de esta investigación fue evaluar el potencial cariogenico de los antihistamínicos para uso pediátrico. Cinco fármacos antihistamínicos fueron evaluados. Fue determinado el pH de los medicamentos, la concentración de sólidos solubles (° Brix) y la determinación del tenor de azúcar total. Se verificó que todos los medicamentos presentaron pH menor que 5,5 y, por lo tanto, ácidos y potencialmente cariogenicas a los tejidos dentales. En relación a los sólidos solubles totales (° Brix) la dexchlorpheniramina mostró el valor más bajo de ° Brix (10,4%) y el ketotifeno el mayor valor de ° Brix (60,4%). Con respecto a los azúcares totales, el porcentaje varió de 2,28% (ketotifeno) a 16,76% (loratadina). Los antihistamínicos analizados tienen un alto potencial cariogenico, ya que tienen un pH bajo y alto tenor de sólidos solubles totales. Es esencial, por tanto, que hay más atención en el tema, con el fin de que los profesionales de la salud reconozcan la posible relación entre el uso de los medicamentos pediátricos y la caries dental, para que puedan orientar adecuadamente a los responsables de los cuidados necesarios para minimizar los posibles efectos nocivos sobre la salud oral de los pacientes infantiles.

**Palabras clave:** La caries dental, el potencial de la medicina pediátrica cariogenico.

---

## 1. INTRODUÇÃO

A saúde bucal é essencial para a saúde em geral, crescimento e desenvolvimento de uma criança. A cárie dentária destaca-se como a doença que mais acomete a cavidade oral, podendo atingir todas as faixas etárias, desde crianças a idosos. Tem sido descrita tradicionalmente como uma doença infecciosa multifatorial, caracterizada como um processo dinâmico, resultante da interação entre o hospedeiro, as bactérias da cavidade oral e uma alimentação rica em açúcares. Contudo, além da alimentação, considera-se que os medicamentos pediátricos são um veículo importante para o fornecimento de sacarose a cavidade oral, ocasionando a cárie dental<sup>(1)</sup>.

A grande maioria dos medicamentos, sobretudo líquidos, desenvolvidos para a pediatria tem na sua composição uma alta concentração de açúcares (de forma a tornar a sua ingestão mais agradável), elevada acidez e um baixo pH endógeno o que lhes confere um potencial cariogênico e erosivo sobre a estrutura dentária<sup>(2)</sup>.

Vale ressaltar que a elevada concentração de carboidratos fermentáveis e o baixo pH endógeno de certos medicamentos não são os únicos fatores responsáveis pelo potencial cariogênico. A frequência de ingestão e o momento de administração (diurno ou noturno), a alta viscosidade que dificulta à capacidade tampão da saliva, o uso contínuo e prolongado, a falta de higiene oral após a ingestão dos medicamentos e, em alguns casos a diminuição do fluxo salivar (efeito colateral de alguns medicamentos como os anti-histamínicos) contribuem para aumentar a experiência de cárie<sup>(3,4,5,6)</sup>.

A principal razão para a inclusão de açúcares nos medicamentos líquidos pediátricos deve-se ao seu sabor doce que mascara o gosto desagradável de alguns ingredientes ativos das formulações<sup>(7)</sup>. Contudo, esses carboidratos podem promover grande atividade ácida, uma vez que funcionam como substrato para bactérias cariogênicas, ocasionando a queda do pH do biofilme dental<sup>(4)</sup>.

O pH dos medicamentos líquidos está relacionado com as exigências das substâncias ativas presentes nas formulações, a fim de proporcionar ao medicamento condições ideais para o consumo, evitando a decomposição química em função do pH inadequado e assim, não comprometendo a ação farmacológica<sup>(1)</sup>. O potencial cariogênico está relacionado com o alto nível

de açúcares presentes nas formulações, utilizados como adoçantes, a fim de tornar o sabor mais agradável ao paladar infantil. Os açúcares frequentemente mais encontrados nas medicações pediátricas líquidas são: sacarose, frutose, glicose e sorbitol, em concentrações que variam de 8,4% a 85,9%<sup>(8,9)</sup>.

A sacarose por ter um custo menos elevado, ser antioxidante, preservar a formulação e ser de fácil processamento, é amplamente utilizada. E ao contrário da glicose e da frutose, ela também favorece o desenvolvimento de lesões de cárie em superfícies lisas, propiciando também o surgimento de cáries rampantes<sup>(10)</sup>.

Sendo assim, o presente estudo avaliou o potencial cariogênico de anti-histamínicos de uso pediátrico. Na finalidade de medir o pH endógeno dos medicamentos selecionados; avaliar, através do °Brix, o teor de sólidos solúveis totais dos medicamentos de uso pediátrico e analisar do teor de açúcares totais dos medicamentos de uso pediátrico.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1 Delineamento experimental

O protocolo adotado foi dividido em duas fases, sendo que a primeira avaliou o potencial cariogênico de medicamentos anti-histamínicos de uso pediátrico (análises em triplicata), no que se refere ao pH, sólidos solúveis totais (°Brix) e o teor de açúcares totais. A segunda etapa observou as informações descritas nas bulas quanto ao tipo de constituintes (excipientes) presente nas formulações.

Selecionamos cinco medicamentos anti-histamínicos de uso infantil com apresentação líquida, e que constam na lista de medicamentos de referência da Agência de Vigilância Sanitária: loratadina, hidroxizina, desloratadina, cetotifeno e dexclorfeniramina.

### 2.2 Determinação do pH endógeno, teor de sólidos solúveis totais (°Brix) e teor de açúcares totais

O pH endógeno de cada medicamento foi determinado à temperatura ambiente, usando um medidor de pH eletrônico. O equipamento com uma precisão de 0,1 foi calibrado de acordo com as instruções do fabricante (Quimis, Brasil), utilizando soluções padrões de tampão de pH 7 e pH 4.

As mensurações do teor de sólidos totais foram feitas por refratometria utilizando o refratômetro da Quimis Brasil. O equipamento foi inicialmente calibrado com água destilada, seguindo então para as análises.

A determinação do teor de açúcares totais existentes na amostra foi feita através do Método de Lane-Eynon (Fehling)<sup>(11)</sup>.

**Equação 1:** Determinação do teor de açúcares totais existentes na amostra.

$$\frac{100 \times A \times a}{P \times V} = \text{glicídios redutores, por cento, m/m}$$

Onde:

A = volume (mL) da solução de P g da amostra.

a = massa (g) de glicose correspondente a 10 mL das soluções de Fehling.

P = massa da amostra (g).

V = volume (mL) da solução da amostra gasto na titulação.

$$\left( \frac{100 \times A \times a}{P \times V} - B \right) \times 0,95 = \text{glicídios não redutores em sacarose, por cento, m/m}$$

Onde:

A = volume (mL) da solução de P g da amostra.

a = massa (g) de glicose correspondente a 10 mL das soluções de Fehling.

P = massa da amostra (g).

V = volume (mL) da solução da amostra gasto na titulação.

B = massa (g) de glicose por cento obtidos em glicídios redutores, em glicose.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A determinação do pH é aplicada a preparações farmacêuticas veiculadas apenas em água ou em associação a outros líquidos miscíveis com a água. Portanto, aplica-se entre outras, às formas farmacêuticas líquidas de uso oral, tais como xaropes<sup>(12)</sup>.

O pH das medicações líquidas, frequentemente, está relacionado com as exigências das substâncias ativas no que se refere à estabilidade, pois pode ocorrer decomposição química em função do pH inadequado, comprometendo assim a ação farmacológica<sup>(12)</sup>.

O pH ácido evita que os medicamentos líquidos sejam contaminados por microrganismos<sup>(13)</sup>. Adicionalmente, pode ser mencionado o fato de que esta propriedade está diretamente associada a fatores como estabilidade química e biocompatibilidade do princípio ativo<sup>(14)</sup>. A estabilidade dos produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade e luz. Além de outros elementos relacionados ao próprio produto como propriedades físico-químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagens. O pH é de fundamental importância para a estabilidade de fármacos contidos em soluções farmacêuticas. Cada fármaco, dependendo de suas propriedades físico-químicas, possui uma região de pH de máxima estabilidade, onde a velocidade de decomposição é mínima<sup>(15)</sup>.

Quando um carboidrato é fermentado pelas bactérias presente na placa dental, há produção de ácido láctico, o que propicia a queda no pH. Quando o pH atinge 5,5 ocorrem perdas minerais no esmalte do dente devido a subsaturação de cálcio e fósforo no meio. Substâncias ácidas por natureza acarretam a queda do pH instantaneamente, sem que seja necessário metabolismo bacteriano. Sabe-se que, níveis baixos do pH em medicamentos potencializam o aparecimento de cárie dentária por dissolução cristalina, principalmente se permanecerem em contato prolongado com as superfícies dentárias<sup>(5,9,16)</sup>.

Segundo Santinho *et al.*<sup>(1)</sup> alguns xaropes podem provocar uma queda do pH na placa dental para um nível abaixo de 5,5 em poucos minutos, quando se inicia a desmineralização do esmalte. Subsequentemente, tem início a restituição do pH da saliva com a finalidade de remineralização. No entanto, o retorno ao pH neutro na placa dental é considerado bastante lento quanto maior a consistência viscosa de uma preparação ingerida, sendo que as concentrações maiores que 10% de açúcar são suficientes para promover uma queda do pH, considerado crítico entre 5,3 a 5,5, acentuando o potencial erosivo dos medicamentos. O pH das medicações líquidas está relacionado com as exigências das substâncias ativas presentes nas formulações a fim de proporcionar ao medicamento condições ideais para o consumo, evitando a decomposição química em função do pH inadequado e assim, não comprometendo a ação farmacológica.

Em relação ao pH endógeno, verificou-se que o pH de todos os medicamentos anti-histamínicos analisados é ácido, o que contribui para a desmineralização do esmalte ( $\text{pH} < 5,5$ ), (Tabela 1). Sendo o menor pH registrado para a loratadina ( $\text{pH} 2,62$ ) e o maior, para o cetotifeno ( $\text{pH} 4,56$ ).

**Tabela 1:** distribuição dos valores médios dos medicamentos para as variáveis de pH endógeno, °Brix e descrição da composição.

Medicamento anti-histamínico	pH	°Brix (%)	Composição
Dexclorfeniramina	4,45	10,4	<u>Dexclorfeniramina</u> , ciclamato de sódio, mentol, sacarina sódica, metilparabeno, propilparabeno, <u>sorbitol</u> , álcool etílico, corante vermelho ponceaux, essência de cereja e água purificada.
Cetotifeno	4,56	60,4	<u>Cetotifeno</u> , água de osmose reversa, álcool etílico, aroma de framboesa, edetato dissódico, hidróxido de sódio, metilparabeno, propilparabeno, sacarose e <u>sorbitol</u> .
Loratadina	2,62	60,3	<u>Loratadina</u> , ácido cítrico, benzoato de sódio, essência de damasco, <u>glicerol</u> , propileno glicol, sacarose e água.
Hidroxizina	3,70	33,4	Hidroxizina, benzoato de sódio, hietelose, sorbitol, sucralose, sacarina sódica, ciclamato de sódio, sorbato de potássio, essência de cereja, essência de framboesa e água purificada.
Desloratadina	2,89	27,6	Desloratadina, sorbitol, glicerol, edetato dissódico di-hidratado, metilparabeno, propilparabeno, sacarina sódica, ciclamato de sódio, hietelose, essência de damasco, ácido cítrico e água purificada.

A acidez presente em algumas formulações infantis, devido ao baixo pH endógeno, contribui para agravar o potencial cariogênico e erosivo destes medicamentos<sup>(17)</sup>. Além disso, xaropes infantis com baixo pH se mostraram capazes de provocar erosão do esmalte, embora alguns deles não tenham influenciado significativamente a rugosidade do esmalte, independentemente da condição dental (hígido ou cariado)<sup>(18)</sup>. Vale ressaltar que o risco do desenvolvimento da doença cárie, associada ao uso de medicamentos, torna-se ainda maior quando nenhuma medida efetiva de higiene bucal é realizada a fim de eliminar os resíduos destas substâncias da cavidade bucal das crianças<sup>(19)</sup>.

O teste utilizado para detecção de sólidos solúveis totais (°Brix) nos medicamentos empregou a refratometria como método de escolha, pois apesar de desvantagem como a perda da sensibilidade e dependência da temperatura, este tem sido utilizado em estudos de caracterização físico-química para análises e substâncias diversas, como sucos de frutas, energéticos e medicamentos líquidos de uso oral<sup>(6,20)</sup>.

A escala °Brix é uma escala numérica que mede a quantidade de sólidos solúveis em solução de sacarose. Em muitos casos, todo o soluto dissolvido é o açúcar. Por exemplo, uma solução de 20°Brix tem 20 g do açúcar da sacarose por 100 g de líquido. Uma pesquisa elaborada por Costa *et al.*<sup>(12)</sup>, demonstrou uma variabilidade de 11,21% a 62,46% na quantidade de sacarose em diferentes medicamentos, enquanto outro estudo revelou um percentual de sacarose ainda maior em medicamentos infantis, atingindo até 80,0%. Em nosso estudo três medicamentos apresentaram elevados °Brix, superior aos 30,0% (Tabela 1) comprovando elevado potencial cariogênico. A quantidade de açúcar presente na desloratadina e dexclorfeniramina foi inferior a 30,0%, de acordo com o °Brix. Porém, deve ser levado em consideração que o teor necessário para formação do biofilme cariogênico é de 5%<sup>(21)</sup>.

Em relação à presença de sacarose em medicamentos, alguns estudos verificaram que a concentração deste carboidrato em formulações infantis pode variar 11,21% atingindo até 80,0%<sup>(18)</sup>. Desta forma, baseado no °Brix observa-se dexclorfeniramina (10,4%), hidroxizina (33,4%) e desloratadina (27,6%), (Tabela 1). Assim, com exceção dos xaropes dietéticos, verifica-se que o órgão responsável pela regulamentação e controle desses medicamentos no Brasil não estipula um limite mínimo para concentração desses açúcares.

Os açúcares são ingredientes multifuncionais, acrescentados às formulações dos medicamentos devido ao gosto desagradável de muitos constituintes ativos, além disso, a sacarose, especificamente, apresenta baixo custo, não possui gosto residual, pode agir como conservante/antioxidante e solvente<sup>8</sup>.

Medicamentos líquidos costumam ter sabor desagradável, e às vezes é necessário combinar vários adoçantes no mesmo produto para contornar esse sabor<sup>16</sup>. Nessa pesquisa, 40% (2/5) dos medicamentos anti-histamínicos apresentaram sacarose em composição, enquanto que 60% (3/5) dos medicamentos em estudo foram comumente empregados os seguintes excipientes: sacarina sódica, sorbitol e ciclamato de sódio (Tabela 1). A escolha do tipo de excipiente ou até mesmo a combinação de vários, deve-se não somente ao grau de doçura fornecido, mas a sua compatibilidade com os princípios ativos<sup>8</sup>.

Além disso, observou-se que a maioria dos medicamentos líquidos infantis açucarados, não informa a concentração de açúcares utilizada e não adverte na bula sobre o maior risco de desenvolvimento de cárie dentária, corroborando os estudos de Souza *et al.* (2002) e Pierro *et al.* (2005).

Na determinação dos açúcares totais, somente encontrou-se sacarose em dois medicamentos, o cetotifeno (2,28%) e a loratadina (1,76%), (Tabela 2).

**Tabela 2:** valor do percentual de açúcar redutor em glicose, sacarose e de açúcar redutores totais em relação aos medicamentos anti-histamínicos.

Medicamento	Análise		
	Glicose (%)	Sacarose (%)	Redutores Totais (%)
Loratadina	15	1,76	16,76
Cetotifeno	0	2,28	2,28
Desloratadina	0	0	0
Dexclorfeniramina	0	0	0
Hidroxizina	0	0	0

Fonte: Autores da pesquisa, 2014.

A análise do teor de sólidos solúveis totais (°Brix) revelou que dois medicamentos apresentaram elevados valores de °Brix, cetotifeno (60,4%) e loratadina (60,3%). Visando confirmar essa condição, analisou-se a presença de açúcar. Todavia, apenas em dois medicamentos foi possível determinar os açúcares totais (Tabela 2). Uma das hipóteses, para a não obtenção do percentual de sacarose dos demais medicamentos, é que os princípios ativos dos fármacos estão interferindo na redução dos açúcares ou que se usam açúcares alternativos em substituição à sacarose, como a sacarina sódica, ciclamato de sódio e o sorbitol. A justificativa para presença da sacarose, na maior parte das preparações farmacêuticas, deve-se ao fato de este açúcar ter um baixo custo, não deixar gosto residual e, ainda, agir como conservante e antioxidante, além de melhorar a viscosidade dos medicamentos líquidos <sup>(16)</sup>.

#### 4. CONCLUSÃO

A avaliação do potencial cariogênico dos medicamentos líquidos pediátricos anti-histamínicos, considerados de marca para utilização em âmbito nacional, revelou que a maioria apresenta baixos valores de pH, e identificou-se a presença elevada do teor de sólidos solúveis totais podendo ser considerados potencialmente erosivos aos tecidos dentais.

Estes achados permitem considerar a possibilidade de ocorrência de desmineralização dental, que pode se manifestar na forma de lesões erosivas/cariogênicas sobre a superfície dentária, uma vez que esta substância líquida contém ácidos e açúcares, trazendo ações prejudiciais para a cavidade oral.

Por fim, pode-se concluir que este trabalho apresentou informações de grande relevância para o meio acadêmico e científico, proporcionando informações sobre os medicamentos anti-histamínicos analisados, sendo que estes possuem elevado potencial cariogênico, uma vez que demonstram elevada concentração de açúcares em sua composição e o pH endógeno ácido, sendo inferior ao pH crítico para a desmineralização do esmalte.

Dessa forma, é essencial que instruções cuidadosas quanto à higiene oral sejam fornecidas a cada prescrição de medicamentos na forma farmacêutica de xarope e com baixo pH, a fim de que se possa evitar o desenvolvimento da doença cárie e da erosão dentária em muitas crianças, em especial, aquelas que apresentam doenças crônicas. A interação entre os profissionais das diversas áreas da saúde pode significativamente desenvolver e estabelecer hábitos saudáveis e ser adotados por parte de pais e filhos, proporcionando, assim, melhor qualidade de vida.

#### 5. REFERÊNCIAS

1. SANTINHO, A. J. P.; WALDOW, C.; SANTOS, S. B. *Estudo sobre a correlação do potencial cariogênico e do pH de xaropes pediátricos*. Revista Brasileira Farmacêutica, v. 89, n. 2, p. 88-90, 2008.
2. LEITE, FILIPA; LEITE, CRISTIANA; CORREIA, ANDRÉ; PINTO, MARIA ELVIRA. *Medicamentos pediátricos e cáries dentárias – Percepções e atitudes de um grupo de tutores pediátricos em Vila Nova de Gaia*. Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial, Portugal, v. 52 (4):193–199, 2011.
3. FEJERSKOV, O.; KIDD, E. *Cárie Dentária - A doença e seu tratamento clínico*. São Paulo: Santos, 2005.
4. CAMPOS, J. A. D. B, et al.. *Correlação entre a prevalência de cárie e a utilização de institucionalizados*. Salusvita, v.25, n.1, p. 35-42, 2006.

5. MARQUEZAN, M. *et al.*. *Medicamentos utilizados por pacientes odontopediátricos e seu potencial cariogênico*. RPG Revista Pós Graduação, São Paulo, v. 13, n. 4, p. 334-9, 2007.
6. CAVALCANTI, A. L., *et al.*. *pH, Titratable Acidity Acidity and Total Soluble Solid Content of Pediatric Antitussive Medicines*. Acta Stomatol Croat, v.42, n.2, p.164-170, 2008.
7. BRADLEY, M.; KINIRONS, M. *A survey of factor influencing the prescribing of sugar-free medicines for children by a group of general medical practioners in Northern Ireland*. Internacional Journal Paediatric Dentistry, v. 6, n. 4, p. 261-4, 1998.
8. Xavier, A.F.C.; Cavalcanti, A.L.; Oliveira, M.C.O.; Vieira, F.F. *Antibióticos líquidos de uso pediátrico: caracterização físico-química*. HU Revista, Juiz de Fora, v. 37, n. 4, p. 397-401, 2011.
9. GERGER, D. *Sugar in Medicine*. CDHA Journal, v.23, n.1, p.27-28, 2007.
10. CHU, F.C.S.; SIU, A.S.C.; YIP, H.K. *Rampant caries secondary to cough syrup addiction*.
11. INSTITUTO ADOLFO LUTZ. *Métodos físico-químicos para análise de alimentos, açúcares e produtos correlatos*. São Paulo: Digital, 2008.
12. COSTA, C.C.; ALMEIDA, I.C.S.; RAYMUNDO, M.S.; FETT, R. *Análise do pH endógeno, da acidez e da concentração de sacarose de medicamentos pediátricos*. Rev. odonto ciênc v.19, n.44, p.164-169, 2004.
13. LONGHINI, R; RAKSA, S. M; OLIVEIRA, A. C. P; SVIDZINSKI, T. I. E; FRANCO, S. L. *Obtenção de extratos de brócolis sob diferentes condições e avaliação de sua atividade antifúngica*. Rev Bras Farmacogn, São Paulo, v. 17, n. 3, 2007.
14. GIL, E. S. *Controle físico-químico de qualidade de medicamentos*. 3 ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.
15. BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução RDC n. 222, 29/07/2005*. Disponível em: <http://legis.bvs.br/leisref/public/>. Acesso em: 12 de nov de 2014.
16. MARQUEZAN, M. *et al.*. *Avaliação do potencial cariogênico de medicamentos pediátricos*. Saúde Santa Maria, v. 32, n. 1, p. 4-9, 2006.
17. DUGMORE, C. R; ROCK, W. P. *A multifactorial analysis of factors association with dental erosion*. Br Dent J 2004.
18. SOUSA, R.I.M.; OLIVEIRA, M.C.; CLEMENTINO, M.A.; CAVALCANTI, A.L.; VIEIRA, F.F. *Potencial erosivo e cariogênico de anti-histamínicos de uso infantil*. RFO, Passo Fundo, v. 15, n. 3, p. 257-262, 2010.
19. PIERRO, V.S.S.; ABDELNUR, J.P; MAIA, L.C.; TRUGO, L.C. *Free sugar concentration and pH of paediatric medicines in Brazil*. Community Dent. Health,London, v. 22, n.3, p. 1803, 2005.
20. BIGEARD L. *The role of medication and sugars in pediatric dental patients*. Dent Clin North Am 2000; 44: 443456.
21. CAVALCANTI, C. L; XAVIER, A. F. C. *In vitro analysis of the cariogenic and erosive potential of pediatric antitussive liquid oral medications*. Tanz J Health Res, 2012.
22. AIRES, C.P; TABCHOURY, C.P; DEL BEL CURY, A.A.; KOO, H.; CURY, J.A. *Effect of sucrose concentration on dental biofilm formed in situ and on enamel demineralization*. Caries Research, Basel, v. 40, no. 1, p. 28-32, 2006.