

## Potencial cariogênico e erosivo de xaropes infantis

### *Cariogenic and erosive potential of children's syrups*

Luciene Souza Coutinho<sup>1</sup>, Daniela Costa Moraes<sup>2</sup>, Elisângela de Jesus Campos<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia – UFBA. <sup>2</sup> Professora Auxiliar do Curso de Odontologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. <sup>3</sup> Professora do Departamento de Bioquímica e Biofísica do Instituto de Ciências da Saúde da UFBA.

#### Resumo

**Introdução:** doenças crônicas como asma brônquica, alergias respiratórias ou doenças agudas recorrentes, como gripes, frequentemente acometem as crianças. Tais condições exigem o uso de medicamentos, normalmente sob a forma de xaropes, que podem se apresentar como genéricos ou de referência. A alta concentração em sacarose e o baixo pH dessas formulações, assim como o uso noturno e a falta de higienização após sua administração, são alguns fatores que podem contribuir para o potencial cariogênico e erosivo desses medicamentos. **Objetivo:** o objetivo deste estudo foi avaliar *in vitro* o potencial cariogênico e erosivo de xaropes infantis, de referência e genéricos, a partir de suas propriedades físico-químicas e identificar seus principais componentes a partir da análise de bulas e rótulos. **Metodologia:** foram analisados oito medicamentos de referência e os oito genéricos equivalentes, os quais foram avaliados quanto ao pH, a acidez titulável, a presença de sólidos solúveis totais (ºBrix) e a composição em sacarose e conservantes através da análise de bulas e rótulos. **Resultados:** constatou-se que 75% da amostra apresentou pH abaixo do crítico para desmineralização do esmalte dentário. A presença da sacarose e do ácido cítrico foi observada em 43,75% dos medicamentos, especialmente entre aqueles com altos valores de titulação. **Conclusão:** a maioria dos medicamentos apresentou pH abaixo do pH crítico para dissolução do esmalte dentário, havendo uma ampla variação da acidez titulável. As bulas dos medicamentos não informavam quanto ao risco de erosão dentária e de cárie, apesar da presença de sacarose em algumas formulações.

**Palavras-chave:** Cárie Dentária. Erosão Dentária. Preparações Farmacêuticas.

#### Abstract

**Introduction:** chronic illnesses such as bronchial asthma, respiratory allergies or recurrent acute illnesses, such as the flu, often affect children. Such conditions require the use of medications, usually in the form of syrups, which can be presented as generic or reference ones. The high concentration of sucrose and the low pH of these formulations, as well as the night use and the lack of hygiene after its administration, are some factors that can contribute to the cariogenic and erosive potential of these drugs. **Objective:** the aim of this study was to evaluate *in vitro* the cariogenic and erosive potential of infant reference and generic syrups, based on their physical and chemical properties and to identify their main components from the analysis of package inserts and labels. **Methodology:** eight reference drugs and eight generic equivalents were analyzed, which were evaluated for pH, titratable acidity, the presence of total soluble solids (ºBrix) and the composition in sucrose and preservatives through the analysis of package inserts and labels. **Results:** it was found that 75% of the sample had a pH below the critical level for tooth enamel demineralization. The presence of sucrose and citric acid was observed in 43.75% of the drugs, especially among those with high titration values. **Conclusion:** most drugs had pH below the critical pH for tooth enamel dissolution, with a wide range of titratable acidity between them. The package inserts of the medications did not inform about the risk of dental erosion and caries, despite the presence of sucrose in some formulations.

**Keywords:** Dental caries. Tooth Erosion. Pharmaceutical preparations.

#### INTRODUÇÃO

Doenças crônicas, como alergias respiratórias, asma brônquica e convulsões, ou doenças agudas recorrentes, como gripe e resfriado, podem acometer as crianças, tornando-se necessário o uso de medicamentos como antialérgicos, antitussígenos, mucolíticos e broncodilatadores<sup>1-4</sup>.

Crianças portadoras de doenças crônicas necessitam fazer uso de uma variedade de medicamentos orais de forma rotineira e, muitas vezes, por um longo período

de tempo<sup>5</sup>, sendo encontradas evidências, na literatura, quanto ao aumento do uso de medicamentos prescritos para crianças nos últimos anos<sup>2,6</sup>. No Brasil, a prevalência desse uso foi estimada em 65% entre três e 12 meses de idade e em 54,7% aos 24 meses de vida<sup>6</sup>.

No tratamento das enfermidades crônicas, podem ser utilizados remédios de referência ou genéricos. Esses dois tipos de medicamentos, normalmente, possuem compostos inativos diferentes, porém o princípio ativo é o mesmo, o que lhes dá a mesma ação terapêutica. A frequência de uso depende do medicamento, podendo ser de apenas uma vez ao dia ou até quatro vezes ao dia<sup>2</sup>.

Medicamentos em formas sólidas, para uso oral, como cápsulas ou comprimidos, são eficazes para evitar

**Correspondente/Corresponding:** \*Elisângela de Jesus Campos – Av. Reitor Miguel Calmon, s/n, sala 413. Canela. Salvador – BA CEP: 40.110-902 – Tel: (71) 3283-8891 - E-mail: elisangela.campos@ufba.br

os sabores desagradáveis dessas formulações, mas apresentam limitações na sua indicação para pacientes com dificuldade de deglutição, como as crianças<sup>7</sup>. As medicações mais comumente utilizadas na pediatria estão disponíveis sob a forma de soluções orais, suspensões e xaropes<sup>5</sup>.

Medicamentos líquidos pediátricos possuem características que podem implicar em um potencial cariogênico e erosivo em função da alta concentração em açúcares fermentáveis e baixo pH<sup>8</sup>. No entanto, a saúde bucal, apesar de essencial para a saúde geral, para o crescimento e desenvolvimento de uma criança, muitas vezes é negligenciada no momento da orientação aos pais quanto à higiene bucal após a administração do medicamento<sup>9</sup>.

Outras características das formulações também podem contribuir para o desenvolvimento de cárie e a erosão dentária. Entre elas, estão a frequência de ingestão<sup>10</sup>, o momento de administração (diurno ou noturno)<sup>11</sup>, o uso contínuo e prolongado<sup>10</sup>, a falta de higiene bucal após a ingestão dos medicamentos<sup>12</sup> e a alta viscosidade<sup>10</sup>, que dificultam a capacidade tampão da saliva<sup>1</sup> e podem interferir em sua função de limpeza<sup>13</sup>.

Em estudo realizado com 71 medicamentos líquidos pediátricos de diferentes classes, foi demonstrado que, de forma geral, medicamentos pediátricos apresentam alta concentração em sacarose, que varia em função da classe terapêutica, sendo maior na classe de medicamentos da função respiratória, da dose diária, maior em medicamentos administrados uma vez por dia, e da formulação, maior em xaropes<sup>2</sup>.

A exposição a ácidos pode conduzir a dois tipos de lesões: a cárie e a erosão dentária. A cárie dentária é a doença mais prevalente na cavidade bucal<sup>10</sup>, de etiologia multifatorial, que resulta do processo de desmineralização da superfície dental por ácidos orgânicos provenientes da fermentação dos carboidratos pelas bactérias<sup>6,14</sup>. Os estágios iniciais da cárie são caracterizados pela dissolução parcial do tecido, permanecendo uma camada superficial mineralizada, apesar da lesão na subsuperfície, que pode se estender em profundidade no esmalte ou na dentina<sup>15</sup>.

Por outro lado, a erosão dentária é caracterizada pela dissolução da superfície dentária causada por ação química de ácidos, sem o envolvimento bacteriano<sup>14</sup>, apresentando características de completa desmineralização e dissolução, camada por camada do esmalte. Assim, o tecido duro remanescente, após uma erosão extensa, não apresenta um sinal específico de desmineralização, exceto pela ausência do esmalte perdido. A expressão clínica inicial da lesão de cárie é caracterizada pela mancha branca, enquanto a aparência do esmalte erodido pode permanecer dura e brilhante<sup>15</sup>.

O esmalte dentário é um tecido altamente mineralizado, formado por cristais de hidroxiapatita,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , que representa cerca de 99% do seu peso seco e cuja solubilidade é influenciada pelo pH da solução do meio. Sob condições fisiológicas, a saliva e os fluidos orais são supersaturados em relação à hidroxiapatita e à fluorhidro-

xiapatita do dente. Na presença de ácidos, íons  $\text{PO}_4^{3-}$  e íons  $\text{OH}^-$  se combinam com  $\text{H}^+$  formando íons  $\text{HPO}_4^{2-}$  e  $\text{H}_2\text{O}$ , respectivamente. Nessa situação, a saliva é dita subsaturada em relação ao mineral do dente, e os cristais de hidroxiapatita são solubilizados à medida que o pH fica abaixo do nível crítico, que é de pH 5.5 para o esmalte e pH 6.5 para a dentina<sup>15</sup>.

Variações de pH relacionadas com a progressão da cárie dependem da formação de um biofilme dental organizado e da conversão de açúcares em ácidos. A sacarose é o substrato preferencial para as bactérias na cavidade oral, particularmente do grupo *S. mutans*, que produzem polímeros de adesão à superfície dentária e obtêm energia através da sua metabolização. O biofilme formado na presença da sacarose é mais poroso, o que facilita a difusão de açúcares e, assim, as quedas de pH na interface dente-biofilme<sup>16</sup>.

Um dos maiores desafios na administração de medicações líquidas pediátricas é o sabor amargo<sup>10</sup> e, por esse motivo, a maioria das drogas desenvolvidas para crianças tem, em sua composição, algum tipo de açúcar, para deixá-las com uma maior palatabilidade<sup>7,12</sup>, o que melhora a adesão do paciente ao tratamento<sup>7</sup>. Além da atuação como agente flavorizante, a sacarose apresenta, ainda, ação antioxidante e solvente<sup>12</sup>, demulcente, agente de volume<sup>7</sup>, confere viscosidade aos medicamentos e é facilmente processada em diferentes tamanhos de partículas, química e fisicamente estáveis<sup>12</sup>. Contudo, apesar da sacarose tornar o medicamento mais aceitável pelas crianças, ela pode acarretar efeitos danosos aos tecidos dentários, pois medicamentos açucarados influenciam diretamente na atividade cariogênica<sup>4</sup>.

O mecanismo bioquímico da erosão dentária resulta da redução do pH do meio que circunda o dente para valores abaixo de 4,5<sup>16,17</sup>. Assim sendo, o potencial do ataque ácido erosivo está intimamente correlacionado com a acidez, ou seja, o pH da solução que entra em contato com o dente e causa a sua perda superficial. No entanto, esse mecanismo é bem mais complexo e envolve uma série de fatores, tais como a capacidade tampão da solução, as características do ácido, a concentração de cálcio e fósforo, e a capacidade quelante da solução<sup>17</sup>.

Os ácidos orgânicos, geralmente ácidos fracos, usados como aditivos alimentares, servem a um duplo propósito, como acidulante e como conservante<sup>10</sup>, pois conferem o sabor característico e inibem o crescimento tanto de bactérias quanto de fungos. Entre eles, destacam-se os ácidos cítrico e láctico, usados principalmente com a função acidulante ou aromatizante<sup>18</sup>.

A presença de ácidos em medicamentos resulta da necessidade de favorecer a palatabilidade e, ao mesmo tempo, promover sua conservação durante o período de estocagem. Contudo, do ponto de vista odontológico, seu uso frequente e prolongado por pacientes pediátricos pode representar fator de risco para a erosão dentária, em função do baixo pH, e para o desenvolvimento de

cárie, quando a sacarose está presente na formulação, principalmente quando o contato do medicamento com a superfície dentária permanece por muito tempo<sup>10</sup>.

O uso prolongado dessas preparações farmacêuticas pode constituir possível fator etiológico ou agravante para problemas dentários, como a cárie e a erosão dentária, por serem preparações que contêm sacarose e são ácidas<sup>10,12</sup>. Portanto, as crianças que fazem uso constante dessas medicações podem apresentar risco para o desenvolvimento dessas condições<sup>1,9</sup>.

O objetivo deste estudo foi avaliar, *in vitro*, o potencial cariogênico e erosivo de xaropes infantis, de referência e genéricos, a partir de suas propriedades físico-químicas, e

identificar seus principais componentes a partir da análise de bulas e rótulos.

## METODOLOGIA

### Seleção da amostra

Foram selecionados oito xaropes de uso pediátrico de referência, a partir de pesquisa indireta junto a farmácias, na cidade de Salvador, e oito xaropes genéricos equivalentes, totalizando uma amostra de 16 medicamentos (Tabela 1). Os testes foram feitos em triplicata, sendo analisados três frascos de cada xarope, de lotes diferentes, perfazendo um total de 48 análises.

**Tabela 1** – Relação dos xaropes de referência e genéricos que constituíram a amostra.

	Medicamento	Composição	Acidulante	Edulcorante	Fabricante
Medicamentos de referência	Aerolin	Cada mL de Aerolin® xarope contém 0,4 mg de salbutamol. Excipientes: citrato de sódio, ácido cítrico, hidroxipropilmetilcelulose, benzoato de sódio, sacarina sódica, aroma de laranja, cloreto de sódio e água purificada.	Ácido cítrico	Sacarina sódica	GSK
	Bisolvon	Cada 5 ml contém 4 mg de cloridrato de bromexina, correspondentes a 3,6 mg de bromexina. Excipientes: benzoato de sódio, ciclamato de sódio, corante vermelho de ponceau 4R, edetato dissódico dihidratado, ácido tartárico, essência de morango, glicerol, carmelose sódica, sorbitol, água purificada.	Ácido tartárico	Sorbitol	Sanofi
	Brondilat	Cada 5 mL do xarope pediátrico contém 25 mg de acebrofilina. Excipientes: ciclamato de sódio, glicerol, propilparabeno, sorbitol, aroma de framboesa, corante vermelho ponceau, metilparabeno e água purificada.	Ciclamato de sódio	Sorbitol	Aché
	Claritin D	Cada mL contém 1 mg de loratadina e 12 mg de sulfato de pseudoefedrina. Excipientes: propilenoglicol, sorbitol solução, benzoato de sódio, ácido cítrico, sacarose, aroma artificial de pêssego, aroma doce, água purificada e hidróxido de sódio.	Ácido cítrico	Sacarose + Sorbitol	Bayer
	Mucofan	Cada mL do xarope pediátrico contém 21 mg de carbocisteína. Excipientes: sacarose, metilparabeno, propilparabeno, sorbitol, aroma de cereja, ácido cítrico, metabissulfito de sódio, corante de ertiosina, hidróxido de sódio e água purificada.	Ácido cítrico	Sacarose + Sorbitol	União Química
	Mucosolvan	Cada 5 ml do xarope pediátrico contém 15 mg de cloridrato de ambroxol. Excipientes: hietelose, sorbitol, glicerol, ácido benzoico, aroma de framboesa, propileno glicol, água purificada.	Ácido benzoico	Sorbitol	Boehringer Ingelheim
	Polaramine (xarope)	Cada 5 ml contém 2 mg de maleato de dexclorfeniramina conservado em veículo de sabor agradável. Excipientes: propilenoglicol, sorbitol, metilparabeno, propilparabeno, álcool etílico, mentol, sacarose, cloreto de sódio, citrato de sódio, aroma artificial de damasco, aroma artificial de laranja e água.	Citrato de sódio	Sacarose + Sorbitol	Mantecorp
	Xarope Vick	Cada mL de Xarope 44E® contém 13,33 mg de guaifenesina, bromidrato de dextrometorfano monoidratado 1,33 mg, correspondentes a 0,97 mg de dextrometorfano. Excipientes: propilenoglicol, álcool etílico, citrato de sódio di-hidratado, carmelose sódica, ácido cítrico, polioxil 40 estearato, macrogol, benzoato de sódio, sabor artificial de chocolate, sacarina sódica, levomentol, sabor artificial de cereja, mentoxipropanodiol, corante vermelho FD&C 40, sacarose e água purificada.	Ácido cítrico	Sacarose + Sacarina sódica	Vick
	<b>Medicamento</b>	<b>Composição</b>	<b>Acidulante</b>	<b>Edulcorante</b>	<b>Fabricante</b>

Medicamentos Genéricos	Sulfato de Salbutamol	Cada 5 ml da solução oral contém 2,4 mg sulfato de salbutamol. Excipientes: citrato de sódio, ácido cítrico, hidroxipropilmetilcelulose, sacarina sódica, aroma de laranja, cloreto de sódio e água purificada.	Ácido cítrico	Sacarina sódica	Medley
	Cloridrato de Bromexina	Cada 5 ml contém 4 mg de cloridrato de bromexina. Excipientes: benzoato de sódio, ciclamato de sódio, metabissulfito de sódio, hietelose, glicerol, sorbitol, ácido tartárico, vermelho de ponceau, aroma de cereja, aroma de morango, água purificada.	Ácido tartárico	Sorbitol	Medley
	Acebrofilina	Cada 5 mL do xarope pediátrico contém 25 mg de acebrofilina. Excipientes: sacarina sódica, propilenoglicol, metilparabeno, propilparabeno, essência de menta, essência de framboesa, glicerol, macrogol, corante vermelho, ácido cítrico, água purificada.	Ácido cítrico	Sacarina sódica	EMS
	Loratadina + Sulfato de pseudoefedrina	Cada mL contém 1 mg de loratadina e 12 mg de sulfato de pseudoefedrina. Excipientes: propilenoglicol, sorbitol, benzoato de sódio, ácido cítrico, essência de cereja, sacarose, água purificada.	Ácido cítrico	Sacarose + Sorbitol	EMS
	Carbocisteína	Cada 5 mL do xarope pediátrico contém 100 mg de carbocisteína. Excipientes: sacarose, sorbitol, metilparabeno, propilparabeno, hidróxido de sódio, aroma de baunilha, aroma de cereja, corante vermelho ponceau 4R e água deionizada.	Não informado	Sacarose + Sorbitol	Medley
	Cloridrato de Ambroxol	Cada 5 ml do xarope pediátrico contém 15 mg de cloridrato de ambroxol. Excipientes: ácido tartárico, aroma de cereja, aroma de framboesa, benzoato de sódio, glicerol, hietelose, propilenoglicol, sorbitol, água purificada.	Ácido tartárico	Sorbitol	Medley
	Maleato de Dexclorfeniramina (xarope)	Cada 5 ml contém 2 mg de maleato de dexclorfeniramina. Excipientes: Aroma de laranja, aroma de menta, citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, amarelo crepúsculo, vermelho de ponceau, metilparabeno, propilenoglicol, propilparabeno, sacarose, sorbitol, água purificada.	Citrato de sódio	Sacarose	Medley
	Guaifenesina	Cada mL de Xarope contém 13,33mg de guaifenesina. Excipientes: mentol, sorbitol, propilenoglicol, metilparabeno, propilparabeno, hietelose, essência de cereja, corante vermelho bordeaux, sacarina sódica, ciclamato de sódio, corante caramelo e água purificada.	Ciclamato de sódio	Sorbitol + Sacarina sódica	EMS

Fonte: Dados da pesquisa

### Determinação do pH e acidez titulável

A determinação do pH de cada xarope infantil foi realizada à temperatura ambiente de 25°C, utilizando-se eletrodo combinado e pHmetro microprocessado (Q400MT, Quimis®, São Paulo, Diadema, Brasil), previamente calibrado com soluções tampão de pH 7 e pH 4. A aferição do pH foi realizada diretamente nos xaropes, por se tratar de amostras líquidas, conforme a metodologia proposta por Hiraishi<sup>3</sup>.

A acidez titulável foi determinada em cada xarope utilizando-se hidróxido de sódio (NaOH) a 0,1 N, eletrodo combinado e pHmetro microprocessado (Q400MT, Quimis®, São Paulo, Diadema, Brasil). Dez mililitros (mL) de cada solução de medicamento foram misturados com 50 mL de água destilada em um béquer de vidro para essa determinação, como preconizado por Neves<sup>1</sup>.

As análises do pH e acidez titulável foram repetidas três vezes para cada tipo de xarope, totalizando 48 análises, uma vez que foram analisados três lotes diferentes de cada um deles e, ao final, foram obtidas as respectivas médias. O ponto final para cada análise da titulação foi alcançado no pH 7 (neutro). O volume total da solução NaOH 0,1N necessário para atingir o ponto final foi registrado e correspondeu ao valor de acidez titulável.

### Determinação dos sólidos solúveis totais (°Brix)

A determinação dos sólidos solúveis totais (SST) para avaliação da concentração de sacarose foi realizada por refratometria, utilizando um refratômetro modelo HI 96801 (Hanna®, Woonsocket, Rhode Island, EUA), calibrado com água destilada a 25°C. As leituras das amostras foram realizadas na escala °Brix.

### Verificação das informações contidas nos rótulos

Foram analisadas as bulas, as embalagens e os rótulos de todos os xaropes (n=16), a fim de verificar se os medicamentos traziam informações sobre o pH, potencial erosivo, presença de sacarose, bem como alguma advertência sobre o adoçante utilizado e seu potencial cariogênico.

### Análise estatística

Os dados foram tabulados e analisados utilizando-se o *software* Excel 2016. As variáveis quantitativas foram expressas em média e desvio padrão, e as variáveis qualitativas em frequência absoluta e frequência relativa. Essas variáveis foram submetidas à análise descritiva e analítica.

### RESULTADOS

A amostra deste estudo foi composta por oito medicamentos de referência e oito medicamentos genéricos equivalentes, todos pediátricos e de formulação em xarope. A Tabela 2 mostra a classificação dos xaropes avaliados quanto à classe terapêutica.

**Tabela 2** – Classificação dos xaropes quanto à classe terapêutica.

Classe terapêutica	Medicamentos de referência	Medicamentos genéricos
Anti-histamínicos	Claritin D	Loratadina + Sulfato de pseudoefedrina
	Polaramine	Maleato de dexclorfeniramina
Broncodilatadores	Aerolin	Sulfato de salbutamol
	Brondilat	Acebrofilina
Mucolíticos	Bisolvon	Cloridrato de bromexina
	Mucofan	Carbocisteína
	Mucosolvan	Cloridrato de ambroxol
	Vick	Guaifenesina

Fonte: Dados da pesquisa

### pH, acidez titulável e conteúdo ácido

Dentre os medicamentos genéricos analisados (n=8), apenas a Carbocisteína (Medley) e o Maleato de Dexclorfeniramina (Medley) apresentaram pH maior que 5,5, pH 5,97 e pH 6,53, respectivamente. A Acebrofilina (EMS) apresentou pH 4,76, ou seja, maior que 4,5, pH onde ocorre a desmineralização da fluoridropatita. Todos os outros cinco xaropes genéricos apresentaram pH abaixo de 4,5.

Quanto à titulação, o maior valor encontrado correspondeu ao Sulfato de Salbutamol (Medley), que necessitou de 6,01 mL de NaOH 0,1N para atingir o pH 7,0, e o menor valor correspondeu ao xarope de Guaifenesina (EMS), que precisou de apenas de 0,11mL para atingir o mesmo pH. A análise do conteúdo ácido, de acordo com a bula, demonstrou que 37,5 % (n=3) dos xaropes genéricos apresentaram o ácido cítrico em sua composição, incluindo aqueles com os maiores valores

de acidez titulável. A Tabela 3 apresenta os valores de pH, conteúdo ácido e acidez titulável dos medicamentos genéricos avaliados.

**Tabela 3** – Medicamentos genéricos: pH, acidez titulável e conteúdo ácido.

Medicamento	Acidulante	pH	Vol. NaOH (mL)
Acebrofilina (EMS)	Ácido cítrico	4,76 ± 0,03	2,08 ± 0,03
Carbocisteína (Medley)	Não informado	5,97 ± 0,23	0,27 ± 0,06
Cloridrato de Ambroxol (Medley)	Ácido tartárico	3,13 ± 0,04	2,45 ± 0,03
Cloridrato de Bromexina (Medley)	Ácido tartárico	3,52 ± 0,06	1,17 ± 0,06
Guaifenesina (EMS)	Ciclamato de sódio	4,39 ± 0,15	0,11 ± 0,01
Loratadina + Sulfato de pseudoefedrina (EMS)	Ácido cítrico	4,16 ± 0,08	2,99 ± 0,09
Maleato de Dexclorfeniramina (Medley)	Citrato de sódio	6,53 ± 0,02	0,15 ± 0,03
Sulfato de Salbutamol (Medley)	Ácido cítrico	3,83 ± 0,09	6,01 ± 0,13

Fonte: Dados da pesquisa

Quanto aos medicamentos de referência (n=8), apenas o Polaramine e o Mucofan apresentaram pH maior que 5,5, e 50% dos xaropes apresentaram pH abaixo de 4,5. O maior valor de acidez titulável foi encontrado no Aerolin, que necessitou de 5,30 mL de NaOH 0,1N para atingir o pH 7,0 e apresentou o pH 3,84. 50 % dos xaropes de referência apresentaram, de acordo com a bula, o ácido cítrico na formulação. A Tabela 4 apresenta os valores de pH, conteúdo ácido e acidez titulável dos medicamentos de referência avaliados.

**Tabela 4** – Medicamentos de referência: pH, acidez titulável e conteúdo ácido.

Medicamento	Acidulante	pH	Vol. NaOH (mL)
Aerolin	Ácido cítrico	3,84 ± 0,02	5,30 ± 0,22
Bisolvon	Ácido tartárico	4,05 ± 0,07	2,41 ± 0,03
Brondilat	Ciclamato de sódio	4,78 ± 0,04	0,19 ± 0,02
Claritin D	Ácido cítrico	4,16 ± 0,01	3,12 ± 0,12
Mucofan	Ácido cítrico	6,23 ± 0,16	0,73 ± 0,35
Mucosolvan	Ácido benzoico	3,03 ± 0,01	1,69 ± 0,09
Polaramine	Citrato de sódio	6,11 ± 0,02	0,26 ± 0,01
Vick	Ácido cítrico	4,82 ± 0,06	4,99 ± 0,29

Fonte: Dados da pesquisa

Todos os medicamentos (n=16), genéricos e de referência, apresentaram pH abaixo de 7, sendo que apenas 25% da amostra (n=4) apresentou pH acima do pH crítico para desmineralização do esmalte (pH >5,5), sendo eles os de referência Mucofan e Polaramine e

seus respectivos genéricos, Carbocisteína e Maleato de dexclorfeniramina.

A acidez titulável média para o grupo de medicamentos de referência foi de 3,357 mL de NaOH 0,1N, e para os genéricos, de 2,088 mL. Os xaropes que apresentaram maior acidez titulável, entre os genéricos, foram o Sulfato de Salbutamol, Cloridrato de Ambroxol e Loratadina + Sulfato de pseudoefedrina entre os de referência, o Aerolin e o Vick. Com exceção do Cloridrato de Ambroxol, a bula dos medicamentos supracitados informava a presença do ácido cítrico na composição.

### Sólidos Solúveis Totais (SST) e conteúdo em açúcar

O potencial cariogênico dos medicamentos foi estimado através da análise do conteúdo de sacarose informado na bula de cada xarope e dos valores de sólidos solúveis totais, obtidos por refratometria. Dentre os xaropes genéricos analisados, apenas 37,5% (n=3) apresentaram, segundo a bula, sacarose na composição. E os maiores valores de SST (°Brix) foram encontrados na Loratadina + Sulfato de pseudoefedrina (EMS) que apresentou 60,20 °Brix, no Cloridrato de Ambroxol (Medley) com 53,63 °Brix e no Maleato de Dexclorfeniramina (Medley) com 47,73 °Brix.

A Tabela 5 mostra os medicamentos genéricos, o respectivo conteúdo em açúcar informado na bula, o potencial cariogênico e o teor de SST (°Brix). A sacarose estava presente de forma isolada em apenas 12,5% (n=1) dos medicamentos genéricos, estando associada a algum substituto do açúcar em 25% da amostra. A maioria dos xaropes genéricos, 62,5% (n=5) apresentava sorbitol e sacarina sódica, de forma isolada ou associados, como agentes adoçantes.

**Tabela 5 – Medicamentos genéricos: conteúdo em açúcar, potencial cariogênico e SST.**

Medicamento	Acidulante	Potencial cariogênico	SST (°Brix)
Acebrofilina (EMS)	Sacarina sódica	Não	47,27 ± 3,44
Carbocisteína (Medley)	Sacarose + Sorbitol	Sim	41,53 ± 0,15
Cloridrato de Ambroxol (Medley)	Sorbitol	Não	53,63 ± 0,23
Cloridrato de Bromexina (Medley)	Sorbitol	Não	38,70 ± 0,35
Guaifenesina (EMS)	Sorbitol + Sacarina sódica	Não	24,97 ± 0,06
Loratadina + Sulfato de pseudoefedrina (EMS)	Sacarose + Sorbitol	Sim	60,20 ± 0,17
Maleato de Dexclorfeniramina (Medley)	Sacarose	Sim	47,73 ± 0,40
Sulfato de Salbutamol (Medley)	Sacarina sódica	Não	1,231 ± 0,11

Fonte: Dados da pesquisa

Dentre os medicamentos de referência, 50% (n=4) apresentaram, de acordo com a bula, sacarose na composição. Os maiores valores de SST foram encontrados no Claritin D, com 59,87 °Brix, e Mucofan, com 53,57 °Brix.

A Tabela 6 apresenta a distribuição dos medicamentos de referência quanto ao conteúdo de sacarose informado na bula, o potencial cariogênico e o teor de SST (°Brix). A sacarose foi o único adoçante cariogênico listado nas bulas dos medicamentos, tanto genéricos como de referência. Contudo, sua presença nas formulações estava associada aos substitutos do açúcar sorbitol e sacarina sódica, que também apareceram de forma isolada em 50% (n=4) dos medicamentos de referência.

**Tabela 6 – Medicamentos de referência: conteúdo em açúcar, potencial cariogênico e SST.**

Medicamento	Acidulante	Potencial cariogênico	SST (°Brix)
Aerolin	Sacarina sódica	Não	1,50 ± 0,00
Bisolvon	Sorbitol	Não	45,67 ± 0,06
Brondilat	Sorbitol	Não	41,80 ± 0,17
Claritin D	Sacarose + Sorbitol	Sim	59,87 ± 0,25
Mucofan	Sacarose + Sorbitol	Sim	53,57 ± 0,29
Mucosolvan	Sorbitol	Não	31,83 ± 0,35
Polaramine	Sacarose + Sorbitol	Sim	49,50 ± 0,26
Vick	Sacarose + Sacarina Sódica	Sim	42,63 ± 0,40

Fonte: Dados da pesquisa

### Análise de bulas e rótulos

Todos os medicamentos que continham sacarose informavam na bula e advertiam quanto ao uso por pacientes diabéticos. No entanto, nenhuma bula trouxe informações quanto ao potencial cariogênico e (ou) erosivo dos xaropes. Do mesmo modo, a diminuição da qualidade ou quantidade do fluxo salivar não foi referida como reação adversa em nenhuma bula analisada.

### DISCUSSÃO

O uso frequente de medicamentos líquidos orais receitados para crianças, por longos períodos de tempo, representa um fator de risco para a erosão dentária, em função da acidez de algumas formulações. Os resultados deste estudo demonstraram que tanto medicamentos de referência como suas respectivas formulações genéricas, em sua maioria, apresentaram conteúdo ácido e pH abaixo do crítico para desmineralização do esmalte dentário.

Nos medicamentos pediátricos, são identificadas características que podem favorecer o desenvolvimento de cárie e erosão dentária, como a alta concentração em açúcares fermentáveis, baixo pH e alta viscosidade<sup>1</sup>. Outro

fator preocupante com relação à cárie dentária é a falta de recomendação de práticas de higiene oral após a ingestão de medicações líquidas e sua frequência<sup>10</sup>.

Para este estudo, foram selecionados medicamentos chamados “medicamentos de referência”, que são produtos registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e comercializados no país, cuja eficácia e segurança têm sido cientificamente verificadas no momento de seus registros pelo órgão federal competente<sup>19</sup>; e medicamentos chamados “genéricos”, registrados na lei federal nº 9.787/99, sob a responsabilidade de laboratórios autorizados e fiscalizados pela ANVISA<sup>20</sup>.

As crianças, principalmente as portadoras de doenças crônicas, como asma, bronquite, alergia, sinusite, entre outras, e que, por isso, precisam fazer uso de medicamentos por um longo período de tempo e associado à alta frequência de uso, representam um grupo de risco para o desenvolvimento da doença cárie e erosão dentária<sup>4</sup>. Passos, Freitas e Sampaio<sup>21</sup>, em estudo realizado com 71 medicamentos, observaram que as formulações em xaropes apresentaram menor pH e menor concentração de flúor, fatores que também contribuem para o potencial cariogênico e erosivo.

Em função do gosto amargo da maioria das drogas, o açúcar é combinado com outros ingredientes, para propiciar palatabilidade, especialmente aos medicamentos de uso pediátrico, garantindo, assim, a adesão do paciente ao tratamento<sup>1,11</sup>. A sacarose também impede a cristalização de princípios ativos em suspensão, não provoca sensação amarga após ingestão e proporciona viscosidade<sup>22</sup>. A baixa toxicidade, o baixo custo, a alta pureza e diversas propriedades físico-químicas contribuem para a popularidade da sacarose em aplicações farmacêuticas<sup>3</sup>.

Em vista de todas essas vantagens, estudos brasileiros têm verificado que a sacarose é o principal adoçante utilizado para a maioria dos medicamentos pediátricos analisados<sup>22</sup>. Neste estudo, o sorbitol foi um dos adoçantes mais encontrados de maneira isolada nos xaropes avaliados, aparecendo, dessa forma, em 31,25% (n=5) dos medicamentos genéricos e referência. No entanto, a sacarose não foi encontrada em alta frequência, aparecendo como adoçante único em apenas um medicamento e em 37,5% (n=6) do total dos medicamentos, quando consideradas as associações com adoçantes não cariogênicos. Deve-se ressaltar, contudo, que a combinação de substitutos do açúcar com a sacarose não reduz seu potencial cariogênico, apenas reduz sua quantidade.

Embora muitos adoçantes não cariogênicos estejam disponíveis, tem sido relatado que medicamentos sem açúcar são caros, pois uma combinação de adoçantes mais volumosa e intensa bem como agentes aromatizantes, geralmente devem ser usados a fim de se obter o mesmo sabor aceitável dos outros edulcorantes, além de agentes espessantes, para compensar a viscosidade fornecida por esses medicamentos<sup>1</sup>. No presente estudo, foi observada uma tendência para o uso de adoçantes não cariogênicos, como o sorbitol e a sacarina sódica, uma vez que a maioria

dos xaropes analisados eram livres de sacarose, de acordo com seus rótulos e suas bulas.

Na amostra estudada, os medicamentos que continham sacarose, em sua composição, apresentaram valores de °Brix mais elevados. Porém, alguns medicamentos isentos de açúcar como o Brondilat e seu genérico equivalente, o Bisolvon, além do Cloridrato de Ambroxol, mostraram valores semelhantes, o que pode ser atribuído a outros sólidos solúveis da composição.

Todos os medicamentos deste estudo que continham sacarose informavam a presença do açúcar na bula e advertiam quanto ao uso por pacientes diabéticos. Porém nenhuma bula trouxe informações quanto a seu potencial cariogênico ou erosivo, o que é corroborado pelos achados de Neves<sup>1</sup>. Além disso, na maioria dos medicamentos que continham sacarose, não foi especificada sua concentração, uma vez que a quantificação de ingredientes inativos não é exigida pela legislação brasileira<sup>23</sup>.

Tem sido tradicionalmente entendido que o pH é uma variável importante envolvida no potencial erosivo de bebidas<sup>10,24</sup>. O pH dá apenas uma medida da concentração inicial de íons hidrogênio e, portanto, não fornece a indicação quanto à presença de ácido não dissociado. Por isso, não é apenas o pH que é importante na avaliação da capacidade erosiva, mas, principalmente, a acidez titulável. Ela representa o teor total de ácidos e, portanto, uma indicação da força e potencial erosivo<sup>24</sup>. Quanto maior a acidez titulável de uma bebida, mais tempo vai demorar para a saliva neutralizar o ácido. Portanto, acredita-se que os medicamentos com menor pH e maiores valores de titulação são os que podem causar a erosão dentária.

Neste estudo, o Aerolin, bem como seu genérico equivalente, Sulfato de Salbutamol, foram os xaropes que apresentaram a maior acidez titulável e baixo pH, sendo, portanto, dentro da amostra analisada, os medicamentos que apresentaram o maior potencial erosivo. Por outro lado, o Polaramine e seu respectivo genérico, Maleato de Dexclorfeniramina, apresentaram os maiores valores de pH e baixa acidez titulável, fato que pode estar associado à presença do citrato de sódio como acidulante nesses fármacos. Deve-se ressaltar que todos os fármacos apresentaram médias de pH inferiores a 7,0.

Avaliando comparativamente xaropes pediátricos de três classes diferentes, Cloridrato de ambroxol, Carbocisteína e Acebrofilina, pertencentes à classe dos expectorantes, contendo ou não sacarose em sua composição, e analisando o pH, Santinho, Waldow e Santos<sup>8</sup> demonstraram que somente os xaropes contendo Carbocisteína apresentaram valores dentro de uma faixa tolerável de pH. No presente trabalho, apenas os xaropes que continham Carbocisteína e os que continham Maleato de Dexclorfeniramina apresentaram pH maior que 5,5, concordando com os achados citados.

Medicamentos pediátricos podem conter vários tipos de ácidos que contribuem para os baixos valores de pH. Os ácidos podem ser adicionados a fim de melhorar as propriedades organolépticas, estimular o gosto e tam-

bém para atuar como conservantes, mantendo elevada a acidez intrínseca da bebida. De acordo com as bulas, 43,75% (n=7) de todos os xaropes avaliados apresentaram ácido cítrico em sua composição e apenas o Carbocisteína (Medley) não apresentava, na bula, informação acerca da composição ácida. Tem sido apontado que esse ácido pode produzir altos níveis de erosão, possivelmente devido à sua forte propriedade quelante – capacidade de se complexar com o cálcio da estrutura dental e da saliva<sup>24</sup>.

Os ácidos, em solução, entram em equilíbrio entre os estados dissociados e não dissociados em função do pH do meio. Quanto menor o pH, maior a concentração do ácido não dissociado<sup>25</sup>. O pKa de um ácido é o pH no qual a quantidade das formas não dissociadas e dissociadas são iguais. Portanto, em pH abaixo do pKa, predomina a forma não dissociada do ácido<sup>18</sup>.

Neste estudo, os xaropes de maior acidez titulável foram Aerolin e Sulfato de Salbutamol, que apresentaram, conforme a bula, ácido cítrico em sua composição. O ácido cítrico é geralmente usado com a função de acidulante, e sua estrutura é composta por três extremidades carboxila, que dão a esse ácido três valores de pKa ( $pK_{a1}$ ,  $pK_{a2}$  e  $pK_{a3}$ ) e, portanto, três momentos nos quais o pH do meio favorece a sua forma não dissociada, parcial ou total, o que o torna mais difícil de ser neutralizado<sup>18</sup>.

Outros ácidos, como o ácido tartárico e o ácido benzóico, bem como o benzoato de sódio e o ciclamato de sódio, também foram encontrados nas formulações. Assim como ocorreu com os adoçantes, os montantes de ácido efetivamente presentes nesses produtos não foram declarados nos rótulos e bulas, provavelmente por ser uma informação de caráter voluntário, segundo a legislação brasileira<sup>23</sup>.

A dedução de um *ranking* de erosividade *in vivo* de diferentes alimentos ácidos e bebidas através do pH, acidez titulável, concentração de cálcio, fosfato e conteúdo de flúor é bastante complicada, se não for impossível. Pois, *in vivo*, além desses fatores químicos, muitos outros fatores podem ter um impacto sobre a erosão dentária, tais como os fatores comportamentais relacionados a hábitos alimentares, estilo de vida, consumo excessivo de ácidos, e os fatores biológicos decorrentes da taxa de fluxo, capacidade tampão e composição da saliva, formação de película adquirida e estrutura dentária<sup>26</sup>.

Deve ser salientado que este estudo não teve como objetivo definir o grau em que cada medicamento pode promover alterações na estrutura dentária, mas sim observar se eles apresentavam características que podem influenciar o risco de cárie e erosão dentária. Alguns medicamentos podem contribuir para aumentar o risco da erosão e cárie dentária quando reduzem a taxa de fluxo salivar, como os anti-histamínicos<sup>27</sup> e os broncodilatadores<sup>13</sup>. Neste estudo, 25% da amostra era constituída de anti-histamínicos, 25% broncodilatadores e 50% mucolíticos. Porém a diminuição da qualidade ou da quantidade do fluxo salivar não consta na bula dos medicamentos como reação adversa.

O broncodilatador Sulfato de Salbutamol e o anti-histamínico Claritin D apresentaram valores de pH abaixo do crítico para o esmalte, 3,79 e 4,16, respectivamente. Além da presença de sacarose nesse último. Esses xaropes são utilizados sempre que as crianças têm crises respiratórias, o que torna seu uso bastante frequente. Quanto maior a frequência de uso dos medicamentos, mais preocupante é seu potencial cariogênico, uma vez que o desenvolvimento da doença cárie depende também da frequência de ingestão de carboidratos fermentáveis<sup>4</sup>.

Embora a erosão e a cárie dentária tenham fatores causais diferentes, elas são deletérias para os tecidos dentais duros. Por isso, muitas medidas preventivas têm sido sugeridas para minimizar os danos que podem ser causados aos dentes por medicamentos, tais como usar formulações isentas de açúcares, quando necessária a administração por longos períodos, evitar o uso noturno, quando possível, e enfatizar o uso de medicamentos na hora das refeições, desde que não seja contraindicado pelo médico e (ou) nutricionista<sup>3,4,8,11</sup>.

Devido à presença de sacarose e o alto potencial cariogênico desse açúcar, deve-se realizar higienização bucal após a ingestão dos xaropes<sup>22</sup>, ou o bochecho com água para eliminação de resíduos do medicamento na cavidade oral, diluindo e evitando a formação de zonas de estagnação ricas em sacarose e (ou) ácidos. A escovação deverá ser realizada com dentifrícios de baixa abrasividade e escovas de cerdas macias e adequadas à idade da criança.

## CONCLUSÃO

A maioria dos medicamentos apresentou pH endógeno abaixo do pH crítico para dissolução do esmalte dentário, havendo uma ampla variação de acidez titulável entre eles. As bulas dos medicamentos não informavam quanto ao risco de erosão dentária e de cárie, apesar da presença de sacarose em algumas formulações, bem como a diminuição do fluxo salivar não foi citada como efeito colateral em nenhum dos xaropes analisados.

## REFERÊNCIAS

- NEVES, B.G. **Avaliação dos fatores relacionados ao potencial cariogênico e erosivo de medicamentos líquidos infantis**. 2006. 99 f. Dissertação (Mestrado)-Universidade Federal do Rio de Janeiro, Pós – graduação em Odontopediatria, Rio de Janeiro, 2006.
- PASSOS, I. A. *et al.* Sucrose concentration and pH in liquid oral pediatric medicines of long-term use for children. **Rev. Panam. Salud Pública**, Washington, v. 27, n.2, p.132-137, Feb. 2010.
- HIRAISHI, R.M.C. **Avaliação do pH e do potencial cariogênico dos medicamentos fitoterápicos produzidos na cidade de Manaus-AM**. 2009. 58f. Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Odontologia) – Universidade Federal do Amazonas, Faculdade de Odontologia, Manaus, 2009.
- MARQUEZAN, M. *et al.* Medicamentos utilizados por odontopediátricos e seu potencial cariogênico. **RPG Rev. Pós Grad. Da FOU SP**, São Paulo, v.13, n.4, p.334-339, out./dez. 2006.

5. XAVIER, A.F.C. *et al.* Erosive and cariogenicity potential of pediatric drugs: study of physicochemical parameters. **BMC Oral Health**, London, v.13, n.71, p.1-7, Dec. 2013.
6. LEAL, W.M.S. *et al.* Entendendo a relação entre medicamentos de uso pediátrico e cárie dentária. **Rev. Pediatr. SOPERJ**, Rio de Janeiro, v.15, n.2, p.16-21, set. 2015.
7. DONALDSON, M.; GOODCHILD, J.H.; EPSTEIN, J.B. Sugar content, cariogenicity, and dental concerns with commonly used medications. **JADA**, Estados Unidos, v.146, n.2, p.129-133, Feb. 2015.
8. SANTINHO, A.J.P.; WALDOW, C.; SANTOS, S.B. Estudo sobre a correlação do potencial cariogênico e do pH de xaropes pediátricos. **Rev. Bras. Farm.** Rio de Janeiro, v.89, n.2, p. 88-90. jan. 2008.
9. ACHARYA, S. *et al.* Knowledge, Attitude and Practice of Paediatricians toward Long-Term Liquid Medicaments Associated Oral Health. **J. Int. Oral Health**, Índia, v.7, n.1, Jan. 2015.
10. SIDDIQ, H. *et al.* Evaluation of sugar content and erosive potential of the commonly prescribed liquid oral medications. **Pesq. Bras. Odontopediatria Clín. Integr.**, João Pessoa, v.20, Feb. 2020
11. MENEZES, V.A. *et al.* Pediatric medicines and their relationship to dental caries. **Braz. J. Pharm. Sci.**, São Paulo, v.46, n.1, p.157-164. Jan./Mar. 2010.
12. XAVIER, A.F. *et al.* Antibióticos líquidos de uso pediátrico: caracterização físico-química. **HU Rev.**, Juiz de Fora, v. 37, n. 4, p. 397-401, out./dez. 2011.
13. MANUEL, S.T. *et al.* Asthma and dental erosion. **Kathmandu Univ. Med. J.**, Kathmandu, v.6, n.3, p.370-374, 2008.
14. ADDY, M.; SHELLIS, R.P. Interaction between attrition, abrasion and erosion in tooth wear. **Monogr. Oral Sci.**, Basel, v.20, p. 1731, 2006.
15. TEN CATE, J.M. *et al.* Chemical interactions between the tooth and oral fluids. In: FEJERSKOV, O.; KIDD, E. **Dental caries – the disease and its clinical management**. Oxford: Blackwell Munksgaard, 2008.
16. CURY, J.A. Uso do flúor e controle da cárie como doença. In: BARATIERI, L.N. *et al.* **Odontologia Restauradora: fundamentos e possibilidades**. São Paulo: Santos, 2001. p. 33-68.
17. MAGALHÃES, A.C.; RIOS, D. Influência dos fluoretos na prevenção de lesões erosivas. In: BUZALAF, M.A.R. **Fluoretos e saúde bucal**. São Paulo: Santos, 2008.
18. CONSERVAÇÃO de alimentos por aditivos químicos. **Aditivos Ingredientes**, São Paulo, v. 63, p. 42-58, 2009.
19. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Medicamentos**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/bulas-e-rotulos>. Acesso em: 17 nov. 2020.
20. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Política Nacional de medicamentos**. 2001. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica\\_medicamentos.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_medicamentos.pdf). Acesso em: 17 nov. 2020.
21. PASSOS, I.A.; FREITAS, C.H.S.M.; SAMPAIO, F.C. Fluoride concentration and pH of pediatric medicines regularly and long-term used by children. **Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal**, EUA, v.16, n.3, p.459-462, May 2011.
22. BALBANI, A.P.S.; STELZER, L.B.; MONTOVANI, J.C. Excipientes de medicamentos e as informações da bula. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, São Paulo, v.72, n.3, p.400-406, maio/jun. 2006.
23. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução – RDC nº 140, de 29 de maio de 2003, **Diário Oficial [da] União**, Brasília, 2003.
24. FURTADO, J.R. *et al.* Aspectos físico-químicos relacionados ao potencial erosivo de bebidas ácidas. **RFO**, Passo Fundo, v.15, n.3, p.325-330, set./dez. 2010.
25. BARBOUR, M.E.; LUSSI, A.; SHELLIS, R.P. Screening and Prediction of Erosive Potential. **Caries Res.**, Basel, v.45, n.2, p.24-32, 2011.
26. LUSSI, A.; JAEGLI, T. Erosion – diagnosis and risk factors. **Clin. Oral Invest.**, Berlin, v.12, n.1, p.5-13, Mar. 2008.
27. PIERRÔ, V.S.S. *et al.* Erosive effect of an antihistamine liquid formulation on bovine teeth: influence of exposure time. **Braz. J. Oral Sci.**, Piracicaba, v. 9, n.1, p.20-24, Jan./Mar. 2010.

---

Submetido em: 02/12/2021

Aceito em: 03/12/2021