A influência do uso da simeticona nos resultados do exame salivar: estudo preliminar

The influence of simethicone use on salivary examination results: preliminary study

Ana Carla Barletta Sanches¹, Danilo Barral de Araújo², Gabriela Botelho Martins^{3*}

¹Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia; ²Doutor em Medicina e Saúde pela UFBA, Professor Associado do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia; ³Doutora em Estomatologia Clínica pela PUCRS, Professora Associado do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

Resumo

Introdução: o uso da simeticona após coleta salivar é pouco descrito na literatura, sendo indicado para a obtenção de quantitativo maior da amostra. Todavia poucos são os estudos sobre a possível interferência dessa substância nos resultados do exame salivar. **Objetivo:** Avaliar as propriedades físico-químicas de duas marcas de simeticona e verificar se o fármaco interfere nos resultados do exame salivar. **Metodologia:** o estudo foi realizado no Laboratório de Bioquímica Oral (ICS/UFBA). Na etapa *in vitro*, avaliou-se o potencial hidrogeniônico (pH), a acidez titulável total (ATT) e a presença de sólidos solúveis totais (SST) na simeticona das marcas A e B. Na etapa *in vivo*, foi avaliada a velocidade do fluxo salivar (VFS), pH e a capacidade tampão (CT) na amostra salivar de 23 voluntários, comparando-se os resultados sem e com o uso das medicações (marcas A e B). **Resultados:** as duas marcas estudadas obtiveram pH menor que o neutro, e os valores de ATT para obtenção do pH 7 foram maiores na marca A. Ambas apresentaram valores elevados de SST. Na etapa *in vivo*, 78,3% da amostra era de mulheres, com idade média de 21,1 anos e VFS dentro da normalidade. Não houve diferença estatística entre o VFS ($p=0,022$) e pH ($p=0,419$) entre os grupos estudados, enquanto os valores da CT relativos ao uso da simeticona da marca A foram diferentes em comparação com os dos dois outros grupos ($p=0,005$). **Conclusão:** as propriedades laboratoriais das marcas de simeticona estudadas apresentaram diferenças entre si. O uso da marca A parece ter interferido na CT da saliva coletada.

Palavras-chave: Saliva. Simeticona. Propriedades físicas e químicas. Fármaco.

Abstract

Introduction: the use of simethicone after salivary collection is controversial in the literature, being indicated to obtain a larger quantity of sample. However, there are few studies on its interference in salivary examination results. **Objective:** to evaluate the physical and chemical properties of two brands of simethicone. Also, check if the drug interferes with salivary examination results. **Methodology:** the study was conducted at the Oral Biochemistry Laboratory of ICS / UFBA. In the *in vitro* stage, the hydrogen potential (pH), the total titratable acidity (TTA) and the presence of total soluble solids (TSS) in the A and B simethicone brands were evaluated. In the *in vivo* step the salivary flow rate (SFR) was evaluated; also pH and buffer capacity (BC) in the salivary sample of 23 volunteers, comparing the results without and with the use of medications (brands A and B). **Results:** the two studied brands had lower pH than neutral and the TTA values to obtain pH 7 were higher in brand A. Both presented high values of TSS. In the *in vivo* stage, 78.3% of the sample was women, with a mean age of 21.1 years and normal SFR. There was no statistical difference between SFR ($p = 0.022$) and pH ($p = 0.419$) between the studied groups, while the TCs values for the use of brand A simethicone were different compared to the other two groups ($p = 0.005$). **Conclusion:** the laboratory properties of the simethicone brands studied differed from each other. The use of brand A seems to have interfered with the collected saliva BC.

Keywords: Saliva. Simethicone. Physical and Chemical Properties. Drugs.

INTRODUÇÃO

A saliva é um fluido complexo e de composição diversificada, sendo importante compreender que, nessa composição, podem ocorrer alterações associadas à sua fisiologia ou à presença de enfermidades (PROCTOR, 2016). Por isso, é necessário que os métodos de avaliação

do fluxo salivar sejam bem realizados e que o resultado seja o mais fidedigno possível.

As diversas funções da saliva incluem reparação tecidual, ação tampão, proteção mecânica, lubrificação para auxiliar na deglutição e digestão, modulação do paladar, ação antimicrobiana, manutenção da integridade dentária e sistema de defesa antioxidante (FALCÃO *et al.*, 2013; PROCTOR, 2016). As propriedades antimicrobianas da saliva são devidas a uma grande variedade de proteínas que inibem aderência e crescimento de vírus e bactérias nas superfícies dentais (DE ALMEIDA *et al.*, 2008).

Correspondente/Corresponding: *Gabriela Botelho Martins — Instituto de Ciências da Saúde (UFBA), Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas — End: Av. Reitor Miguel Calmon, s/n. Sala 410. Vale do Canela. Salvador (BA). Cep: 40. 231-300. — Fone: (71) 3283-8891 — E-mail: gbmartinsba@gmail.com

De acordo com a idade, há variação na velocidade de fluxo salivar, em sua composição e nos demais parâmetros salivares. Ainda pode ocorrer influência em sua composição por uso de medicação, presença de lesões orais, difusão intracelular, enzimas proteolíticas derivadas do hospedeiro, presença de microrganismos orais e ciclo circadiano (NUNES; MUSSAVIRA; BINDHU, 2015). Alterações qualitativas e quantitativas da saliva decorrentes da atrofia e fibrose do tecido das glândulas salivares, quando elas estão incluídas no campo de irradiação, são possíveis sequelas do tratamento antineoplásico (TURNER, 2016).

O diagnóstico da hipossalivação é um desafio na prática clínica, e a avaliação da velocidade do fluxo salivar é de extrema importância para o correto diagnóstico, prognóstico e monitoramento de diversas condições sistêmicas e bucais (FALCÃO *et al.*, 2013). A hipossalivação pode ser causada por hábitos como tabagismo, alcoolismo, ingestão de bebidas cafeinadas, situações de estresse, bem como situações sistêmicas como Síndrome de Sjögren, tratamento antineoplásico na região de cabeça e pescoço, diabetes mellitus, menopausa e doenças neurológicas (SANTOS; ANDRADE; PEREIRA, 2015), entre outros. Para Hassona e Scully (2016), a hipossalivação também pode ocorrer em pacientes com comprometimento do sistema nervoso central, ou naqueles que apresentam condições sistêmicas que afetem as glândulas salivares.

A sialometria, é um exame que mede a quantidade de saliva em um determinado intervalo de tempo, cujo objetivo é avaliar a velocidade do fluxo salivar (VFS). Existem duas técnicas para a realização de tal exame. A sialometria não estimulada é aquela em que o paciente é orientado a eliminar toda a saliva existente na cavidade oral e, depois disso, acumular a saliva por 60 segundos. Assim, toda saliva é expectorada em um tubo graduado em mililitros, repetindo-se esse procedimento quatro vezes durante cinco minutos. Já a sialometria estimulada se dá pelo uso de substâncias que estimulam o fluxo salivar, a exemplo do *parafilm* ou da solução de citrato a 2%, aplicada com o uso de algodão nas bordas laterais da língua. Os passos posteriores são idênticos aos da sialometria não estimulada (FALCÃO *et al.*, 2013; PALMA *et al.*, 2017).

A VFS será determinada pela quantidade da saliva obtida em mililitros (mL), que será dividida pelo tempo total de coleta em minutos (min). A salivação do paciente será classificada em: velocidade de fluxo normal (entre 1,0 mL/min e 2,0 mL/min); velocidade de fluxo reduzida (acima de 0,7 mL/min e abaixo de 1,0 mL/min); e hipossalivação (menor que 0,7 mL/min) (THYLSTRUP; FEJERSKOV, 1995).

O pH (potencial hidrogeniônico) normal da saliva varia de 6 a 7, o que o torna ligeiramente ácido. O pH pode variar, a depender do fluxo salivar, de 5,3, nos fluxos baixos, a 7,8, nos picos de fluxos (HUMPHREY; WILLIAMSON, 2001). A secreção da saliva é controlada por um centro salivar composto de núcleos na medula (GRANT; STERN; LISTGARDEN, 1988), onde são possíveis três gatilhos de ação específicos para possibilitar essa

secreção: os mecânicos, a exemplo do ato de mastigar; os gustativos, sendo o ácido o mais estimulante, e o doce, o menos estimulante; e o olfativo, o menos estimulante, dentre os gatilhos.

A simeticona é uma substância inerte, que não é solúvel em água ou álcool e não possui efeitos colaterais, agindo pela redução da tensão superficial das bolhas de ar. Tal fármaco é um agente antiespumante comum, muito utilizado no preparo de pacientes que serão submetidos a exames gastrointestinais, como endoscopia e colonoscopia, sendo adicionado às soluções endoscópicas de lavagem (SHIOTANI; OPEKUN; GRAHAM, 2007).

Devido a essas propriedades, tal fármaco vem sendo utilizado após a coleta da saliva com o propósito de diminuir a tensão superficial das bolhas de gás e dispersar a espuma, sendo possível a aferição do volume total de saliva obtida após coleta, o que auxilia a mensuração e a avaliação do fluxo salivar em pacientes com hipossalivação em consequência de tratamento antineoplásico (PALMA *et al.*, 2017, 2018).

O presente trabalho buscou avaliar, em uma etapa laboratorial, as propriedades físico-químicas — valores de pH, acidez titulável total (ATT) e sólidos Solúveis Totais (SST) — da simeticona produzida por dois laboratórios distintos. Objetivou, ainda, verificar se tal fármaco interfere nos resultados do exame salivar em uma amostra de voluntários.

METODOLOGIA

O estudo foi realizado em duas etapas, ambas executadas no Laboratório de Bioquímica Oral do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia (LBO/ICS/UFBA), sendo uma etapa *in vitro* e uma etapa *in vivo*. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Ciências da Saúde (ICS/UFBA), com o Parecer nº3.376.766.

Etapa *in vitro*

Na primeira etapa, foram avaliadas as propriedades físico-químicas, determinadas através de pH, ATT e SST (°Brix) do fármaco simeticona de dois diferentes laboratórios: Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA, Bahia, Salvador, Brasil (Marca A) e Medley, Bahia, Salvador, Brasil (Marca B). A análise bioquímica dos fármacos em questão, foi realizada sob temperatura local controlada a 25°C, em triplicata, pois, para cada laboratório, três lotes diferentes foram adquiridos, totalizando seis amostras, todas estudadas dentro do tempo de validade do produto. As análises laboratoriais foram realizadas por um único examinador previamente treinado e calibrado para tal, e a média das avaliações referentes às três amostras de lotes diferentes foram anotadas em ficha específica, elaborada pelos pesquisadores.

Os componentes indicados nas respectivas bulas dos medicamentos estudados são apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 — Marcas da simeticona dos laboratórios selecionados, composição apresentada nas bulas e lotes analisados.

Marcas de simeticona	Ingredientes	Lotes
Marca A	Propilenoglicol, goma xantana, metilparabeno, propilparabeno, ciclamato de sódio, sacarina sódica, aroma, essência de cereja, corante FDC vermelho nº 40, ácido cítrico, citrato de sódio, povidona, glicerol, sorbitol e água.	AAL5082 AAK4076 AAL0850
Marca B	Ciclamato de sódio, metilparabeno, celulose microcristalina, carmelose sódica, propilenoglicol, propilparabeno, sacarina sódica di-hidratada, aroma de cereja, vermelho de ponceau, água purificada.	833948 827174 840959

Fonte: Autoria própria.

Determinação do potencial hidrogeniônico (pH) das soluções

A determinação dos valores de pH foi realizada através do pHmetro digital Q400-A (Quimis® Aparelhos Científicos Ltda., São Paulo, Diadema, Brasil), em combinação com o agitador magnético EV2.017 (EVLAB, Curitiba, Paraná, Brasil), com temperatura ambiente de 25° C. Após calibração prévia do aparelho, conforme as instruções do fabricante e com as soluções tampão de pH 7 e pH 4, foram transferidos 30 mL do fármaco para um béquer e foi realizada a leitura, sendo anotado o valor do pH obtido.

Determinação da acidez titulável das soluções (ATT)

Conforme a Associação Analítica de Oficiais Químicos (1984), foi determinada a ATT dos fármacos selecionados, adicionando-se a tais soluções, gradativamente, volumes de hidróxido de sódio (NaOH) a 0,1N, com o auxílio de uma bureta de 50 mL, sob agitação constante. Os volumes de solução de NaOH necessários para atingir o pH 7 foram registrados, o que correspondeu ao valor da ATT de cada medicação para alcançar o pH neutro.

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

°Brix é uma escala numérica que mede a quantidade de SST de uma solução. A determinação dos SST, para avaliação em carboidratos, foi realizada por refratometria, método físico, simples e rápido, utilizando-se o refratômetro modelo HI 96801 (Hanna®, Woonsocket, Rhodeisland, EUA), calibrado previamente com água destilada a 25° C.

Análise estatística

Os dados foram organizados e tabulados no programa *Microsoft Excel 2007* e apresentados por meio de estatística descritiva: médias, desvio-padrão (DP) e coeficiente de variância (CV).

Etapa *in vivo*

Na segunda etapa do estudo realizou-se um trabalho prospectivo transversal, utilizando-se uma amostra não probabilística de conveniência, na qual foram incluídos todos os alunos que cursavam a disciplina de Estudo Morfofuncional Humano, ofertada ao curso de Fisioterapia da UFBA (n=42) e que aceitaram participar de tal pesquisa pela assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Crítérios de inclusão

Foram incluídos, na amostra, os alunos que não relataram doenças sistêmicas, como diabetes e hipertensão, que poderiam influenciar na VFS total ou qualquer outra doença que pudesse interferir nesse resultado.

Crítérios de exclusão

Foram excluídos os alunos que relatassem uso de drogas e que haviam ingerido álcool até 24 horas antes da aferição, fatos que poderiam interferir na avaliação de tais procedimentos. Visando a tornar homogênea a amostra de voluntários, foram também excluídos os alunos cuja saliva, após coletada e mensurada a amostra inicial, apresentou a VFS abaixo de 0.7 mL/min. Eles foram considerados hipossalivadores, e, nesse caso, o uso do fármaco poderia influenciar no volume total a ser aferido.

Procedimentos

Dos 31 voluntários aptos a participar do estudo pela assinatura do TCLE, 25 realizaram as três coletas necessárias. Visto que dois desses voluntários apresentaram VFS abaixo de 0,7 mL/min, a amostra final contou com um total de 23 voluntários.

Os dados sociodemográficos coletados incluíam idade, sexo, tempo decorrido da última alimentação e tempo da última higienização oral. Os pacientes foram instruídos a não ingerirem alimentos ou líquidos por até duas horas antes da coleta, bem como a não realizarem higiene da cavidade oral nesse mesmo período de tempo.

O exame salivar foi realizado no LBO-ICS/UFBA. Os voluntários foram agendados, de 10 em 10, em horário e turno específicos, a fim de evitar constrangimento durante a coleta e (ou) agitação dos indivíduos, o que poderia interferir na coleta da amostra.

Os dados foram anotados em uma ficha elaborada pelos pesquisadores especificamente para este estudo.

Determinação da velocidade do fluxo salivar (VFS)

Para determinar a VFS, empregou-se a metodologia proposta por Krasse (1988), através de mastigação com *parafilm* (sialometria estimulada).

O voluntário recebeu o *parafilm*, realizando duas dobras, conforme instrução do pesquisador, que esteve a seu lado durante todo o tempo da coleta, e posicionou-o sobre a língua, mantendo em repouso durante 1 min.

Decorrido esse tempo, foi orientado a deglutir toda e qualquer saliva presente na cavidade oral. Após isso, iniciou a mastigação do *parafilm* durante 5 min, tempo no qual cuspiu em uma proveta graduada de 25 mL toda saliva que viesse à boca. Ao final do tempo, o voluntário cuspiu o último contingente de saliva, descartando o *parafilm*. A saliva coletada permaneceu em repouso por cerca de 10 min, para que todo o volume presente conseguisse chegar ao fundo do recipiente.

A determinação da VFS foi feita dividindo-se a quantidade de saliva coletada (mL) pelo tempo total do exame (min), utilizando-se, pelo menos, duas casas decimais (mL/min). De acordo com o resultado obtido, o paciente foi classificado com VFS normal (entre 1,0 mL/min e 2,0 mL/min); VFS reduzida (acima de 0,7 mL/min e abaixo de 1,0 mL/min); e hipossalivador (< 0,7 mL/min) (THYLSTRUP; FEJERSKOV, 1995).

Em um segundo momento, três gotas de simeticona da marca A, que corresponde a 0,33mL (75 mg/mL) do fármaco, foram adicionadas ao volume salivar obtido imediatamente após a nova coleta, aguardando-se os 10 min de repouso para avaliação do volume final de saliva por minuto, conforme é indicado por Palma *et al.* (2018), sendo posteriormente realizado o cálculo da VFS, conforme Thylstrup e Fejerskov (1995). Em um terceiro momento, a simeticona da marca B foi acrescida à nova amostra coletada, de maneira semelhante à descrita acima. As avaliações foram realizadas com um intervalo de uma semana entre elas, sendo agendado horário semelhante para cada voluntário a cada sessão de coleta. Ressalta-se que os voluntários receberam orientações dos cirurgiões-dentistas componentes da equipe de pesquisa, no caso dos exames salivares que apresentaram resultados alterados (VFS reduzida ou hipossalivador).

Aferição do pH e da capacidade tampão (CT)

Após a realização da coleta e avaliação da VFS, foi feita a medição imediata do pH endógeno do volume total de saliva coletado, em pHmetro portátil digital Q400-A (Quimis® Aparelhos Científicos Ltda., São Paulo, Diadema, Brasil), previamente calibrado com soluções tampão 7 e 4, respectivamente. Após realização da medição em

pHmetro, as amostras foram conservadas em gelo para posterior análise da CT.

Para a realização da medida de CT da saliva, foi utilizada metodologia também proposta por Krasse (1988), na qual foi realizada a coleta de 1 mL de saliva, acrescido de 3 mL de ácido clorídrico a 0,005% em um tubo de ensaio com rolha. Para eliminar o gás carbônico (CO₂) produzido, foi feita a agitação da amostra e remoção da rolha, deixando a amostra salivar em repouso por 10 min, e então mediu-se o pH final. Os pacientes foram classificados da seguinte forma: CT normal (pH final entre 5,0 e 7,0) e CT baixa (pH final 4,0) (THYLSTRUP; FEJERSKOV, 1995).

Na segunda e terceira avaliações, três gotas da simeticona da marca A e da marca B, respectivamente, foram adicionadas ao volume salivar total obtido, imediatamente após a coleta, seguindo-se, então, todas as etapas para medição do pH endógeno e da CT já descritas. As avaliações ocorreram com intervalos de uma semana entre elas.

Análise estatística

Os dados numéricos foram analisados no programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 21.0, tendo sido realizadas análises descritivas com medidas de tendência central (médias) e de dispersão (DP). Pela apresentação normal dos dados, foi aplicado o teste ANOVA de medidas repetidas, seguida do pós-teste de Bonferroni, quando necessário. O valor de significância estabelecido foi de 95%.

RESULTADOS

Etapa *in vitro*

Na primeira etapa, quando foram avaliadas as propriedades físico-químicas da simeticona dos dois laboratórios selecionados, pôde-se observar que a marca A apresentou maiores médias do pH, ATT e da escala °Brix (Tabela 1). No entanto, o coeficiente de variância (CV) de duas das três variáveis analisadas entre as duas marcas foi sempre menor na marca A, tornando mais homogêneos os resultados entre os lotes do fármaco. O CV só foi maior na marca A para a variável SST.

Tabela 1 — Valores médios para o pH endógeno, ATT e SST (°Brix) das marcas de simeticona analisadas, com respectivos desvios padrão DP e CV (LBO-ICS/UFBA,2019).

	pH			ATT (mL)			SST (°Brix)		
	Valor	DP	CV(%)	pH 7.0	DP	CV(%)	Valor	DP	CV(%)
Marca A	5,11	0,11	2,20	6,23	0,25	4,00	27,00	1,13	4,10
Marca B	4,34	0,19	4,50	2,03	0,36	17,90	10,10	0,18	1,80

Fonte: Autoria própria

Etapa *in vivo*

Com relação às características sociodemográficas dos 23 voluntários estudados, a maioria era do sexo feminino (78,3%), com a faixa etária dos 17 aos 28 anos, cuja média de idade foi de 21,1 anos (Tabela 2).

Tabela 2 — Frequência (n) e percentual (%) das características sociodemográficas dos voluntários da presente pesquisa. (LBO-ICS/UFBA, 2019).

Variáveis	n	%
Idade (n=23)		
Menor que 20	8	34,80
20 — 25	13	56,50
Acima de 25	2	8,70
Sexo (n=23)		
Masculino	5	21,70
Feminino	18	78,30

Fonte: Autoria própria

A tabela 3 evidencia os valores das médias e do desvio-padrão nos grupos de cada variável analisada (VFS, pH e CT), podendo-se constatar que somente a variável CT obteve resultado estatisticamente significativo ($p = 0,05$), ao ser comparada a marca A aos outros dois grupos estudados, o que não utilizou a simeticona prévia à análise e o que utilizou a marca B do fármaco prévio à análise.

Com os resultados estatisticamente significantes dos grupos da variável CT, foi aplicado o Pós-teste de Bonferroni, para que fosse identificado onde ocorreu a diferença entre os grupos (Tabela 3).

Tabela 3 — Valores da média, do desvio padrão e do valor de p para o VFS, pH e CT dos três grupos avaliados (LBO-ICS/UFBA, 2019).

Variáveis/ Marcas	Sem medicação		Marca A		Marca B		Valor de p
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
VFS	1,60	0,62	1,53	0,57	1,70	0,70	0,222
pH	7,30	0,20	7,20	0,25	7,22	0,20	0,419
CT	6,60 ^A	0,30	6,28 ^B	0,54	6,71 ^C	0,30	0,005*

* Pós-teste de Bonferroni: AB ($p=0,021$)*; AC ($p=1,0$); BC ($p=0,022$)*

Nota: aplicação do teste ANOVA de medidas repetidas.

Fonte: Autoria própria

DISCUSSÃO

Uma das funções primordiais da saliva é realizar a manutenção do equilíbrio do ecossistema oral, bem como

realizar a proteção dos tecidos bucais, pois possui uma composição bastante diversificada (FALCÃO *et al.*, 2013). Por isso, a avaliação dos parâmetros salivares é extremamente importante no diagnóstico da hipossalivação, que habitualmente está associada à modificação do pH salivar, e tais alterações podem contribuir para o aparecimento de dificuldades em mastigação, deglutição e fonação, além de aumento na incidência de infecções, como candidíase, cárie e doença periodontal, bem como instalação de osteonecrose e halitose (GONÇALVES, 2015). Sendo assim, a hipossalivação pode acarretar diminuição na qualidade de vida de seus portadores, já que pode ocasionar danos físicos, funcionais e sociais (KAKOEI *et al.*, 2012).

Dentre as principais causas da hipossalivação, a terapia antineoplásica, tanto por radioterapia de cabeça e pescoço, como por quimioterapia e(ou) transplante de células tronco hematopoiéticas, é tida como bastante relevante (HASSONA; SCULLY 2016). Em virtude da presença dessa condição, a coleta de uma amostra suficiente de saliva, muitas vezes, se torna dificultada. Palma *et al.* (2017) realizaram um estudo com a finalidade de verificar a eficiência do laser de baixa potência, quando utilizado em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, nos parâmetros salivares de VFS e pH desses pacientes. Como modificação da técnica de avaliação salivar proposta pelo protocolo original do Grupo de Terapia Oncológica de Radiologia (RTOG 97-09), os autores utilizaram 0,33 mL de simeticona nas amostras de saliva coletadas dos pacientes, visando a diminuir as bolhas presentes e a favorecer a análise dos resultados.

Já no ano de 2018, Palma *et al.* realizaram um estudo piloto com 22 pacientes oncológicos, comparando um grupo de controle, que utilizou o método de coleta salivar preconizado pelo RTOG 97-09, e um grupo que utilizou o método de coleta salivar adaptado pelos autores pelo método de coleta salivar adaptado pelos autores pelo método de coleta salivar obtida. Os autores não observaram diferenças significativas na VFS, tanto pelo método de coleta de saliva estimulada como pelo método de saliva não estimulada, entre os dois grupos.

A partir dos resultados apresentados pelos trabalhos citados (PALMA *et al.*, 2017, 2018), o presente estudo foi, então, delineado, visando a analisar se o uso dessa substância poderia interferir nos resultados do exame da saliva e verificar se seu uso auxiliaria na avaliação dos principais parâmetros salivares em pacientes já com hipossalivação, para melhor conduzir o tratamento desses pacientes e por permitir a aferição de tais parâmetros estudados ao ser reduzido o quantitativo de bolhas e espuma, característica da saliva desses pacientes.

Para tal, iniciou-se o presente estudo, com a realização de uma etapa laboratorial *in vitro*, com o intuito de verificar as propriedades físico-químicas de duas marcas de simeticona, selecionando-se uma marca de referência (marca A) e a outra marca genérica facilmente disponível nas farmácias da cidade (marca B). A análise das propriedades dos medicamentos tem sido frequente na literatura, com a finalidade de se verificar de que forma tais

características poderiam interferir nos tecidos dentários (CALVALCANTI *et al.*, 2012; DANTAS; CAMPOS; MARTINS, 2018; FREIRE; CAMPOS; MARTINS, 2018). Freire, Campos e Martins (2018) realizaram um estudo *in vitro*, no qual analisaram seis marcas de dexametasona elixir e constataram que todas apresentaram pH abaixo do valor neutro, identificando o alto teor erosivo de tais medicações para as unidades dentárias. Dantas, Campos e Martins (2018), por sua vez, encontraram valores de pH abaixo do neutro em oito marcas de antifúngicos de uso tópico, avaliados com metodologia semelhante. De forma diferente, este estudo visou a conhecer as propriedades do fármaco em questão a fim de entender se poderia haver interferência nas características qualitativas e quantitativas da saliva a ser estudada com o uso da simeticona, e não sua ação direta sobre os tecidos dentários. No presente estudo, as duas marcas de simeticona analisadas apresentaram pH abaixo do valor neutro esperado.

Conforme destaca Cavalcanti *et al.* (2012), valores de pH abaixo do neutro, como os evidenciados no presente estudo, podem estar relacionados com os excipientes presentes em suas formulações. Ressalte-se que não foi objetivo deste estudo avaliar se a simeticona apresentaria potencial erosivo ou cariogênico, mas sim sua possível interferência nos resultados dos parâmetros salivares em uma amostra de saliva obtida a partir dos mesmos indivíduos, em momentos distintos. Apesar disso, a análise dos componentes das formulações foi realizada, a fim de tentar correlacionar essas informações com os resultados obtidos neste estudo, tanto na fase laboratorial *in vitro* quanto na fase experimental *in vivo*.

Os excipientes são adicionados às medicações e possuem propriedades de acidulantes, de conferir sabor (flavorizantes), estabilizar o pH, controlar a viscosidade, entre outros. No entanto, Balbani, Stelzer e Montovani (2006) chamam a atenção para o fato de que muitos profissionais não leem a bula e não têm noção sobre os excipientes ao prescrever os medicamentos e indicar seu uso.

Em uma pesquisa sobre excipientes encontrados em 35 medicamentos de uso oral — analgésicos e anti-térmicos, antimicrobianos, mucolíticos, antitussígenos, descongestionantes, anti-histamínicos, broncodilatadores, corticosteroides, anti-inflamatórios e suplementos vitamínicos —, observando informações existentes nas bulas, Balbani, Stelzer e Montovani (2006) perceberam que os conservantes mais utilizados nessas medicações eram o metilparabeno (45,2%) e o propilparabeno (35,6%). De forma semelhante, as duas marcas de simeticona analisadas continham as substâncias citadas, bem como propilenoglicol, que funciona também como estabilizador e umectante. No entanto, o que chama a atenção é que a marca A da simeticona estudada apresentou ácido cítrico em sua composição, que fornece um meio ácido e contribui para a estabilidade do produto, enquanto a marca B não apresentou nenhum ácido em sua fórmula. Essas informações são interessantes quando se observa que a marca A apresentou maior média de

pH nos lotes analisados (pH=5,11) quando comparada à marca B (pH=4,34).

A justificativa para tal comportamento do fármaco em relação ao pH endógeno pode estar na presença de um alcalinizante na composição da marca A, o citrato de sódio, que pode contribuir, juntamente com o ácido cítrico, para o equilíbrio do pH da fórmula, sendo que essa substância também não estava presente na marca B. O estudo de Dantas, Campos e Martins (2018), no entanto, observou, em amostras de antifúngicos tópicos, que, de oito formulações analisadas, as duas que apresentaram menor pH não continham ácido cítrico e sim álcool etílico. Essa informação sugere que se deve observar criteriosamente todos os componentes presentes nas apresentações farmacêuticas, visto que outras substâncias presentes nas formulações podem interferir nos resultados dos parâmetros a serem avaliados, o que, no presente estudo, se refere aos parâmetros salivares.

Segundo Moreira (2011), o ácido cítrico é utilizado no mascaramento do gosto desagradável de algumas substâncias presentes nas formulações dos medicamentos. No caso deste estudo, o ácido cítrico presente na marca A pode também ter sido o responsável pelo maior valor de ATT observado (6,23 mL), ao ser comparado com o da marca B (2,03 mL), significando uma maior resistência do fármaco em chegar ao pH neutro ao se acrescentar a base (NaOH 0,1N). Isso porque os acidulantes podem controlar o pH da substância, agindo como tampão.

Quanto à presença de SST, as duas marcas apresentaram valores elevados, sendo mais alto o verificado na simeticona da marca A (27,0%). Todavia, ao serem analisados os componentes, não foi observada a presença de sacarose nessas formulações. Foram encontrados edulcorantes ou substitutos do açúcar, a exemplo de sacarina sódica, ciclamato de sódio, sorbitol. Esse dado pode não interferir diretamente na ação do fármaco sobre a saliva coletada, mas é uma informação importante no momento de escolha da marca a utilizar quando da sua indicação original como antigases, em particular sob a forma de gotas que podem ser colocadas diretamente sobre os tecidos da cavidade oral. Ademais, não se deve negligenciar a presença de corantes, como o vermelho de ponceau e o Corante FDC vermelho nº 40, aromatizantes e flavorizantes, como a essência de cereja, nas formulações dos fármacos analisados, podendo ser eles os responsáveis pelo quantitativo de SST detectados. Balbani, Stelzer e Montovani (2006) salientam que as informações sobre o quantitativo dessas substâncias é um segredo industrial e não são especificadas na bula, assim como foi observado na análise das bulas das duas marcas de simeticona aqui avaliadas. Mais uma vez, destaca-se que este trabalho não teve como finalidade analisar o potencial cariogênico dos fármacos, mas sim caracterizá-los quimicamente para avaliar a provável interferência nos resultados obtidos na etapa *in vivo*.

Em relação à análise dos resultados salivares a partir das amostras coletadas de saliva para o trabalho em ques-

tão, observou-se que o uso da simeticona não interferiu na VFS nem no pH nos grupos analisados. Segundo Palma *et al.* (2017, 2018), o uso da simeticona, após a coleta da saliva, tem como finalidade diminuir a quantidade de bolhas de gás e de saliva espumosa, propiciando uma melhora na aferição do fluxo salivar em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, que apresentam hipossalivação como seqüela de seu tratamento antineoplásico. Importa salientar que outros grupos de pacientes que apresentam hipossalivação, a exemplo daqueles com diagnóstico de Síndrome de Sjögren, também poderão ser beneficiados caso os resultados do presente estudo possam ser confirmados com a realização de outros trabalhos com amostras mais significativas.

Palma *et al.* (2017) avaliaram o impacto do uso do laser de baixa potência nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia. Os autores compararam os resultados da coleta de saliva estimulada e não estimulada, utilizando o método do RTOG 97-09 modificado por eles mesmos, pois os autores acrescentaram 0,33mL de simeticona à saliva coletada nos dois grupos, realizando a análise de duas variáveis, VFS e pH. Com relação à VFS, foram verificadas diferenças significativas entre os dois tempos de coleta e para os dois tipos de métodos da sialometria utilizados após o uso do laser de baixa potência. Em relação ao pH, os autores compararam os valores obtidos nas coletas inicial e final do protocolo de radioterapia dos pacientes, e também após a utilização do laser de baixa potência, não descrevendo, em seus resultados, em que momento, se antes ou após a mensuração do pH endógeno, ocorreu a adição da simeticona. Também para esse parâmetro, os autores observaram aumento no valor final mensurado. Os dois resultados positivos descritos, com incremento significativo da VFS e do pH, foram atribuídos à aplicação do laser de baixa potência nas células glandulares residuais. É importante salientar que os autores não objetivaram comparar grupos com e sem o uso da simeticona na análise do exame salivar desses indivíduos e, portanto, não podiam caracterizar se a simeticona interferiria ou não nos resultados apresentados. Na pesquisa aqui em questão, cujo objetivo foi comparar técnicas de análise dos parâmetros salivares, quanto aos valores da VFS e do pH endógeno, não foram verificadas diferenças estatísticas nos grupos que usaram a marca A e a marca B da simeticona, quando foram comparados ao grupo de controle (sem simeticona).

Um estudo realizado por Möller *et al.* (2004) objetivou determinar o impacto das terapias antineoplásica sob os parâmetros salivares de VFS, pH e CT em função do volume de irradiação e da dose total de irradiação. Foram avaliados 54 pacientes diagnosticados com neoplasia de orofaringe submetidos ao tratamento radioterápico isoladamente ou em combinação com a cirurgia e (ou) quimioterapia. Os parâmetros salivares foram avaliados antes, durante o tratamento e 12 meses após a conclusão

das sessões de radioterapia, e os autores concluíram que esquemas terapêuticos que incluíram a radioterapia, em que o campo de radiação abrangia as glândulas salivares maiores, poderiam induzir a hipossalivação, a alteração do pH salivar e considerável decréscimo da CT. Esses resultados indicam que um precoce diagnóstico da hipossalivação pode acarretar uma melhor preservação do paciente e, juntamente com uma boa higienização oral, conseguirá reduzir o risco de cárie e erosão. Assim, o desenvolvimento de técnicas que permitam e facilitem a avaliação desses fatores, em especial nos pacientes com hipossalivação grave, sem alterar os resultados finais, parece ser bastante importante.

No presente estudo, verificou-se que ocorreram diferenças estatísticas nos valores das CTs mensuradas, pois o resultado de tal variável foi menor no grupo da marca A, o que pode ser justificado pela resistência apresentada por tal marca durante a neutralização do pH salivar (pH = 7) na determinação da ATT, o que pareceu ter ocorrido pela presença do ácido cítrico na fórmula da medicação, como já foi explicado anteriormente. Sendo a CT um dos parâmetros salivares mais importantes, já que ela reflete a capacidade de a saliva promover o retorno ao equilíbrio das condições da cavidade oral após a ingestão de substâncias ácidas e (ou) básicas, o dado obtido é de fundamental relevância, visto que a marca A parece ter interferido no resultado final do exame, provavelmente modificando as condições reais do indivíduo.

A escolha por uma amostra sem alterações no fluxo salivar, com exclusão dos indivíduos que apresentavam fluxo reduzido (hipossalivadores), visou a minimizar as possíveis modificações que o pH e, conseqüentemente, a CT podem apresentar nesses indivíduos (PLEMONS; AL-HASHIMI; MAREK, 2014).

O presente estudo apresenta limitações importantes, que devem ser levadas em consideração ao se extrapolar os resultados aqui obtidos. Em relação à análise das propriedades físico-químicas, o número reduzido de marcas não permite uma escolha definitiva sobre qual delas seria aquela com melhores propriedades para ser indicada como auxiliar do exame salivar. Quanto ao estudo com amostras salivares, o reduzido número de voluntários é significativo e pode ter interferido nos resultados estatísticos obtidos.

É extremamente importante realização de futuros estudos com uma amostra mais robusta e com a análise de mais marcas da medicação em questão, para que se possa ter uma avaliação mais fidedigna da influência real da simeticona nos parâmetros salivares. Todavia, visto que a técnica modificada para a obtenção de amostra salivar — seja na forma estimulada, seja da forma não estimulada —, começa a ser discutida na literatura, este estudo tem sua relevância justificada por apresentar os primeiros esboços de uma discussão mais aprofundada sobre a real indicação do fármaco com esse objetivo, diferentemente daquele para o qual foi delineado originalmente.

CONCLUSÃO

Pode-se concluir que a simeticona analisada, de dois laboratórios distintos, possuíam diferentes propriedades físico-químicas, com valores de pH reduzidos, e que seu uso, com a finalidade de melhorar o quantitativo na coleta salivar dos pacientes, não interferiu na VFS e no pH do exame salivar realizado. No entanto, com relação à CT, houve diferença estatística significativa entre os grupos, pois a utilização da marca A parece interferir na avaliação da CT das amostras salivares obtidas.

REFERÊNCIAS

- BALBANI, A. P. S.; STELZER, L.; MONTOVANI, J. S. Excipientes de medicamentos e as informações da bula. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.** [online], Rio de Janeiro, v.72, n.3, p.400-406, 2006.
- CAVALCANTI, A. L. *et al.* In vitro analysis of the cariogenic and erosive potential of pediatric antitussive liquid oral medications. **Tanzan. J. Health Res.**, Tanzania, v.14, n.2, p. 1-8, Apr. 2012.
- DANTAS, J. B. L.; CAMPOS, E. J.; MARTINS, G. B. Avaliação in vitro do potencial erosivo e cariogênico de antifúngicos tópicos. **Rev. Ciênc. Méd. Biol.**, Salvador, v. 17, n. 3, p. 315-321, set./dez. 2018.
- DE ALMEIDA, P. del V. *et al.* Saliva composition and functions: a comprehensive review. **J. Contemp. Dent. Pract.**, [s.l.], v. 9, n. 3, p. 72-80, 2008.
- FALCÃO, D. P. *et al.* Sialometria: aspectos de interesse clínico. **Rev. Bras. Reumatol.**, Campinas, v. 53, n. 6, p. 525-531, 2013.
- FREIRE, T. F. C.; CAMPOS, E. J.; MARTINS, G. B. Avaliação in vitro do potencial cariogênico e erosivo de corticosteroide de uso tópico. **Rev. Ciênc. Méd. Biol.**, Salvador, v. 17, n. 3, p. 386-391, set./dez. 2018.
- GRANT, D. A.; STERN, I. B.; LISTGARDEN, M. A. **Saliva**. In: _____. *Periodontia*. 6. ed. St Louis: CV Mosby, 1988. p.135-146.
- GONÇALVES, L. M. V. C. **Avaliação do pH salivar em pacientes submetidos a radioterapia à região de cabeça e pescoço**. 2015. 72 f. TCC — Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde, Porto, 2015.
- HASSONA, Y.; SCULLY, C. Salivary changes in oral mucosal diseases. **Periodontol.** 2000, Copenhagen, v. 70, n. 1, p. 111-127, 2016.
- HUMPHREY, S.P.; WILLIAMSON, R. T. A review of saliva: Normal composition, flow, and function. **J. Prosthet. Dent.**, St. Louis, v. 85, n. 2, p. 162-169, 2001.
- KAKOEI, S. *et al.* Xerostomia after radiotherapy and its effect on quality of life in head and neck cancer patients. **Arch. Iran Med.**, Tehran, v.15, n.4, p. 214-218, 2012.
- MÖLLER, P. *et al.* A prospective study of salivary gland function in patients under going radiotherapy for squamous cell carcinoma of the oropharynx. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, St Louis, v. 97, n. 2, p. 173-189, 2004.
- MOREIRA, R. Dossiê acidulantes. **Foods ingredientes Brasil**, São Paulo, v.19, p. 26-30, 2011.
- NUNES, L. A. S.; MUSSAVIRA, S.; BINDHU, O. S. Clinical and diagnostic utility of saliva as a non-invasive diagnostic fluid: a systematic review. **Biochem. Med.**, Zagreb, v. 25, n. 2, p. 177-192, 2015.
- PALMA, L. F. *et al.* Impacto flow-level laser therapy on hyposalivation, salivary pH, and quality of life in head and neck cancer patients post-radiotherapy. **Lasers Med. Sci.**, London, v. 32, n. 4, p. 827-832, 2017.
- PALMA, L.F. *et al.* Novel method to evaluate salivary flow rates of head and neck cancer patients after radiotherapy: a pilot study. **Braz J. Otorhinolaryngol.**, São Paulo, v. 84, n.2, p.227-231, 2018.
- PEREIRA, J. V. *et al.* Avaliação de streptococcus mutans e velocidade do fluxo salivar em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à quimioterapia e radioterapia. **Pesq Bras Odontoped Clin Integr.**, [s.l.], v. 8, n. 3, p. 295-299, 2008.
- PLEMONS, J. M.; AL-HASHIMI, I.; MAREK, C. L. Managing xerostomia and salivary gland hypofunction. **JADA**, v.145, n. 8, p. 867-873, August 2014
- PROCTOR, G. B. The physiology of salivary secretion. **Periodontol.** 2000., Copenhagen, v. 70, p. 11-25, 2016.
- RADIATION THERAPY ONCOLOGY GROUP. RTOG 97-09. **A phase III study to test the efficacy of the prophylactic use of oral pilocarpine to reduce hyposalivation and mucositis associated with curative radiation therapy in head and neck cancer patients**. Philadelphia: Radiation Therapy Oncology Group, 1999.
- SANTOS, E. A.; ANDRADE, N.C.; PEREIRA, G.M. Hipossalivação em idosos. **R. Odontol. Planal. Cent.**, [s.l.], v. 5, n. 1, p. 21-27, 2015.
- SHIOTANI, A.; OPEKUN, A.R.; GRAHAM, D. Y. Visualization of the small intestine using capsule endoscopy in healthy subjects. **Dig. Dis. Sci.**, New York, v. 52, p. 1019-1025, 2007.
- THYLSTRUP, A.; FEJERSKOV, O. **Cariologia clínica**. 2 ed. São Paulo: Santos, 1995. 421p. cap. 2.
- TURNER, M. D. Hipossalivação e xerostomia: etiologia, complicações, and medical management. **Dent. Clin. N. Am.**, [s.l.], v. 60, n. 2, p. 435-446, 2016.

Submetido em: 04/11/2019

Aceito em: 30/11/2019