

Entendendo a relação entre medicamentos de uso pediátrico e cárie dentária

Understanding the relationship between medicinal products for pediatric use and dental caries

Resumo

O desenvolvimento da cárie ocorre com a perda de minerais dos dentes devido à ação de ácidos produzidos por fermentação bacteriana dos açúcares presentes na dieta. Além do consumo de bebidas e alimentos cariogênicos ingeridos pelas crianças, medicamentos contendo a sacarose podem ser outro fator relacionado à doença. A sacarose é um facilitador para adesão ao tratamento e muitas crianças necessitam da utilização prolongada desses medicamentos podendo gerar além do efeito terapêutico alguns efeitos adversos, como a cárie dentária. Objetivo: devido às controvérsias apresentadas na literatura quanto ao potencial cariogênico dos medicamentos líquidos pediátricos administrados por longo período de tempo, o objetivo deste trabalho foi avaliar a relação entre cárie e medicamentos pediátricos. Fontes de Dados: Foi realizada uma revisão narrativa da literatura utilizando palavras-chaves em português e inglês: medicamentos (drugs), etiologia (etiology, aetiology), cárie dentária (dental caries) nas bases de dados Medline, Bireme, BBO, Portal Capes - Periódicos, Scielo. Síntese dos Dados: Os estudos apontam que medicamentos de uso pediátrico apresentam elevados teores de sacarose, reduzido pH endógeno e alto grau de acidez, mostrando a cariogenicidade de alguns medicamentos. Conclusão: Existe forte relação entre o uso prolongado de medicamentos e a doença cárie, desta forma esclarecimentos à população sobre os riscos relacionados ao uso contínuo de medicamentos açucarados e o desenvolvimento da doença quando não existe adequada higiene bucal, são imprescindíveis.

Palavras-chave: Uso de medicamentos, Cárie dentária, Criança.

Wagner Martins da Silva Leal¹

Jeniffer Lambrecht¹

Luciana Silva de Almeida²

Kerian Dorothy Rehbein¹

Talita Freitas da Silva¹

Luiza Helena Silva de Almeida³

- 1 Estudante de graduação, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil (Estudante de graduação em Odontologia)
- 2 Enfermeira, Faculdade de Enfermagem, Universidade Federal de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. (Enfermeira da Prefeitura Municipal de Pelotas)
- 3 Mestre em Odontopediatria (Professora da Universidade Federal de Pelotas e Cirurgião dentista Prefeitura Municipal de Piratini)

Summary

The development of caries occur with the loss of tooth mineral by the action of acids produced by bacterial fermentation of the sugars present in the diet. Besides the consumption of cariogenic foods and beverages consumed by children, medicines containing sucrose may be another factor related to the disease. Sucrose is a facilitator for adherence to treatment and many children require prolonged use of these drugs may produce therapeutic effect beyond some adverse effects, such as dental caries. Objective: Due to the controversies presented in the literature regarding the cariogenic potential of pediatric liquid medications administered for a long period of time, the aim of this study was to evaluate the relationship between decay and pediatric medicines. Data source: a narrative review of the literature using key words in Portuguese and English was held drugs, etiology, aetiology, tooth decay, in Medline, Medicine®, BBO data, Capes Portal, SciELO. Data synthesis: The studies show that medicinal products for pediatric use have elevated levels of sucrose, reduced endogenous pH and high acidity, showing the cariogenic potential of some drugs. Conclusion: There is a strong relationship between prolonged use of medication and caries, therefore showing population about the risks related to the continued use of sweetened medication and the development of disease when there is no proper oral hygiene are essential.

Keywords: Drug utilization, Dental Caries, Child.

Endereço para correspondência

Universidade Federal de Pelotas,
Faculdade de Odontologia, Rio Grande do
Sul, Brasil.

Endereço: Gonçalves Chaves 457,
Centro, CEP 96015560, Pelotas, RS Fone:
+5553222-4305

INTRODUÇÃO

O uso de medicamentos em crianças é alto¹. No Brasil, a prevalência deste uso foi estimada em 65% entre três e 12 meses de idade ao passo que aos 24 meses foi de 54,7%². Com intuito de promover a adesão do paciente pediátrico ao uso de medicamentos, estes são acrescidos de açúcares na intenção de mascarar o gosto desagradável³. No entanto, a literatura aponta que em virtude da adição destes açúcares os medicamentos possuem grau de cariogenicidade quando utilizados cronicamente⁴⁻⁸.

Dentre os açúcares comumente utilizados pode-se destacar a sacarose⁹, motivo pelo qual se constitui em uma preocupação, tendo em vista o aumento da prevalência da doença cárie, a qual está relacionada com a ingestão frequente de medicamentos líquidos infantis¹⁰. Tal condição decorre, provavelmente, da capacidade da sacarose de promover grande atividade acidogênica, com

consequente queda do pH do biofilme dental, uma vez que este açúcar funciona como substrato para fermentação da microbiota bucal¹¹.

Soma-se a isso, os medicamentos que têm alto percentual de sacarose, baixo pH endógeno e alta acidez titulável apresentam tanto potencial cariogênico quanto erosivo, visto que promovem rápida queda do pH bucal, que permanece baixo por períodos mais prolongados de tempo^{3,12,13}. A ingestão, associada ao descuido com a higienização no período em que a criança está debilitada em virtude do estado de doença, e a hipossalivação decorrente da febre, se potencializa podendo levar a instalação da doença cárie dentária¹⁴.

A literatura aponta controvérsias acerca desse fato, principalmente com relação às orientações aos pais sobre o assunto. Para tanto, este artigo tem como objetivo avaliar a relação entre o uso de medicamentos pediátricos e a cárie dentária.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura utilizando palavras-chaves em português e inglês: medicamentos (drugs), etiologia (etiology, aetiology), cárie dentária (dental caries) nas bases de dados Medline, Bireme, BBO, Portal Capes - Periódicos, Scielo. A busca foi restrita aos últimos 30 anos (1984-2014) e a língua pesquisada dos artigos contou com inglês e português, podendo ser incorporado tanto artigos de revisão sistemática como artigos originais. Do total de 661 trabalhos encontrados 394 foram excluídos através da análise do título restando 267, dos quais 224 foram excluídos através do abstract restando 43 artigos lidos na íntegra. Ao final o artigo contou com 28 artigos selecionados para compor esta revisão conforme os critérios de inclusão.

REVISÃO DA LITERATURA CÁRIE DENTÁRIA

A cárie dentária é a doença infecciosa

crônica mais prevalente no mundo¹⁵. No Brasil, ainda é considerada o principal problema de saúde bucal, sendo de grande preocupação para a saúde pública¹⁶. É uma doença dieto-bacteriana resultante da interação entre um hospedeiro suscetível, bactérias cariogênicas e dietas cariogênicas¹⁷.

ETIOLOGIA CÁRIE DENTÁRIA SUSCETIBILIDADE

A suscetibilidade dos indivíduos é mediada por fatores extrínsecos e intrínsecos. Dentre os fatores extrínsecos estão os sociais, econômicos e comportamentais. Os estudos apontam ampla associação destes fatores com a cárie dentária^{18,19}.

Para os fatores intrínsecos encontram-se a saliva, os aspectos hereditários e os Imunológicos. A saliva desempenha um papel muito importante na saúde bucal. Devido a sua composição possui propriedades de lubrificação, tais como, eliminação das substâncias indesejadas, a digestão, a neutralização de ácidos ou bases, a proteção contra a desmineralização e também desempenha papel antimicrobiano²⁰. Também interfere na incidência de cárie atuando como um agente de limpeza mecânica que resulta em menor acumulação de placa, reduzindo a solubilidade do esmalte por meio de cálcio, fosfato e fluoreto, através do tamponamento e neutralizando os ácidos produzidos por organismos cariogênicos ou introduzidos diretamente através de dieta e pela atividade antibacteriana²¹.

BIOFILME BACTERIANO

Biofilme dentário é constituído por comunidades de microrganismos, aderidos a superfície dentária embebidos em uma matriz extracelular, expostos a água e nutrientes²². As bactérias formadoras deste biofilme são habitantes

normais da cavidade bucal, que se acumulam sobre uma película que recobre a superfície dos dentes. Dentre as bactérias cariogênicas estão *Streptococcus mutans*²³ e *Lactobacilos*²⁴.

As associações entre *S. mutans* e os alimentos ou bebidas que contenham açúcar, têm sido observados na literatura²⁵⁻²⁷.

DIETA

A cariogenicidade da dieta é determinada pela presença de carboidratos que servem de substratos para que os microrganismos da cavidade bucal sintetizem polissacarídeos extracelular (EPS) e intracelular (IPS) na placa dentária, e na produção de ácidos orgânicos, bem como a sobrevivência destes microrganismos em ambientes ácidos, promovendo a desmineralização do esmalte e, assim, podem desencadear o processo de cárie²⁸. A sacarose é considerada o hidrato de carbono dietético mais cariogênico²⁹. A incidência de cárie dentária está associada a frequência de exposição de açúcares, levando a um crescente desequilíbrio da desmineralização e remineralização em que o pH cai para níveis críticos 5,5- 4,5^{27,30}.

MEDICAMENTOS DE USO PEDIÁTRICO

O uso de medicamentos faz parte da rotina de muitas crianças que sofrem com problemas crônicos, como alergias respiratórias, asma brônquica, convulsões, ou doenças agudas recorrentes, como amigdalite, otite, rinite alérgica e sinusite³. A maior parte das drogas desenvolvidas para a pediatria tem em sua composição algum tipo de açúcar para “mascaramento” do seu sabor.

Esta adição de açúcar pelas indústrias farmacêuticas é sustentada, pelo fato de haver uma melhor adesão do paciente infantil ao uso dos medicamentos. O açúcar mais comumente utilizado nes-

tas drogas ainda é a sacarose, que por razões já supracitadas dependendo de outras condições pode ser responsável pelo aumento do risco à cárie. Além do mais, o uso crônico destas medicações pode estar associado a pacientes com doenças sistêmicas que muitas vezes possuem redução do fluxo salivar podendo potencializar a instalação da doença cárie.

Dentre as drogas com adição de açúcar mais utilizadas em pediatria estão os antibióticos, anti-histamínicos e antitussígenos.

ANTIBIÓTICOS

Antibióticos são substâncias, desenvolvidas a partir de fungos, bactérias ou elementos sintéticos (produzidos em laboratórios farmacêuticos). A finalidade do antibiótico é a de combater microrganismos (monocelulares ou pluricelulares), causadores de infecções no organismo³¹.

Hebling et al.(2002)³² realizaram um estudo in situ com uso de dispositivos intraorais para avaliar a microdureza do esmalte após aplicação de Amoxicilina, um polivitamínico e glóbulos homeopáticos relacionando-a ao potencial cariogênico da sacarose. Os autores observaram que os medicamentos analisados proporcionaram uma diminuição da microdureza do esmalte até a profundidade de 70 µm, possuindo potencial cariogênico.

Outros estudos mensurando o pH e acidez total titulável em antibióticos também associam alta concentração de sacarose, baixo pH e alto grau de acidez, mostrando a cariogenicidade destes medicamentos³³⁻³⁵.

Com base no estudo de Xavier, et al. (2011)³⁶ a constatação de que os antibióticos líquidos pediátricos são fator de risco para a doença cárie leva ao entendimento de que se faz necessária cautela na prescrição desses medicamentos.

Duarte, et al. (2008)³⁷ argumentam que quase todos os medicamentos com sacarose podem oferecer condições favoráveis à produção de polissacarídeos extracelulares.

ANTI-HISTAMÍNICOS

A histamina é o principal mediador inflamatório das reações alérgicas imediatas. Ela é sintetizada, armazenada e liberada por diversos estímulos imunológicos e não-imunológicos³⁸. Os anti-histamínicos agem como agonistas inversos dos receptores de histamina, após a ligação ao receptor, eles estabilizam os receptores inativos, impedindo a ativação por sinais específicos³⁹.

No estudo de Souza et al. (2010)⁵ o qual avaliou 5 diferentes anti-histamínicos (Agasten; Loratadina; Maleato de dexclorfeniramina; Cetirtec; Dexametasona) apresentados sobre a forma de xaropes e encontraram para o pH endógeno, que quatro deles possuem pH inferior a 5,5, sendo o menor pH registrado para Loratadina (3,3) e o maior para o Agasten (6,8). Quanto à acidez total titulável, os valores variaram de 1,6 a 12,5 mL de solução de NaOH 0,1N, indicando que alguns dos medicamentos podem levar mais tempo para ser neutralizados em razão da quantidade de solução necessária. No tocante aos açúcares totais, somente foi possível determinar o teor de dois medicamentos, o maleato de dexclorfeniramina ($49,34 \pm 3,65$) e a loratadina ($24,80 \pm 3,87$). Assim, os anti-histamínicos analisados têm um alto potencial erosivo e cariogênico, visto que possuem um baixo pH e elevado teor de sólidos solúveis totais.

ANTITUSSÍGENOS

Os antitussígenos são formulações farmacêuticas que contêm grande quantidade de açúcares, fazendo com que o líquido fique "viscoso". São utilizados para tosse onde o medicamento ativo

é geralmente a codeína ou o zipeprol.

No estudo de Santinho et al. (2008)¹⁰ em que avaliaram o pH de seis antitussígenos comerciais constataram que antitussígenos de carbocisteína se apresentaram dentro da faixa de pH de estabilidade recomendada na literatura, ressaltando ainda que os valores encontrados (6,37 e 6,46) não contribuem para a desmineralização do esmalte. Em contrapartida, com base nos valores de pH encontrados para os antitussígenos de cloridrato de ambroxol, pode-se dizer que este possui amplo potencial para o desenvolvimento das lesões cariogênicas, devido à presença de substrato (sacarose) aliada ao baixo pH (3,98); nesse mesmo antitussígeno contido, sem sacarose, apenas com o pH 2,55, ele pode ser considerado suficiente para promover a desmineralização do esmalte, fragilizando a estrutura dental.

Desta forma antitussígenos que contêm carbocisteína apresentam valores de pH dentro de uma faixa que não contribui para a cárie. Entretanto, antitussígenos de ambroxol contendo sacarose apresentam baixo pH indicando um amplo potencial para o desenvolvimento das lesões cariogênicas.

Souza et al. (2002)⁴⁰, avaliaram a composição química, correlacionando-os com um aumento ao risco de cárie pela frequência de ingestão destes medicamentos e a orientação pelo pediatra quanto à higiene bucal após a administração destes medicamentos. Demonstraram que a maioria dos medicamentos apresenta sacarose na sua composição. Nenhuma das bulas dos medicamentos adverte sobre o risco à doença cárie e a maioria dos pediatras entrevistados (75%) não orienta escovação dentária após a administração das doses.

DISCUSSÃO

A importância de estudos relacionados aos fatores comportamentais da doença

cárie são necessárias, tendo em vista que conforme dados do SB Brasil (Levantamento das Condições de saúde bucal da População Brasileira) de 2010, o índice ceo-s (superfícies cariadas, extração indicada e obturadas) em crianças de 5 anos de idade passou de 2,8 em 2003 para 2,3 em 2010, sendo uma redução de apenas 17%, dito de outra forma ainda há um total de aproximadamente 80% desses dentes não tratados (SB BRASIL, 2010)⁴¹. Sabe-se que a grande maioria das doenças bucais são passíveis de prevenção, assim a educação em saúde é uma das formas mais importantes para a prevenção de doenças.

Em média, 60% da população dos países desenvolvidos tomam algum tipo de medicamento, dos quais cerca da metade são comprados sem a presença de receitas⁴² e 17% desta situação acontece em crianças, sendo que a medicação mais comumente utilizada são as preparações líquidas⁴³.

É comum o relato de pais que associam o uso freqüente de antibióticos durante a infância ao precário estado de saúde bucal de seus filhos⁴⁴. No estudo de Neves et al. (2007)¹¹ sobre as percepções e atitudes de responsáveis por crianças frente ao uso de medicamentos infantis e sua relação com cárie e erosão dentária, observou a mesma relação, onde 61 (70,9%) responsáveis associaram o uso de medicamentos pediátricos com o desenvolvimento de lesões cariosas e defeitos nas estruturas dos dentes. Entretanto, destes responsáveis, a maioria 37 (60,7%) não conseguiu estabelecer uma relação de causa e efeito entre a presença de açúcares nas formulações e o desenvolvimento de cárie dentária, relação estabelecida apenas por 24 (39,3%) responsáveis. Tais resultados corroboram o fato de que muitos pais normalmente não percebem os açúcares ocultos e adicionados a muitos alimentos ou bebidas, como

por exemplo em um copo de refrigerante que apresenta 44 colheres de açúcar, incluindo medicamentos líquidos infantis, assim os pais só associam a doença cárie ao consumo de doces.

É nítido que os medicamentos líquidos de uso pediátrico apresentam teores elevados de sacarose bem como baixo pH endógeno, apresentando alta cariogenicidade^{4-8, 32-37}, pois promovem uma rápida queda do pH bucal, permanecendo baixo por períodos maiores de tempo, contribuindo para a desmineralização ou inibindo o processo de desmineralização-remineralização dos dentes³⁴. É importante ressaltar que a etiologia da cárie dentária é complexa e que também está associada a higiene bucal das crianças, somado a isto, a alta viscosidade dos medicamentos que dificulta a capacidade tampão da saliva e o baixo fluxo salivar durante a noite ou por efeito colateral de alguns medicamentos, também tornam as crianças mais suscetíveis a cárie frente ao uso destas medicações.

No entanto, as evidências científicas denotam relação mais forte de medicamentos e instalação da doença cárie em pacientes com doenças sistêmicas, em que o uso dos medicamentos é mais

frequente conforme foi encontrado por Prima et al., (2014)³³, em estudo realizado com pacientes HIV-infectados, demonstrou risco pela elevada dose de sacarose e baixo pH nos medicamentos administrado a estes pacientes. Nestas situações pode haver uma atenção mais focada aos pacientes pelo problema sistêmico, neste caso o HIV, e assim, diminuindo ou negligenciando o cuidado com a saúde bucal. Desta forma é extremamente necessário que haja um cuidado integral para com estes pacientes bem como aqueles portadores de outras doenças de base sistêmica.

Neves et al. (2007)¹¹, Souza et al. (2002)⁴⁰ e Menezes et al. (2010)⁴⁵ observaram que mães pesquisadas nunca receberam orientação médica sobre a importância da limpeza bucal após ingestão de medicamentos. Através destes achados há necessidade de haver uma interação dos profissionais da área da saúde em prol dos pacientes pediátricos. Informações sobre a presença de açúcares nos medicamentos devem ser prestadas pelos pediatras, pois estes apresentam uma forte relação com as mães, diferentemente dos odontopediatras, que culturalmente não há uma aproximação tão efetiva. Logo, os médicos

pediatras encontram-se em condições ideais para alertar e transmitir aos pais e responsáveis informações e orientações sobre os riscos inerentes ao uso contínuo de medicamentos açucarados e o desenvolvimento de cárie, quando não existe adequada higiene bucal posterior.

Investimentos educativos aos responsáveis sobre os medicamentos infantis açucarados e hábitos de higiene são mandatórios. No entanto, a indústria farmacêutica também pode encontrar alternativas de adição de açúcares não cariogênicos as formulações, não somente pelo risco a atividade cariogênica, como também pelos próprios malefícios dos açúcares na saúde geral, como nos casos dos pacientes diabéticos e obesos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS E/OU RECOMENDAÇÕES

Assim, podemos inferir que alguns medicamentos infantis apresentam alto teor de sacarose e baixo pH endógeno, podendo levar a desmineralização dentária. Esclarecimentos a população sobre os riscos relacionados ao uso contínuo de medicamentos açucarados e o desenvolvimento da doença quando não existe adequada higiene bucal, são imprescindíveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Headley J, Northstone K: Medication administered to children from 0 to 7,5 years in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Eur J Clin Pharmacol*. 2007; 63(2):189-195.
- Oliveira EA, Bertoldi AD, Domingues MR, Santos IS, Barros AJD: Uso de medicamentos do nascimento aos dois anos: coorte de nascimentos de pelotas, RS, 2004. *Rev Saude Publica* 2010, 44(4):591-600.
- Marquezan M, Marquezan M, Pozzobon RT, Oliveira MDM. Medicamentos utilizados por pacientes odontopediátricos e seu potencial cariogênico. *RPG Rev Pós Grad*. 2007; 13(4):334-9.
- Novais, S. M. A.; Batalha, R. P.; Grinfeld, S.; Fortes, T. M.; Pereira, M. A. S. Relação Doença Cárie-Açúcar: Prevalência em Crianças. *Pes Brasileira Odont Clinica Integrada*. 2004; 4(3): 199-203.
- Sousa RIM, Oliveira MC, Clementino MA, Cavalcanti AL, Vieira FF. Potencial erosivo e cariogênico de anti-histamínicos de uso infantil. *RFO UPF*. 2010;15(3): 255-260.
- Passos IA, Sampaio FC, Martínez CR, Freitas CH. Sucrose concentration and pH in liquid oral pediatric medicines of long-term use for children. *Rev Pan Salud Pública*. 2010; 27(2):132-137.
- Passos IA, Freitas CHSM, Sampaio FC. Potencial cariogênico de medicamentos pediátricos - papel na etiologia da cárie dentária. *Rev Inst Ciênc Saúde* 2008; 26(1):125-9.
- Peres KG, Oliveira CT, Peres MA, Raymundo Mdos S, Fett R. Sugar content of liquid oral medicines for children. *Rev Saude Publica*. 2005;39(3):486-9
- Neiva A, Silva VS, Maia LC, Soares EL, Trugo LC. Análise in vitro da concentração de sacarose e pH de antibacterianos de uso pediátrico. *Pesq Bras Odontopediatr Clín Integr* 2001; 1(1):9-16.
- Santinho AJP, Waldow C, Santos SB. Estudo sobre a correlação do potencial cariogênico e do pH de xaropes pediátricos. *Rev Bras Farm* 2008; 89(2):88-90.
- Neves BG, Pierro VSS, Maia LC. Percepções e atitudes de responsáveis por crianças frente ao uso de medicamentos infantis e sua relação com cárie e erosão dentária. *Ciênc Saúde Coletiva* 2007; 12(5):1295-300.
- Costa CC, Almeida ICS, Costa Filho LC. Erosive effect of na antihistamine-containing syrup on primary enamel and its reduction by fluoride dentifrice. *Int J Paediatr Dent* 2006; 16(3):174-80.
- Xavier AF, Moura EF, Azevedo WF, Vieira FF, Abreu MH, Cavalcanti AL. Erosive and cariogenicity potential of pediatric drugs: study of physicochemical parameters *BMC Oral Health* 2013, 13:71.
- Dalto V, Turini B, Cordoni Jr L. Conhecimento e atitudes de pediatras em relação à cárie dentária. *Interface, Comunicação Saúde Educação*. 2008;12(24):205-10.
- Petersen PE, Bourgeois D, Ogawa H, Estupinan-Day S, Ndiaye C. The global burden of oral diseases and risks to oral health. *Bull World Health Organ*. 2005;83(9): 661-669.
- Antunes JL, Jahn GM, de Camargo MA: Increasing inequalities in the distribution of dental caries in the Brazilian context in Finland. *Community Dent Health* 2005; 22(2): 94-100.
- Tanzer JM, Livingston J, Thompson AM. The microbiology of primary dental risk markers for childhood caries in pediatricians' offices. *J Dent Res*. 2001; 89:378-383.
- Ferreira SH, Béria JU, Kramer PF, Feldens EG, Feldens CA: Dental caries in 0- to 5-year-old Brazilian children: prevalence, severity, and associated factors. *Int J Paediatr Dent* 2007;17(4): 289-296.
- Declerck D, Leroy R, Martens L, Lesaffre, E, Garcia-Zattera M-J, Vanden Broucke S, Debyser M, Hoppenbrouwers K: Factors associated with prevalence and severity of caries experience in preschool children. *Community Dent Oral Epidemiol* 2008; 36(2): 168-178.
- Pannunzio E, Amanico OM, Vitalle MS, Souza DN, Mendes FM, Nicolau J. Analysis of the stimulated whole saliva in overweight and obese school children. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(1):32-6.
- Mandel ID. Relation of saliva and plaque to caries. *J Dent Res*. 1974;53(2):246-66.
- Marsh PD. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Adv Dent Res*1994;8(2):263-271.
- Loesche WJ. Role of Streptococcus mutans in human dental decay. *Microbiol Rev* 1986; 50(4):353-80.
- Fejerskov, O. Concepts of dental caries and their consequences for understanding the disease. *Community Dent. Oral Epidemiol*. Copenhagen. 1997; 25(1): 5-12.
- Grindefjord M, Dahllöf G, Nilsson B, Modéer T. Stepwise prediction of dental caries in children up to 3.5 years of age. *Caries Res*. 1996; 30(4):256-266.
- Milgrom P, Riedy CA, Weinstein P, Tanner AC, Manibusan L, Bruss J. Dental caries and its relationship to bacterial infection, hypoplasia, diet, and oral hygiene in 6- to 36-month-old children. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2000 28(4):295-306.
- Palmer CA, Kent R Jr, Loo CY, Hughes CV, Stutius E, Pradhan N, Dahlan M, Kanasi E, Arevalo Vasquez SS, Tanner AC. Diet and caries-associated bacteria in severe early childhood caries. *J Dent Res*. 2010;89(11):1224-9.
- Marsh PD. Are dental diseases examples of ecological catastrophes? *Microbiology* 2003; 149(2): 279-94.
- Bowen WH. Do we need to be concerned about dental caries in the coming millennium? *Crit Rev Oral Biol Med* 2002;13(2):126-131.
- Marshall TA, Broffitt B, Eichenberger-Gilmore J, Warren JJ, Cunningham MA, Levy SM. The roles of meal, snack, and daily total food and beverage exposures on caries experience in young children. *J Public Health Dent*. 2005;65(3):166-173.
- Rekola M. In vivo acid production from medicines in syrup form. *Caries Res*. 1989; 23(6):412-416.
- Hebling J, Teixeira HM, Pizolitto AC. Potencial cariogênico de medicamentos infantis. *Robrac*. 2002;11(31):35-9.
- Priya SMDS; Krishna KMDS. Cariogenic potential of medications used in treatment of children with HIV infection. *Spec Care Dentist*. 2014; 34(3): 127-130.
- Babu KL, Doddamani GM, Naik LR, Jagadeesh KN. Pediatric liquid medicaments - Are they cariogenic? An in vitro study. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2014; 4(2): 108-112.
- Sunitha S, Prashanth GM, Shanmukhappa, Chandu GN, Subba Reddy VV. An analysis of concentration of sucrose, endogenous pH, and alteration in the plaque pH on consumption of commonly used liquid pediatric medicines. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2009;27(1):44-8.
- Xavier AFC, Cavalcanti AL, Oliveira MC, Vieira FF. Antibióticos líquidos de uso pediátrico: caracterização físico-química. *HU Revista Juiz de Fora*. 2011;37(4):397-401.
- Duarte S, Klein MI, Aires CP, Cury JA, Bowen WH, Koo H. Influences of starch and sucrose on streptococcus mutans biofilms. *Oral Microbiology and Immunology, Copenhagen*. 2008;23(3):206-212.
- Simons, F. The pharmacological and use of H1-receptor antagonist drugs. *N Engl J Med* 1994;330(23):1663-70.
- Leurs, Ron. H1-antihistamines: Inverse agonism, anti-inflammatory effects and cardiac effects. *Clin Exp Allergy* 2002; 32(4): 489-498.
- Souza MIC, Segal MT, Medeiros UV, Barbosa ARS. Potencial cariogênico dos xaropes infantis para doenças respiratórias prolongadas. *JBP, Jornal Brasileira de Odontopediatria e Odontologia do Bebê*, 2002; 5(25):209-214.
- Brasil. Ministério Saúde (MS). Projeto SB Brasil. Brasília: MS; 2010 [site da internet]. [Acesso em: 6 jul 2014]. Disponível em: 189.28.128.100/dab/docs/geral/apresentação_SB2010.pdf
- Fry J, Brooks D, McColl I. Lancaster: MTP Press; 1984. NHS data Book
- Feigal RJ, Gleeson MC, Beckman TM, Greenwood ME. Dental caries related to liquid medication intake in young cardiac patients. *ASDC J Dent Child*. 1984;51(5):360-2
- Silva VS, Silva AN, Maia LC. Antibacterianos pediátricos e cárie dental em crianças: mitos e realidades. *Rev.Paul. Pediatr*. 2002; 20(4):191-195.
- Menezes VA, Cavalcanti GMC, Garcia AFG, Leal RB. Pediatric medicines and their relationship to dental caries. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010;46(1):157-64.